

VIH en la mujer



Dra. Celia Miralles. Servicio de Medicina Interna. Unidad de VIH. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.



Introducción

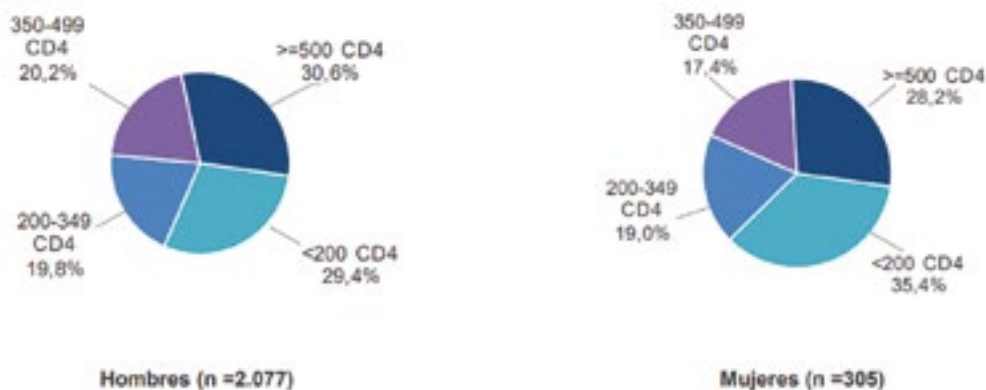
Existen diferencias biológicas entre hombres y mujeres, a través de las cuales se construyen las normas, valores, actitudes y comportamientos que van definiendo tanto la identidad (lo que significa ser mujer u hombre en una sociedad) como los estereotipos de género (cómo se espera que se comporte un hombre o una mujer). Estas diferencias de carácter biológico, social y cultural influyen en los patrones de salud y enfermedad y pueden generar desigualdades.

Las desigualdades en base al sexo y al género son un factor clave en la epidemia de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y afectan el riesgo de infección, la velocidad de progresión de la enfermedad y el acceso y respuesta al tratamiento antirretroviral.^[1,2] Como ejemplo, las mujeres subsaharianas tienen 3 veces más probabilidades de infectarse por el VIH que los varones.^[1] En España, se ha constatado que las mujeres son diagnosticadas de forma más tardía que los hombres, lo cual supone una diferencia en la esperanza de vida de casi 6 años entre aquellas con niveles de CD4 <200 en el momento de iniciar tratamiento antirretroviral (TAR) y aquellas con <350 CD4, independientemente de si han sido diagnosticadas de síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o no (figura 1).^[3,4]

Figura 1

Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según sexo. España 2021

Datos no corregidos por retraso en la notificación^[4]



En general, se ha observado que el hecho de ser mujer y tener infección por el VIH se asocia a cargas virales más bajas, cifras de linfocitos CD4 más elevadas, progresión de la enfermedad más rápida, mejor respuesta inmunitaria y a las vacunas, mayores niveles de inmunoactivación, mayor frecuencia de efectos secundarios a fármacos antirretrovirales antiguos, y a un número superior de suspensiones de tratamiento y seguimiento.^[2,5]

En España, las mujeres con VIH presentan una tasa de mortalidad un 21% menor que los hombres con VIH



El diagnóstico con cifras de CD4<350 cel/mm³ es mayor en las mujeres que en los hombres (56,9% frente a 46,1%) y a su vez, mayor en las mujeres españolas que en las inmigrantes (59,8% vs 40,2%) aunque sin objetivarse diferencias significativas

En España, las mujeres con VIH presentan una tasa de mortalidad un 21% menor que los hombres con VIH.^[3]

Son muy pocos los documentos que abordan de forma amplia la infección por el VIH en las mujeres y sus características diferenciales.^[5] Durante muchos años solo se hablaba de mujer en relación con el VIH en tres escenarios posibles: el embarazo, la transmisión vertical y la neoplasia de cérvix (criterio definitorio de SIDA). Igualmente, la mayoría de las recomendaciones sobre la utilización del (TAR) en mujeres hacen referencia al embarazo, con pocos estudios específicos en mujeres en otras situaciones.^[5]

La realidad del VIH ha cambiado. Se ha convertido en una enfermedad crónica gracias a los tratamientos de los que disponemos en la actualidad, y una proporción elevada de los fallecimientos se deben a causas distintas del SIDA.^[3,6] Las consultas se ocupan de muchos aspectos no relacionados directamente con el VIH, pero que sí impactan en la calidad de vida.

El 46% de las nuevas infecciones por VIH (1,3 millones) y el 53% de los 37,5 millones de personas que viven con el virus son mujeres y niñas según los datos de ONUSIDA en 2022.^[7] La incidencia y prevalencia de infección por VIH en mujeres es baja en nuestro medio, a diferencia de lo que suceden en muchos otros países.^[4]

En España el 14% de las nuevas infecciones (390) en 2021 fueron en mujeres. En España, aproximadamente el 15% de las personas con infección por el VIH son mujeres. En este momento se estima que hay unas 27.000 (24.000-30.000) mujeres mayores de 15 años con infección por el VIH, frente a 120.000 (100.000-140.000) hombres. En 2018 la mediana de edad al diagnóstico de VIH en mujeres fue de 38 años siendo significativamente menor en los hombres (36 años).^[5]

El diagnóstico con cifras de CD4<350 cel/mm³ es mayor en las mujeres que en los hombres (56,9% frente a 46,1%) y a su vez, mayor en las mujeres españolas que en las inmigrantes (59,8% vs 40,2%) aunque sin objetivarse diferencias significativas.^[5]

La casi totalidad de los casos de infección por VIH en mujeres se producen por transmisión sexual (80% en España en el año 2021).^[4] Las mujeres son fisiológica y socioculturalmente más vulnerables y el riesgo de contagio se acrecienta con la edad. Esto lo confirma un análisis reciente de la cohorte CoRIS, una plataforma científica de investigación que sirve para realizar seguimiento a más de 18.000 personas que viven con el VIH en España.

En ella se describe una población con características epidemiológicas diferentes al resto de la población, con mayor edad media, menor nivel de estudios y mayor proporción de inmigrantes, factores todos ellos que condicionan una mayor susceptibilidad a la infección por VIH. Sin embargo, el sexo no supuso diferencia en la supervivencia ni en las causas de muerte.

Es fundamental revisar con la mayor exhaustividad algunos aspectos psicosociales responsables de la falta de adherencia al tratamiento y a determinadas consultas. Estos



incluyen el estilo de vida, el consumo de tóxicos, la situación laboral, emocional y familiar, entre otros.^[5] Igualmente, es necesario tener en cuenta el ciclo menstrual, la edad fértil/menopausia, los deseos gestacionales, el uso de métodos anticonceptivos y la asistencia a controles ginecológicos.^[5]

Es especialmente complejo para las mujeres comunicar a su pareja el estatus serológico en relación al VIH para que ésta se realice la prueba, ya que el estigma y la discriminación son mayores en las mujeres con infección por el VIH que en los hombres.^[5]

Es especialmente complejo para las mujeres comunicar a su pareja el estatus serológico en relación al VIH para que ésta se realice la prueba, ya que el estigma y la discriminación son mayores en las mujeres con infección por el VIH que en los hombres^[5]

Etapas en la vida de la mujer con VIH

El VIH impacta en cada una de las etapas de la vida. Desde la adolescencia a la menopausia, ser mujer supone unos desafíos específicos y con diferentes fases y realidades. La mayoría de las mujeres que viven con VIH están en edad fértil y el consejo reproductivo es parte esencial de su atención integral.

A pesar de los avances en el control de la infección por VIH, todavía existe la idea errónea de que las mujeres que la padecen deberían evitar el embarazo.^[5,6]

Muchas mujeres con VIH renuncian a la maternidad por falta de conocimientos, desinformación, estigmas y prejuicios. En algunas ocasiones, incluso refieren ser presionadas por profesionales de la salud para renunciar a ser madres por su seropositividad. En muchas ocasiones, los esfuerzos se centran en la anticoncepción, sin explorar previamente los deseos reproductivos.^[6]

La gestación es un momento clave y determinante de la adherencia al tratamiento. Se han identificado factores relacionados positivamente con la adherencia, como una mayor edad o nivel educacional, el compromiso de la familia y la pareja y el estar previamente en tratamiento o recibir otros suplementos o fármacos para el embarazo.^[5] En la cohorte Española CoRIS el 36,8% de las mujeres que fueron madres en el año 2020 refirieron haber percibido poco apoyo social durante el embarazo.^[9]

Si bien sus derechos reproductivos deben ser evidentemente respetados, las mujeres con infección por el VIH deberían recibir una atención preconcepcional específica, por lo que es necesario hablar periódicamente sobre la posibilidad de embarazo. La gestación va a determinar no solo la elección del tratamiento antirretroviral sino el seguimiento, puesto que se consideran embarazos de alto riesgo.^[5]

A pesar de las garantías de un recién nacido sano, según datos de la cohorte CoRIS casi la mitad de los embarazos en 2020 (21 de 53) fueron no planeados.^[9]

La elección entre los métodos anticonceptivos disponibles, métodos de barrera (condón femenino y masculino), anticonceptivos hormonales (orales, DIUS, e implantes), deberán adaptarse a cada mujer y sus necesidades cambiantes.



A pesar de los avances en el control de la infección por VIH, todavía existe la idea errónea de que las mujeres que la padecen deberían evitar el embarazo

En la etapa actual de la infección por VIH con TAR eficaz casi universal, las comorbilidades, presentes aún con carga viral indetectable son la mayor amenaza a la calidad de vida de las personas con VIH.^[3] Son más prevalentes que en la población de referencia y más aún en las mujeres VIH.^[10,11] La expectativa de vida en las mujeres con VIH se va acercando a la población de referencia y va creciendo el número de las que alcanzan la menopausia.^[5]

El porcentaje de personas mayores de 50 años con infección VIH se encuentra en España en un 56,9% en el año 2020.5

Algunos estudios han detectado un adelanto en la edad de la menopausia en mujeres con VIH con valores de CD4 menores a 200 cel/mm^[3] en comparación con la población general.^[5] Así mismo, las nuevas infecciones que se producen a partir de los 50 años también contribuyen al aumento del número de mujeres menopáusicas con VIH.^[5]

Su patogenia es multifactorial, incluyendo factores de riesgo clásicos, los fármacos antirretrovirales y el propio VIH. La inflamación persistente contribuye a su génesis y se han observado diferentes perfiles según el sexo.^[11,12] La menopausia se ha señalado como factor de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico y el consecuente aumento del riesgo para la salud cardiovascular, así como la patología ósea que se exacerban con el déficit de estrógenos de la menopausia.^[5,13]

El porcentaje de personas mayores de 50 años con infección VIH se encuentra en España en un 56,9% en el año 2020

Existe evidencia de que las mujeres con VIH presentan el doble de riesgo de desarrollar síndrome metabólico que los varones.^[5]

Con respecto a la enfermedad cardiovascular, sus tasas son elevadas en la población con VIH, con mayor incidencia en las mujeres.^[14] En una revisión de 39 estudios sobre diferentes aspectos de la enfermedad cardiovascular en las mujeres VIH se constata, además, el manejo sub-óptimo de los factores de riesgo modificables.^[15]

Una mayor tasa de eventos cardiovasculares en la mujeres con VIH se ha confirmado en la patología coronaria, los accidentes cerebro-vasculares y la insuficiencia cardiaca.^[16,18]

En el estudio prospectivo del grupo ALLERT que incluyó 6.933 participantes (20% mujeres), con un seguimiento medio de 3,4 años se observó una mayor tasa/1.000 personas año de ictus o accidente isquémico transitorio en las mujeres con VIH en comparación con los hombres con VIH (2,88 vs 1,40) (figura 2).^[16]

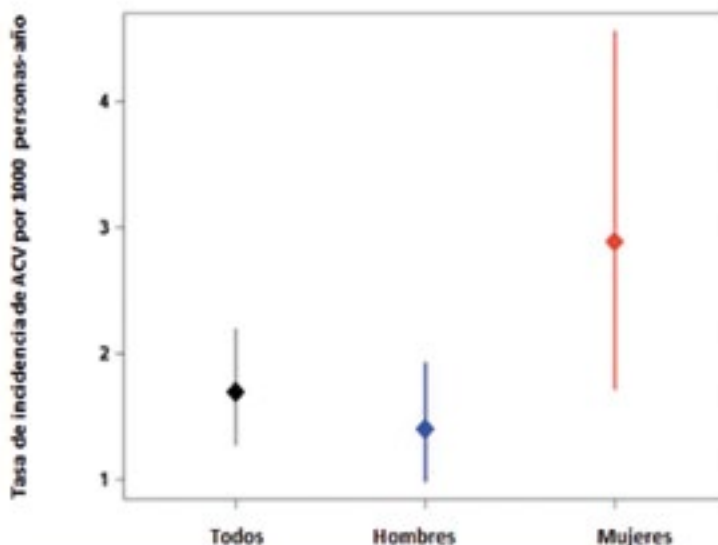
Una mayor tasa de eventos cardiovasculares en la mujeres con VIH se ha confirmado en la patología coronaria, los accidentes cerebro-vasculares y la insuficiencia cardiaca



Figura 2

Tasa de incidencia de ACV por 1000 personas-año en hombres y mujeres con infección por el VIH

Adaptada de Chow et al. AIDS. 2018;32(9):1125



Nº de ACV	54	36	18
Personas-Año	32,023	25,871	6,242
Tasa (por 1000 personas año)	1.69 (1.27-2.20)	1.40 (0.98-1.93)	2.88 (1.71-4.56)

Frazier y cols. evaluaron las comorbilidades asociadas con RCV a través de una entrevista y de los datos extraídos de la historia clínica, en una muestra de 7.439 pacientes con infección por el VIH (25% mujeres, 10% mayores de 65 años). Se identificó una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las mujeres frente a los hombres. Así en el grupo de mujeres entre 50-65 años se observó más obesidad e hipertensión, mientras que en mujeres mayores de 65 se objetivaron mayores tasas de diabetes. Los niveles de colesterol fueron más elevados en las mujeres en ambos grupos de edad. Como en otros estudios, el manejo de estas comorbilidades era peor que en los hombres.^[5,19]

Con respecto a la salud ósea, los pacientes con VIH sufren con frecuencia alteraciones del metabolismo óseo debido a factores patogénicos múltiples y con diferencias respecto al sexo.^[11,12] En la cohorte metabólica de Módena se estudió de forma prospectiva realizando al menos dos mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) en 839 mujeres y 1.759 hombres que iniciaban TAR, con un seguimiento de 10 años (media 4,6 años). La DMO en mujeres, incluidas mujeres premenopáusicas, disminuyó el doble que en hombres.^[5,20]

Además de la diabetes, el aumento de colesterol y triglicéridos y la osteoporosis, empeoran el insomnio, la ansiedad y la depresión, compañeras frecuentes de la mujer con VIH en todas las etapas vitales. El riesgo de depresión en las mujeres con infección por el VIH se incrementa de 2-4 veces durante el período menopáusico y la severidad de los trastornos psicológicos es mayor en mujeres que en hombres.^[10,13]



El deterioro neurocognitivo descrito en la población con infección por el VIH que está envejeciendo parece ser aún más prevalente entre las mujeres.^[21]

Investigadores de las cohortes longitudinales WIHS y MACS compararon la función cognitiva en 1.420 pacientes, la mitad mujeres (429 de ellas VIH positivas), con la misma proporción de hombres sin infección por el VIH que actuaron como controles (pareados por edad, nivel educativo, estado mental, uso de drogas, etc.). Se observó una mayor vulnerabilidad neurocognitiva entre las mujeres con infección por el VIH en las áreas de velocidad psicomotora y de procesado, atención y habilidades motoras. Estas diferencias no se observaron en la población de mujeres sin infección por el VIH.^[22]

El uso de la terapia hormonal sustitutiva estaría indicado en casos con sintomatología severa, aunque existen pocos datos sobre su eficacia y seguridad. Si se utiliza, debe ser durante el menor tiempo posible y en la mínima dosis eficaz con efecto sobre los síntomas dado el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado a su uso. En las mujeres con infección por el VIH además es necesario tener en cuenta las posibles interacciones existentes entre los Inhibidores de la proteasa y la THS que siempre hay que valorar.^[5]

Tratamiento antirretroviral (TAR) en las mujeres

Aspectos generales

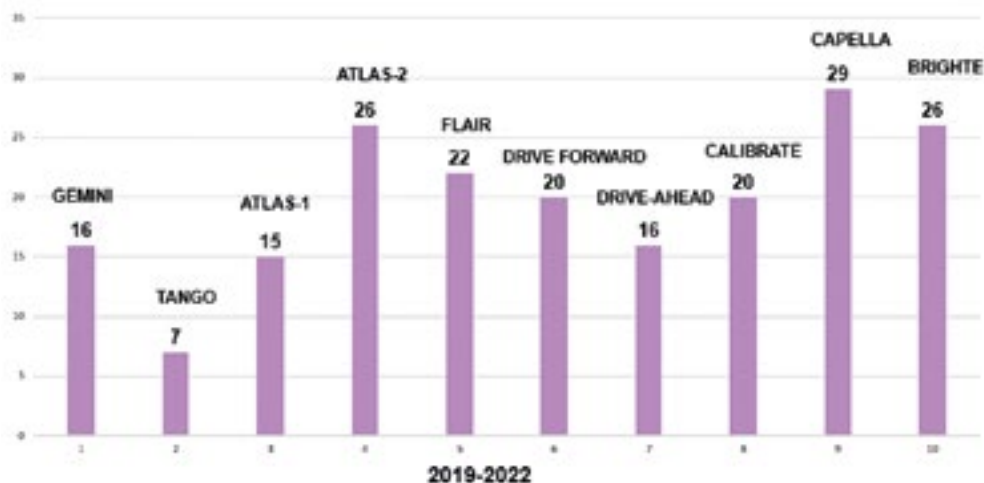
La infra representación de las mujeres en los ensayos clínicos en general y con antirretrovirales (ARV) en particular, supone una brecha en el conocimiento de la interacción de los fármacos en el cuerpo femenino (figura 3).^[23]

Figura 3

Porcentaje de mujeres en los ensayos clínicos de registro de los nuevos antirretrovirales

Fuente propia

Mujeres (%) en los EC de registro de los nuevos ART





La cohorte NA-ACCORD ha mostrado que es menos probable que las mujeres consigan cargas virales indetectables en comparación con los hombres porque tienen mayor dificultad de acceso al TAR

Las indicaciones en las guías se basan en datos provenientes, en su mayoría, de población VIH masculina, ya que las mujeres, y especialmente las mujeres en edad fértil, han sido excluidas de los ensayos clínicos, lo que ha propiciado una falta de análisis de las diferencias por sexo/género.^[2,24] Por ejemplo, se han descrito diferencias en procesos metabólicos y aclaramiento renal y hepático, que pueden influir en la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.^[24]

En un metaanálisis realizado en 2016, se constató que los estudios sobre tratamientos antirretrovirales llevados a cabo entre 1994 y 2011 seguían mostrando una infrarrepresentación de mujeres entre los participantes (19,2%), que era aún menor entre los estudios dedicados a investigar una cura potencial (11,1%).^[2]

La FDA recomendó la realización de estudios post comercialización para valorar la eficacia en mujeres, dada la baja representación en ensayos pivotaes. Debido a esta baja representación, hallazgos relacionados con diferencias en los fallos virológicos o la respuesta a tratamientos antirretrovirales entre hombres y mujeres no han podido ser confirmados.^[24] Hasta el momento no se han demostrado diferencias en la eficacia en función del sexo, aunque sí se ha visto una mayor proporción de abandonos y efectos secundarios en mujeres.^[25] Los estudios de cohortes pueden aportar información a más largo plazo, pero los resultados son dispares.^[5]

La cohorte NA-ACCORD ha mostrado que es menos probable que las mujeres consigan cargas virales indetectables en comparación con los hombres porque tienen mayor dificultad de acceso al TAR.^[5]

A pesar de la recomendación de las agencias reguladoras, hace más de dos décadas, sobre la necesidad de incluir mujeres en la investigación clínica (la FDA exigió estudios post comercialización de los nuevos fármacos), el problema sigue sin resolverse. Así, la carencia de datos de gestantes con los nuevos agentes "long-acting", trae consigo unas importantes limitaciones en su implementación en la vida real: están excluidas de su uso las mujeres ya embarazadas o planeando estarlo.^[26]

Eficacia del tar en las mujeres

Existen claras diferencias en función del sexo que afectan a la farmacocinética. Así, la mayor lentitud en el vaciado gástrico de las mujeres influye en la biodisponibilidad, la mayor proporción de grasa corporal a la distribución del fármaco, los distintos niveles de expresión de CYP al metabolismo y el menor filtrado glomerular debido al menor peso corporal disminuye la eliminación de este. Igualmente, también se han demostrado diferencias en la farmacodinámica.^[24]

El mayor fracaso virológico observado en mujeres frente a los hombres en algún ensayo clínico como el ACTG A5257 (atazanavir y efavirenz con 2 grupos de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos) suscitó la duda sobre la posible disparidad en eficacia de algunos fármacos según el sexo. Se postularon como causas las diferencias en toxicidad o farmacocinética, pero análisis más minuciosos señalaron que la clave estaba en la baja adherencia, determinada por factores sociodemográficos como, menor nivel educativo, el desempleo o los efectos secundarios.^[29]

Estos hallazgos subrayan la necesidad de, por un lado, evaluar los fármacos directamente en las mujeres más que extrapolar los resultados de los hombres, y en segundo lugar implementar intervenciones para mejorar la adherencia centradas en estas poblaciones más vulnerables.^[24] Actualmente carecemos de datos para recomendar un régimen ARV particular en mujeres en relación con su eficacia.



En los últimos años, globalmente, tanto en los estudios pivotaes de los nuevos ARV como en los postcomercialización la eficacia en las mujeres es similar a la de los hombres con equiparable control virológico, respuesta inmunológica y resultados clínicos.^[30,31]

Seguridad del TAR en las mujeres

El sexo puede influenciar la frecuencia, presentación y severidad de algunos efectos adversos. Desde la zidovudina, los ARV ha supuesto una mayor carga de toxicidad en las mujeres lo que han traído consigo más abandonos tanto en ensayos clínicos como en estudios de cohortes. Como mecanismo subyacente, además de las ya mencionadas diferencias en el perfil farmacocinético de los ARV, se suma un menor índice de masa corporal, proteínas plasmáticas y hemoglobina, y distintos perfiles de hormonas y citoquinas.

Varios estudios con los antiguos ARV ha demostrado hepatotoxicidad por nevirapina y acidosis láctica con zidovudina, didanosina y estavudina mediadas por la mayor vulnerabilidad a la toxicidad mitocondrial de las mujeres.^[24,32,33] Finalmente, las mujeres, sobre todo las de raza negra, parecen aumentar más de peso que los hombres tras el inicio del TAR, en especial con inhibidores de la integrasa.^[34-36]

La obesidad es factor independiente de riesgo cardiovascular en una población que ya soporta una mayor prevalencia de los factores clásicos, pero las consecuencias cardiovasculares a largo plazo debidas al aumento de peso secundario a los tratamientos antirretrovirales son aún desconocidas.^[34,36]

Mientras los mecanismos subyacentes a la excesiva ganancia de peso se investigan, es necesario el consejo constante sobre hábitos saludables y el diagnóstico y tratamiento precoz de los trastornos metabólicos y los eventos cardiovasculares.^[5]

Los efectos secundarios de los tratamientos antirretrovirales, más frecuentemente informados por mujeres, pueden influir en la adherencia a los mismos, disminuyendo su eficacia.^[24]

TAR en la edad fértil

TAR en la adolescencia

Actualmente el TAR tiene indicación universal siendo considerada en el caso de los adolescentes, una medida de salud pública por la mayor frecuencia de relaciones sexuales no protegidas que se registra en esta etapa. Debe optarse por un TAR con esquemas simplificados y son baja toxicidad para facilitar el cumplimiento. Se deben valorar las interacciones con otros fármacos como los anticonceptivos o las sustancias de abuso que pueden consumirse en esta etapa de la vida.^[5]

En adolescentes que han iniciado las relaciones sexuales se deben evitar antirretrovirales que no sean seguros en el embarazo.^[5]

TAR y anticoncepción hormonal

El consejo reproductivo forma parte esencial de la visita inicial y la evaluación continuada de las mujeres con VIH. El uso de los diferentes métodos anticonceptivos que incluyen terapia hormonal es cada vez más frecuente entre la población con infección por el VIH.

Los anticonceptivos hormonales son seguros y eficaces, aunque en estos últimos debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con los ARV, ya que en muchas ocasiones las rutas metabólicas pueden solaparse.^[5] Los estrógenos/progestágenos son metabolizados mediante la glucuronización y a través del citocromo P450 (CYP1A2 y 3A4), vías metabólicas compartidas por varios ARV.^[5]

La concentración de los AH puede ser inducida o inhibida, con riesgo de ineficacia o toxicidad respectivamente.^[5]



Son ejemplos de inductores algunos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos como nevirapina, efavirenz y etravirina, y de inhibidores los ARV intensificados como darunavir/cobicistat o elvitegravir/cobicistat. Los inhibidores de la integrasa raltegravir, dolutegravir y bictegravir, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos como doravirina y cabotegravir + rilpivirina pueden ser administrados con seguridad (tabla 1).^[37]

Figura 3

Descripción de las posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales y todos los métodos anticonceptivos disponibles en España. Extraída de Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto

	EE	DG	DSP	GST	LNG	NET	NGT	NGL	DSG	ETH	ETH-AV	LNG-DIU	AMPD	NLG-P	LNG-EC	AU-AE		
EE	11 9 %	144 %	142 %	---	122 %	120 %	114 %	---	13%	---	---	---	---	---	---	---	12 5 %	12 5 %
COC GESTAGENOS	DG	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
	DSP	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
	GST	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
	LNG	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
	NET	↑	114 %	117 %	↓	15% ↓	119 %	111 %	---	---	---	---	---	---	---	---	---	↑
PSG PROG NO ORAL	NGT	18 5 %	↑	↑	104 %	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	11 26 %	11 26 %
	NGL	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
PROG NO ORAL	DSG	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
	ETH	↑	↑	152 %	163 %	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
PROG NO ORAL	ETH-AV	↑	↑	↑	27 80 %	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
	LNG-DIU	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
PROG NO ORAL	AMPD	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	NLG-P	↑	↑	163 %	↓	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
PROG NO ORAL	LNG-EC	↑	↑	↑	158 %	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑
	AU-AE	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	---	---	---	---	---	---	---	---	↑	↑

COC. GESTAGENOS (anticonceptivos orales combinados). PSG (píldoras con solo gestágenos). PROG NO ORAL (tipos de progestinas de los anticonceptivos por vía no oral). FAR: fármacos antirretrovirales, EE: etinil estradiol, DSG: desogestrel, DSP: drospirenona, GST: gestodeno, LNG: levonorgestrel, NET: noretisterona, NGT: norgestimato, NGL: norgestrel, LNG: levonorgestrel, NET: noretisterona, ETN (I): etonorgestrel (implante), ETN (AV): etonorgestrel (anillo vaginal), LNG-DIU: levonorgestrel- DIU. AMPD: acetato de medroxiprogesterona depot, NLG: norelgestromina NET-P: Noretisterona-parche, LNG-EC: levonorgestrel-contracepción de emergencia, AU-AE: acetato de ulipristal-anticonceptivo emergencia verde= no interacción. Rojo= Se recomienda no usar conjuntamente. Naranja= interacción potencial que puede requerir un ajuste de la dosis o monitorización. Amarillo= la interacción potencial que se predice es de intensidad débil o improbable que afecte la eficacia anticonceptiva.

o Potencial incremento de exposición al TAR



El implante subcutáneo de etonorgestrel es el método anticonceptivo más seguro que existe para prevenir el embarazo, pero se ha constatado una mayor tasa de fallos en las pacientes en tratamiento antirretroviral con efavirez y nevirapina.^[37] El efavirez también parece disminuir la eficacia de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel, por lo que algunos autores aconsejan doblar la dosis de la misma. En mujeres que reciben fármacos inductores de CYP3A4 no se aconseja la anticoncepción de emergencia con ulipristal.^[37]

TAR y embarazo

La decisión de llevar a cabo un embarazo es compleja, dado que el VIH afecta muchos aspectos de la vida cotidiana, e incluyen preocupaciones sobre la posible transmisión al feto y la esperanza de vida de la madre. Las mujeres infectadas por el VIH sexualmente activas tienen las mismas posibilidades de quedarse embarazadas que cualquier otra mujer. El VIH aumenta el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para la criatura y su identificación precoz previene de manera eficiente la transmisión de la madre al niño si se implementan el tratamiento y controles adecuados.^[37]

Actualmente se permite el parto vaginal al haber identificado la carga viral como el principal factor de riesgo para la transmisión vertical.^[8] En mujeres que reciben TAR y mantienen carga viral plasmática entre 50 y 1.000 copias/ml se debe individualizar la decisión, aunque por encima de 400 copias/ml es necesario prestar atención a los antecedentes de adherencia y la existencia de fracasos previos.^[5]

El TAR disminuye la transmisión vertical, por lo que la gestación es siempre una indicación absoluta para recibirlo, con el objetivo de lograr una carga viral indetectable lo antes posible.^[37]

Las guías del uso de ARV en la concepción y embarazo están adaptándose continuamente. Con la actualización de los datos de la cohorte Tsepamo, el riesgo de defectos en el tubo neural observados con dolutegravir en el momento de la concepción ha disminuido a la tasa común a todos los ARV (0,19%) excepto efavirez que con 0,07% se iguala a la población VIH negativa.

Por ello, el dolutegravir se considera ahora de elección como TAR de inicio tanto en las mujeres planeando un embarazo como durante el mismo, junto con el raltegravir cuya única limitación es la posológica. Se contraindica el uso de cabotegravir oral y long-acting, bictegravir, doravirina, etravirina e ibalizumab con datos limitados hasta la fecha (ver tabla 2, siguiente página).^[38]

En las mujeres embarazadas que están ya recibiendo TAR bien tolerado y eficaz con combinaciones de antirretrovirales sin suficientes datos en el embarazo (con respecto a la combinación pero con componentes individuales ya probados), aunque el Department of Health and Human Services (departamento de sanidad y servicios humanos) de EE.UU. no recomienda su uso, se pueden mantener las terapias duales (dolutegravir más lamivudina o rilpivirina), siempre y cuando se garantice la eficacia con un estrecho control de la carga viral cada 1-2 meses. En el caso de las combinaciones con bictegravir o doravirina con datos insuficientes se discutirá con la mujer la posibilidad del cambio y de permanecer en el mismo régimen, se asegurará la eficacia como en el caso anterior.

TAR y menopausia

Las principales comorbilidades que ven aumentada su prevalencia en la mujer postmenopáusica en población general son la enfermedad cardiovascular, las alteraciones del sistema nervioso central y la osteoporosis. Estas, también están relacionadas con la infección por el VIH por lo que es difícil conocer la contribución de cada proceso a dicho aumento de la prevalencia; no existiendo estudios que comparen.^[5]



Tabla 2

Recomendaciones específicas para distintas situaciones para el uso de fármacos antirretrovirales en mujeres embarazadas y que intentan concebir

Simplificada de <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/recommendations-arv-drugs-pregnancy-situation-specific-conceive-full>

ARV+ 2 AN ABC/3TC TAR/TDF/FTC	Embarazada sin TAR	Embarazada en tratamiento con carga viral suprimida	Embarazada que recibió previamente TAR y lo reinicia	Embarazada con TAR mal tolerado o con carga viral no suprimida	No embarazada, tratando de concebir
DTG	Priorizar	Continuar	Priorizar	Priorizar	Priorizar
RAL	Priorizar	Continuar	Priorizar	Priorizar	Priorizar
BC	Datos insuficientes	Datos insuficientes	Datos insuficientes	Datos insuficientes	Datos insuficientes
EVG/COBI	No recomendado	Valorar cambio*	No recomendado	No recomendado	No recomendado
ABV/RTV	Priorizar	Continuar	Priorizar	Priorizar	Priorizar
DRV/RTV	Priorizar	Continuar	Priorizar	Priorizar	Priorizar
LPV/RTV	Recomendado solo en situaciones especiales	Continuar	Recomendado solo en situaciones especiales	Recomendado solo en situaciones especiales	Recomendado solo en situaciones especiales
ABV/COBI	No recomendado	Valorar cambio*	No recomendado	No recomendado	No recomendado
DRV/COBI	No recomendado	Valorar cambio*	No recomendado	No recomendado	No recomendado

AN: análogo de nucleótidos; TAR: tratamiento antirretroviral

La elección del TAR idóneo en este periodo debe priorizar aquellas combinaciones que, además de eficaces, tengan un buen perfil de interacciones y no intensifiquen las comorbilidades con creciente prevalencia en esta etapa como la osteoporosis, la dislipemia, la resistencia a la insulina y diabetes y el aumento de peso con acumulo en el depósito abdominal característico de este periodo.

Es necesario tomar en consideración cuestiones como la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas a la hora de elegir el TAR y favorecer el cambio de tenofovir disoproxil fumarato a tenofovir alafenamida.^[20]

Es precisa más información sobre la acción de los nuevos fármacos en este escenario, donde todavía no está claro el mecanismo que subyace el incremento de peso, lo cual contrasta con el conocido efecto supresor del peso de tenofovir disoproxil fumarato y el efavirenz.^[34,39]

Profilaxis preexposición

La profilaxis preexposición (PrEP) ha demostrado reducir el riesgo de infección por VIH a través del sexo en un 99%^[1] En 2014, la OMS recomendó la PrEP en personas usuarias de drogas parenterales, trabajadores sexuales y personas transgénero y personas en instituciones penitenciarias, y especialmente en hombres que tienen sexo con hombres. Sin embargo, más recientemente se ha ampliado la recomendación a personas con riesgo de infección por VIH, más que a poblaciones concretas y basándose en un riesgo individual y no en la pertenencia a un grupo de riesgo.



Las mujeres con infección por el VIH tienden a proponer más el uso del preservativo que los hombres, siendo la respuesta de ellos negativa

Los tratamientos utilizados en las estrategias PrEP se han mostrado seguros durante el embarazo y tampoco se ha constatado que disminuya la efectividad de los anticonceptivos hormonales, por lo que debe ser ofrecido a las mujeres en riesgo de infección.^[40]

Otras consideraciones sobre la atención integral a las mujeres con VIH

Las mujeres suelen referir una disminución importante de la actividad sexual tras el diagnóstico de infección por el VIH. Las mujeres tienen un sentimiento de responsabilidad muy elevado y mucho miedo a transmitir el virus, por ello suelen utilizar más el preservativo cuando los hombres están en riesgo. Esta situación hace reflexionar sobre la direccionalidad de la responsabilidad en la transmisión de la infección que recae sobre la mujer con infección por el VIH, una manifestación más del rol de cuidadora asociado al género.^[5]

Las mujeres con infección por el VIH tienden a proponer más el uso del preservativo que los hombres, siendo la respuesta de ellos negativa.^[5]

Numerosos estudios han demostrado que, en comparación con los hombres con el VIH, las mujeres con el VIH comunican niveles más elevados de problemas emocionales y bajo estado de ánimo, experimentan más rechazo y estigma y utilizan menos estrategias de afrontamiento positivo. La sintomatología depresiva, la soledad y el bajo apoyo social percibido pueden influir en la adherencia al tratamiento antirretroviral.^[5]

La presencia de sintomatología depresiva durante largos periodos de tiempo está asociada a una mayor mortalidad.^[41]

El apoyo psicológico es imprescindible como parte del cuidado de las mujeres con VIH. En un estudio realizado en mujeres de diferentes países y entornos culturales se observó que una quinta parte de las mujeres tenía problemas de salud mental antes del diagnóstico. Estos síntomas eran entre tres y seis veces más altos tras el diagnóstico, por lo que es necesario recordar que el momento del diagnóstico supone un momento muy delicado.^[5]

Las mujeres con VIH constituyen una epidemia paralela a la masculina con necesidades cambiantes según su etapa vital. El documento de Consenso sobre la Asistencia en el Ámbito Sanitario a las Mujeres con Infección por el VIH del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España en el año 2020, recomienda con grado de evidencia A la identificación de las distintas necesidades que tienen hombres y mujeres, teniendo en cuenta las diferencias que se puedan encontrar en el diagnóstico, desarrollo de la enfermedad, así como en el tratamiento en los hombres y las mujeres.^[5]

La presencia de sintomatología depresiva durante largos periodos de tiempo está asociada a una mayor mortalidad



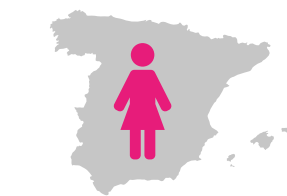
VIH en la mujer

Las desigualdades en base al sexo y al género son un factor clave en la epidemia de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y afectan el riesgo de infección, la velocidad de progresión de la enfermedad y el acceso y respuesta al tratamiento antirretroviral



Las mujeres son diagnosticadas de forma más tardía que los hombres

Se estima que hay 27.000 mujeres mayores de 15 años con VIH, frente a 120.000 hombres



15% de infectados son mujeres

El 80% de los casos de infección por VIH en mujeres (2021) se produjeron por transmisión sexual



El estigma y la discriminación son mayores en las mujeres con infección por el VIH que en los hombres

Las mujeres son fisiológica y socioculturalmente más vulnerables y el riesgo de contagio se acrecienta con la edad

A pesar de los avances en el control de la infección por VIH, todavía existe la idea errónea de que las mujeres que la padecen deberían evitar el embarazo



Numerosos estudios demuestran que, en comparación con los hombres con el VIH, las mujeres tienen niveles más elevados de problemas emocionales y bajo estado de ánimo y utilizan menos estrategias de afrontamiento positivo



Bibliografía

1. Dangerous inequalities: World AIDS Day report 2022. 2022; Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/dangerous-inequalities_en.pdf
2. Curno MJ, Rossi S, Hodges-Mameletzis I, Johnston R, Price MA, Heidari S. A Systematic Review of the Inclusion (or Exclusion) of Women in HIV Research: From Clinical Studies of Antiretrovirals and Vaccines to Cure Strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de febrero de 2016;71(2):181-8.
3. Jarrín I, Rava M, Guerrero JDR, de Lagarde M, Sanz JM, Navarro G, et al. Life expectancy of people with HIV on antiretroviral therapy in Spain. *AIDS*. 2023 Oct 30. doi:
4. Informe VIH_SIDA_2022_CCAA.pdf [Internet]. [citado 26 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/informes%20de%20vigilancia%20VIH%20y%20sida%20anteriores/Informe%20VIH_SIDA_2022_CCAA.pdf
5. Documento de consenso sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH (Actualización agosto 2020). Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/09/Mujer_y_VIH_DEFI.pdf.
6. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *The Lancet*. julio de 2014;384(9939):241-8.
7. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
8. Huertas-Zurriaga A, Palmieri PA, Edwards JE, Cesario SK, Alonso-Fernandez S, Pardell-Dominguez L, et al. Motherhood and decision-making among women living with HIV in developed countries: a systematic review with qualitative research synthesis. *Reproductive Health*. 10 de julio de 2021;18(1):148.
9. Ruiz-Algueró M, Izquierdo R, Suárez-García I, Moreno C, Alejos B, Rava M, Moreno S, Montero Alonso M, Gutiérrez F, Gutierrez Cuellar I, Curran A, Hernando V, Jarrín I; Cohort of the Spanish HIV/AIDS Research Network (CoRIS). Unplanned pregnancies and social and partner support during pregnancy in Spanish women living with HIV - Ruiz-Algueró - 2023 - HIV Medicine - Wiley Online Library. *HIV Med*. junio de 2023;24(6):727-37.
10. Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*. 13 de febrero de 2014;14(1):161.
11. Raghavan A, Rimmelin DE, Fitch KV, Zanni MV. Sex Differences in Select Non-communicable HIV-Associated Comorbidities: Exploring the Role of Systemic Immune Activation/Inflammation. *Curr HIV/AIDS Rep*. 1 de diciembre de 2017;14(6):220-8.
12. Scully EP. Sex Differences in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 1 de abril de 2018;15(2):136-46.
13. Bull L, Tittle V, Rashid T, Nwoko N. HIV and the menopause: A review. *Post Reprod Health*. marzo de 2018;24(1):19-25.
14. Stone L, Looby SE, Zanni MV. Cardiovascular Disease Risk among Women Living with HIV in North America & Europe. *Curr Opin HIV AIDS*. noviembre de 2017;12(6):585-93.
15. Solomon D, Sabin CA, Mallon PWG, Winston A, Tariq S. Cardiovascular disease in women living with HIV: A narrative review. *Maturitas*. 1 de febrero de 2018;108:58-70.
16. Chow FC, Wilson MR, Wu K, Ellis RJ, Bosch RJ, Linas BP. Stroke incidence is highest in women and non-Hispanic blacks living with HIV in the AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials cohort. *AIDS*. 1 de junio de 2018;32(9):1125.
17. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 2007;92(7):2506-12.
18. Janjua SA, Triant VA, Addison D, Szilveszter B, Regan S, Staziaki PV, et al. HIV Infection and Heart Failure Outcomes in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 3 de enero de 2017;69(1):107-8.
19. Frazier EL, Sutton MY, Tie Y, Fagan J, Fanfair RN. Differences by Sex in Cardiovascular Comorbid Conditions Among Older Adults (Aged 50–64 or ≥65 Years) Receiving Care for Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 27 de noviembre de 2019;69(12):2091-100.
20. Erlanson KM, Lake JE, Sim M, Falutz J, Prado CM, da Silva ARD, et al. Bone Mineral Density Declines Twice as Quickly Among HIV-Infected Women Compared to Men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de marzo de 2018;77(3):288-94.
21. Vance DE, Rubin LH, Valcour V, Waldrop-Valverde D, Maki PM. Aging and Neurocognitive Functioning in HIV-Infected Women: A Review of the Literature Involving the Women's Interagency HIV Study. *Curr HIV/AIDS Rep*. diciembre de 2016;13(6):399-411.
22. Maki PM, Rubin LH, Springer G, Seaberg EC, Sacktor N, Miller EN, et al. Differences in Cognitive Function between Women and Men with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de septiembre de 2018;79(1):101-7.
23. Umeh OC, Currier JS. Sex differences in pharmacokinetics and toxicity of antiretroviral therapy. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 1 de abril de 2006;2(2):273-83.
24. d'Arminio Monforte A, González L, Haberl A, Sherr L, Ssanyu-Sseruma W, Walmsley SL, et al. Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. *AIDS*. 15 de mayo de 2010;24(8):1091.
25. Di Giambenedetto, et al. Real-world experience with the two-drug regimen dolutegravir and lamivudine in women with HIV: a systematic literature review. *HIV Glasgow*, 23–26 October 2022, Glasgow, UK / *Virtual J Int AIDS Soc*. 21 de octubre de 2022;25(Suppl 6):e26009.
26. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini C, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 19 de marzo de 2020;382(12):1112-23.
27. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2004;44(1):499-523.
28. Umeh O, Currier J, Park J, Cramer Y, Hermes A, Fletcher C. Sex Differences in Lopinavir (LPV) and Ritonavir (RTV) Pharmacokinetics (PKs) Among HIV-infected Females and Males. *J Clin Pharmacol*. diciembre de 2011;51(12):1665-73.
29. Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *The Lancet HIV*. septiembre de 2016;3(9):e410-20.



30. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1 de diciembre de 2020;85(4):498-506.
31. Soon G (Greg), Min M, Struble KA, Chan-Tack KM, Hammerstrom T, Qj K, et al. Meta-Analysis of Gender Differences in Efficacy Outcomes for HIV-Positive Subjects in Randomized Controlled Clinical Trials of Antiretroviral Therapy (2000-2008). *AIDS Patient Care and STDs*. agosto de 2012;26(8):444-53.
32. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity Associated With Nevirapine Use. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. abril de 2004;35(5):538-9.
33. Boulassel MR, Morales R, Murphy T, Lalonde RG, Klein MB. Gender and long-term metabolic toxicities from antiretroviral therapy in HIV-1 infected persons. *J Med Virol*. septiembre de 2006;78(9):1158-63.
34. Chandiwana NC, Siedner MJ, Marconi VC, Hill A, Ali MK, Batterham RL, et al. Weight Gain After HIV Therapy Initiation: Pathophysiology and Implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 12 de julio de 2023;dgad41.
35. Venter WDF, Bosch B, Sokhela S, Akpomiemie G, Chandiwana N, Tembo A, et al. Final Week 192 results from the ADVANCE trial: First-line. Presentado en *AIDS 2022*. [Citado Noviembre 2023] Disponible en : <https://programme.aids2022.org/Abstract/Abstract?abstractid=12600>.
36. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de septiembre de 2020;71(6):1379-89.
37. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, el embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Grupo de expertos de la División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Julio de 2023. <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/10/Borrador-Documento-de-consenso.pdf>.
38. Situation-Specific Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant People and Nonpregnant People Who Are Trying to Conceive. Table 7 | NIH [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/recommendations-arv-drugs-pregnancy-situation-specific-conceive-full>
39. Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, Brown TT, Cohen C, Das M, et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de octubre de 2021;73(8):1440-51.
40. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado 26 de octubre de 2023]. 76 p. Disponible en: <https://irs.who.int/handle/10665/186275>
41. Mills JC, Pence BW, Todd JV, Bengtson AM, Breger TL, Edmonds A, et al. Cumulative Burden of Depression and All-Cause Mortality in Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 30 de octubre de 2018;67(10):1575-81.