Coordinadora estatal de VIH y sida

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SESIÓN FORMATIVA

"LA INFECCIÓN POR EL VIH Y SIDA EN LAS MUJERES"

28 de marzo de 2017

Dra Rosa Polo

Un poquito de historia para empezar…

Luis Ernesto Miramontes Cárdenas, México 1925-2004

Inventor del primer anticonceptivo oral (1951)

Premio Nacional de Química, 1986

Earle Haas

En 1932 se le concedió la patente del invento del tampón y de la marca Tampax que creó para su comercialización

El médico británico Joseph Mortimer Granville inventó el primer vibrador de baterías en la década de 1880

La meta era usarlo en el consultorio médico como una herramienta terapéutica para combatir lo que en la época victoriana se conocía como histeria femenina

Previamente, el tratamiento era que los médicos acariciaran manualmente a la paciente hasta que alcanzaran el orgasmo, que en el contexto de la época se le denominaba "paroxismo histérico"

El Dr. Mortimer, aburrido de masturbar a mano a sus pacientes, inventó el "vibrador electromecánico"

La anestesia epidural fue descubierta en 1921, por el médico militar Fidel Pagés, natural de Huesca

George Salmon, rector del Trinity College de 1986-1904

Una vez declaró que las mujeres entrarían en el Trinity College "sólo por encima de su cadáver". Y, nunca mejor dicho, ya que en 1904, el año en el que Salmon murió, las mujeres fueron por fin admitidas.

Roberto Novoa Santos, catedrático de Patología y diputado por la Federación Republicana Gallega
"A la mujer no la domina la reflexión y el espíritu crítico sino la emoción y todo lo que tiene que ver con los sentimientos"

Recurrió al argumento de que conceder el voto a la mujer sería dar el triunfo a la derecha y convertir a España en un "Estado conservador o teocrático"

"Creo que podría concederse en el régimen electoral que la mujer fuese siempre elegible por los hombres; pero, en cambio, que la mujer no fuese electora"

Hospital Novoa Santos. Ferrol

QUÉ REPRESENTAN LAS MUJERES EN LA EPIDEMIA DEL VIH

Global summary of the AIDS epidemic | 2015

Number of people living with HIV	Total	36.7 million [34.0 million – 39.8 million]
	Adults	34.9 million [32.4 million – 37.9 million]
	Women	17.8 million [16.4 million – 19.4 million]
	Children (<15 years)	1.8 million [1.5 million – 2.0 million]
People newly infected with HIV in 2015	Total	2.1 million [1.8 million – 2.4 million]
	Adults	1.9 million [1.7 million – 2.2 million]
	Children (<15 years)	150 000 [110 000 – 190 000]
AIDS deaths in 2015	Total	1.1 million [940 000 – 1.3 million]
	Adults	1.0 million [840 000 – 1.2 million]
	Children (<15 years)	110 000 [84 000 – 130 000]

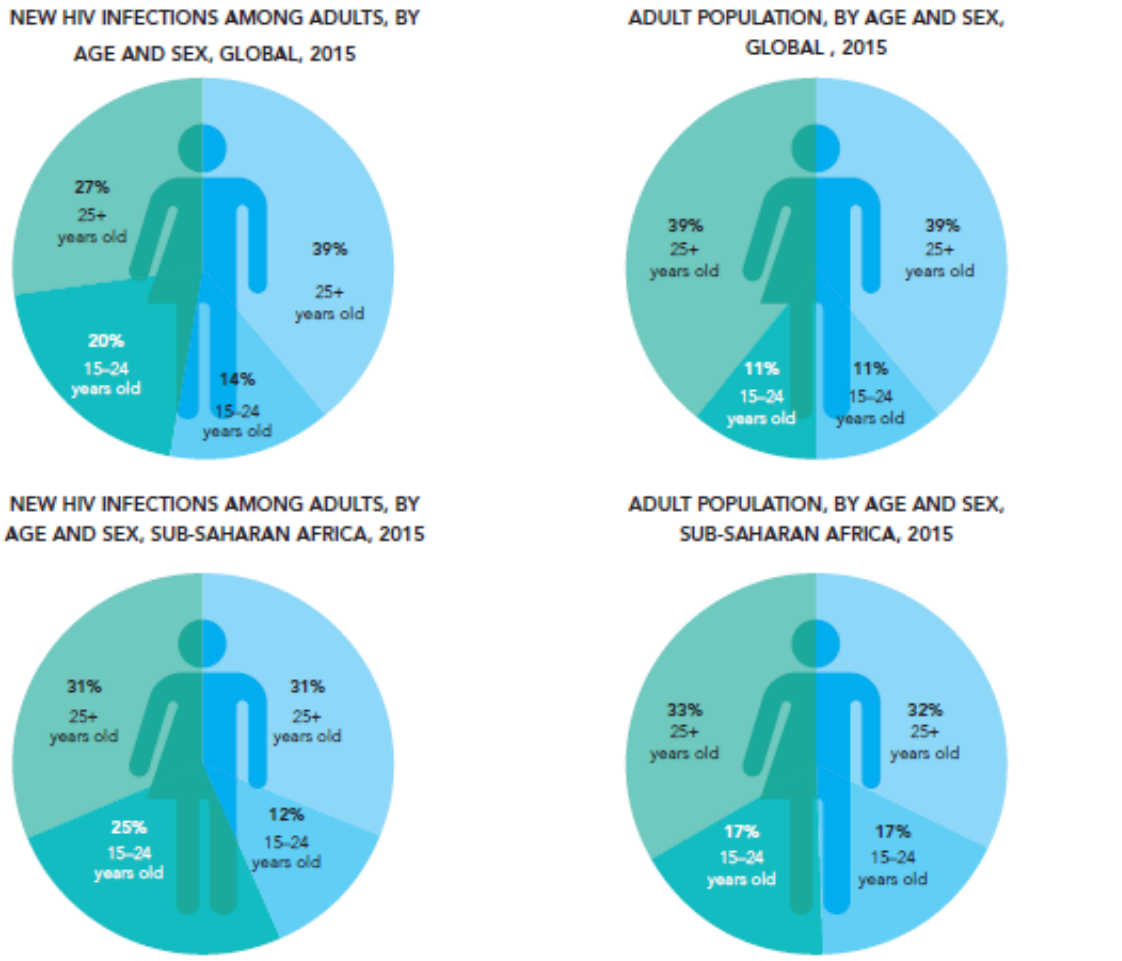
UNAIDS

About 5,700 new HIV infections a day in 2015

- **About 66% are in Sub Saharan Africa**
- **About 600 are in children under 15 years of age**
- **About 5,300 are in adults aged 15 years and older, of whom:**
  - **almost 47% are among women**
  - **about 35% are among young people (15-24)**

UNAIDS

A nivel mundial se observa un número desproporcionado de mujeres jóvenes en los nuevos diagnósticos



Source: UNAIDS 2016 estimates.

Global AIDS UPDATE UNAIDS 2016

HIV diagnoses in women, 2014, EU/EEA

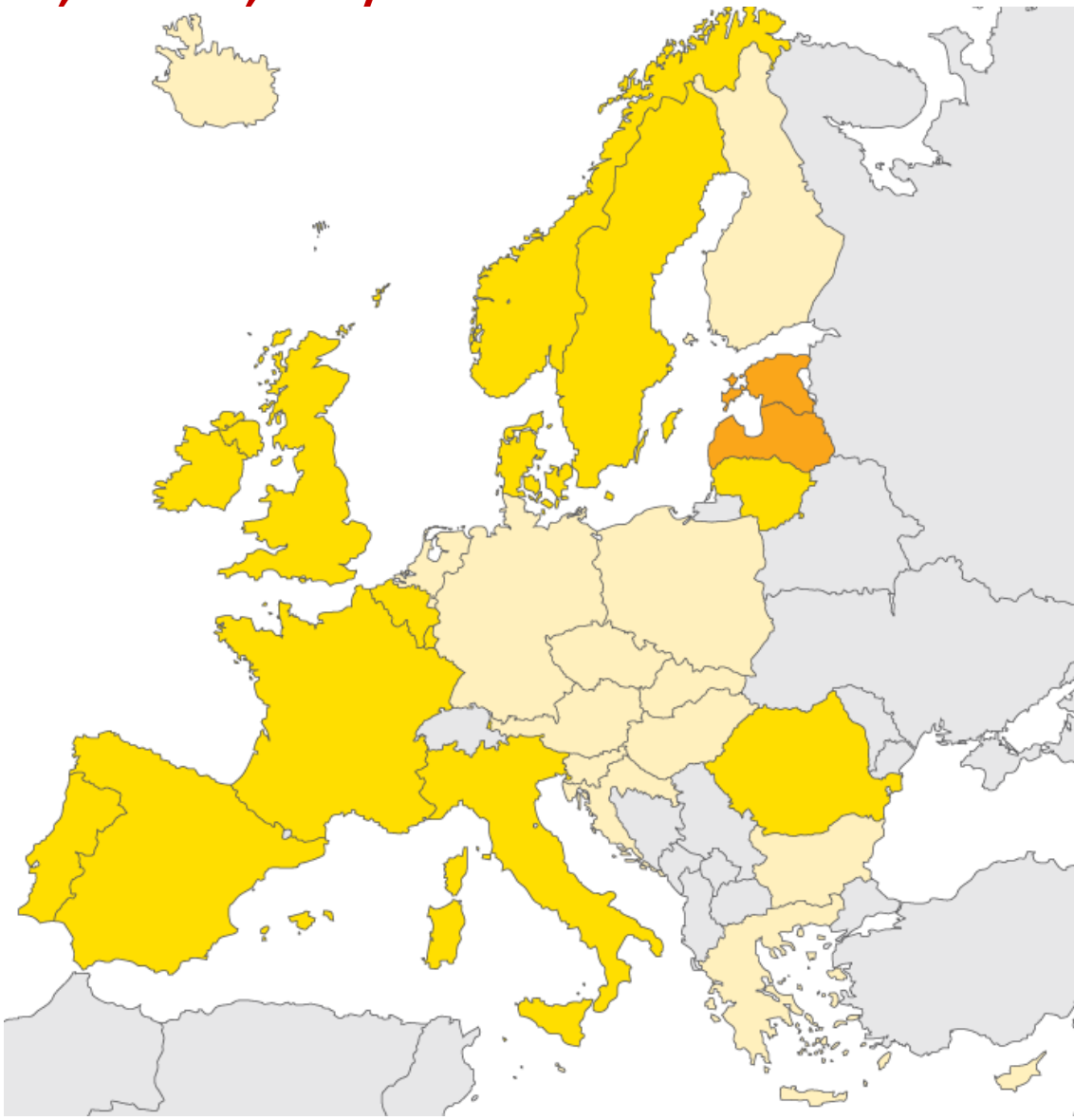
Rate per 100 000 female population

- < 2
- 2 to <10
- 10 to <20
- ≥ 20
- Not included or not reporting

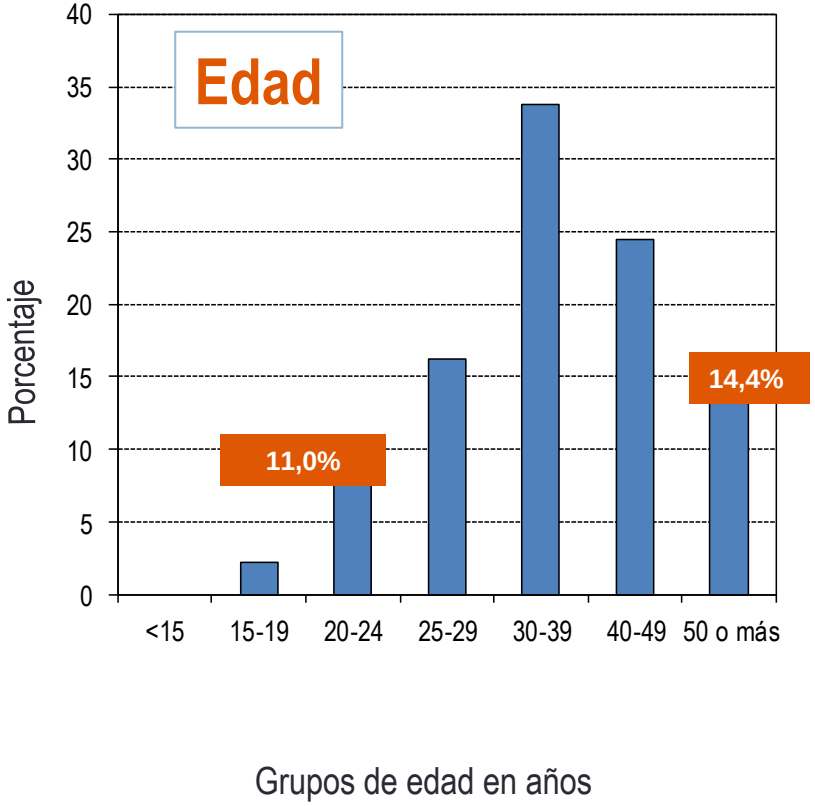
EU/EEA rate 2.6 per 100 000

Non-visible countries

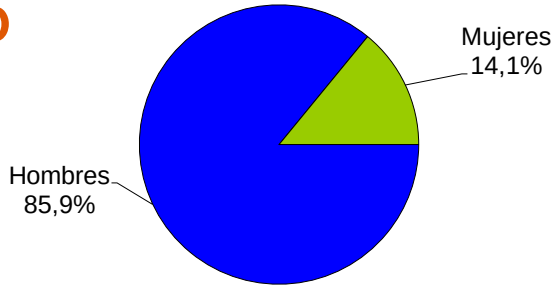
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



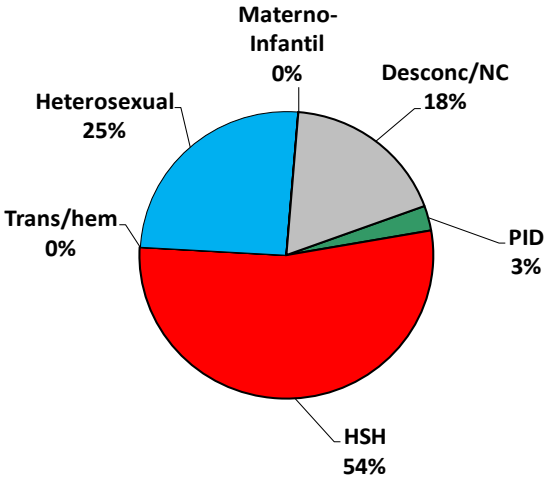
Nuevos diagnósticos de VIH, 2015



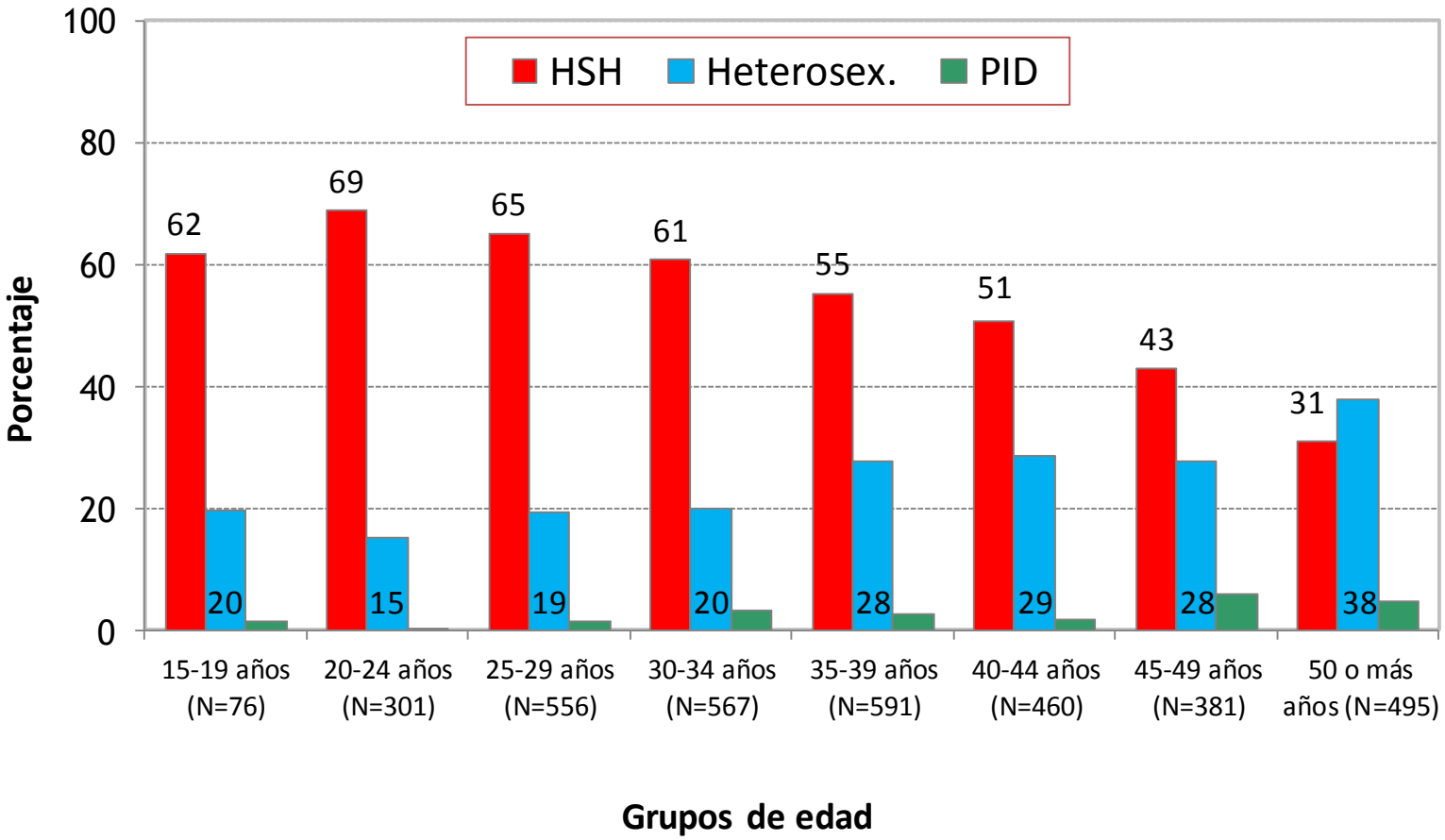
Sexo



Transmisión



Distribución por modo de transmisión según grupos de edad, 2015



Coordinadora estatal de VIH y sida

GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SESIÓN FORMATIVA

"LA INFECCIÓN POR EL VIH Y SIDA EN LAS MUJERES"

28 de marzo de 2017

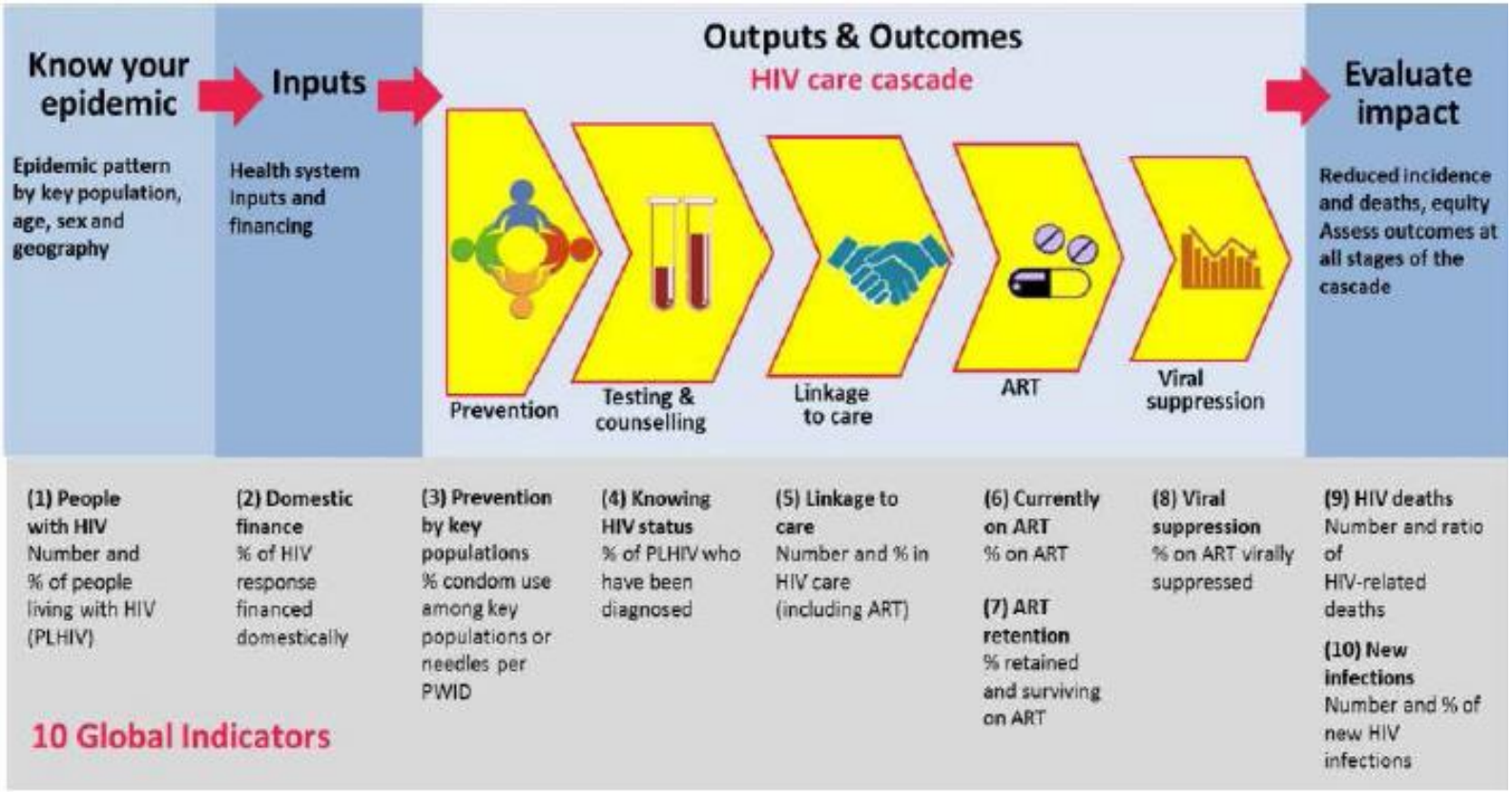
PROGRAMA

- Cómo, cuándo y porqué diagnosticar la infección por el VIH
- Es hora de ir al hospital. ¿Cómo me relaciono con los profesionales y que puedo pedir de ellos?
- ¿Cómo evoluciona la infección por el VIH en las mujeres? ¿Qué nos hace distintas?
- Las distintas etapas de la mujer con el VIH y sus preguntas:
  - ¿Tengo que utilizar el mismo tratamiento que los hombres?
  - ¿Puedo quedarme embarazada? ¿Qué debo tener en cuenta?
  - Tengo más de 50 años, ¿qué cambios voy a experimentar?, ¿Sigo con el mismo tratamiento antirretroviral? ¿qué problemas médicos puedo tener?

Draft for Consultation

World Health Organization

Global Health Sector Strategy on HIV, 2016–2021



TARGETS FOR ENDING THE AIDS EPIDEMIC BY 2030

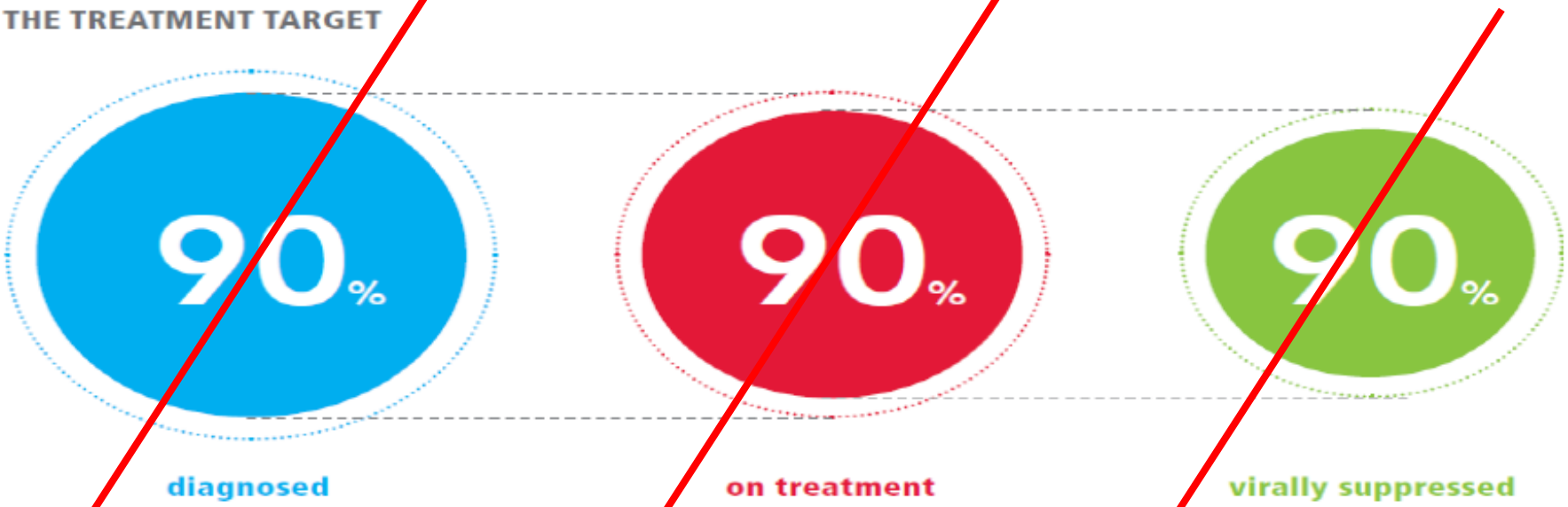
We aim to bring the HIV epidemic under control so that it no longer represents a public health threat to any population or country.

reduction in new HIV infections

reduction in stigma and discrimination

reduction in AIDS-related deaths

Global treatment targets



Diagnóstico tardío

Consecuencias del diagnóstico tardío

- Retraso en el seguimiento clínico
- Retraso del inicio del TAR
- Mayor morbilidad y mortalidad
- Mayor posibilidad de trasmisión de la infección

Proportion of HIV cases diagnosed late (CD4<350 cells/mm^3), 2014, EU/EEA

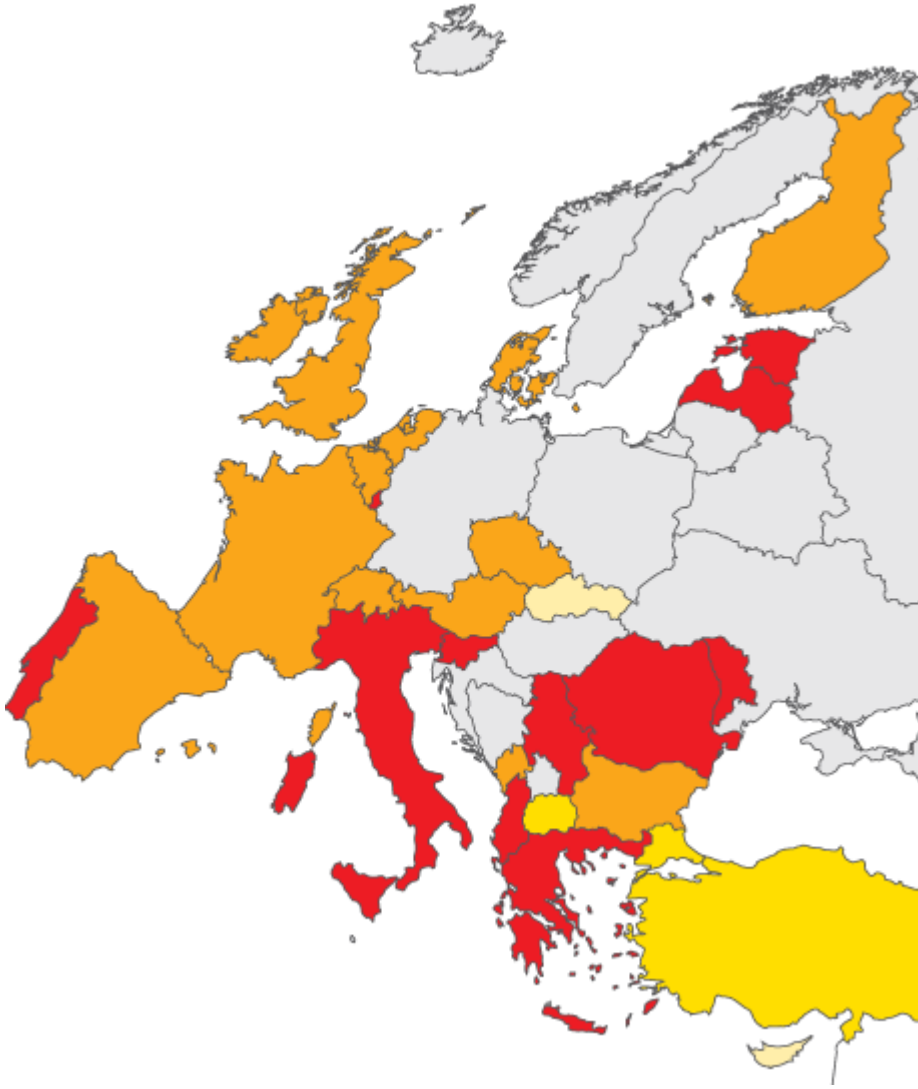
< 30%

30 to <40%

40 to 50%

> 50%

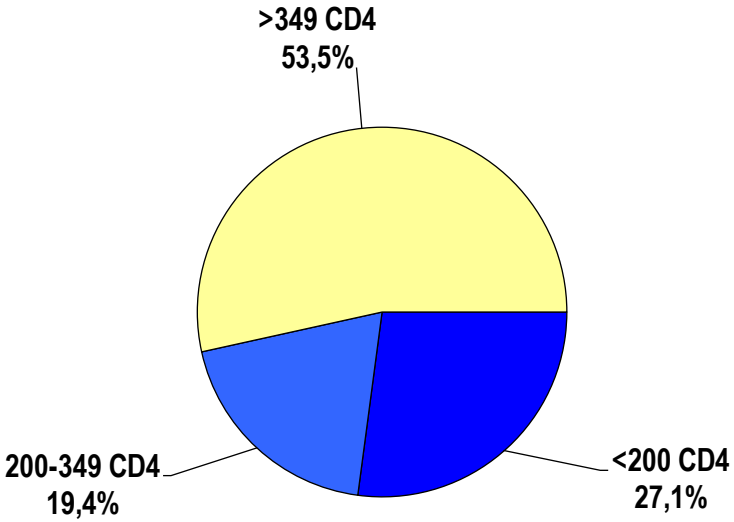
Not included or not reporting



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío, 2015



n = 2.963

46,5% <350 CD4

Diagnóstico tardío según modo de transmisión

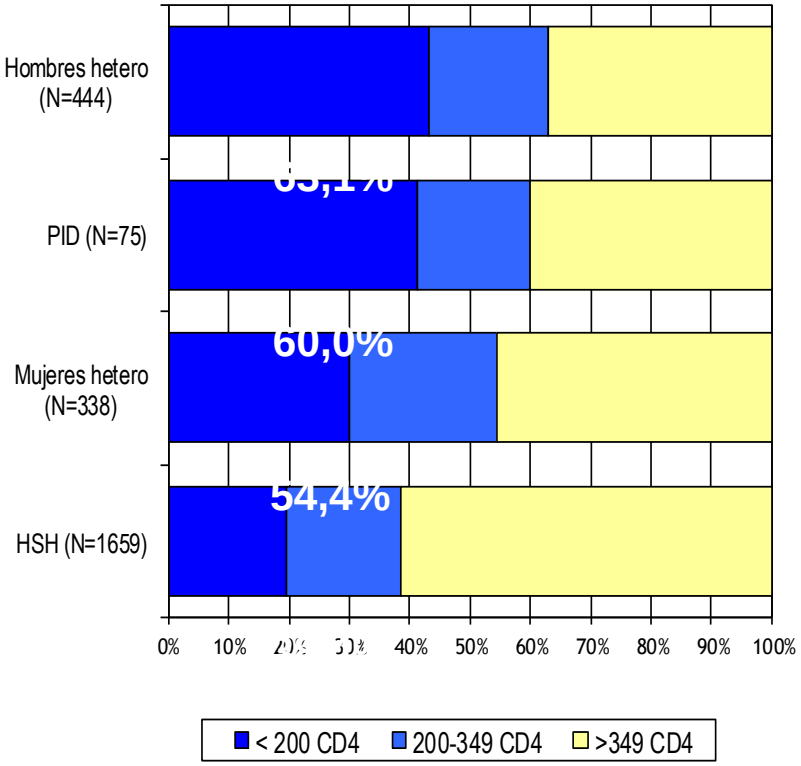
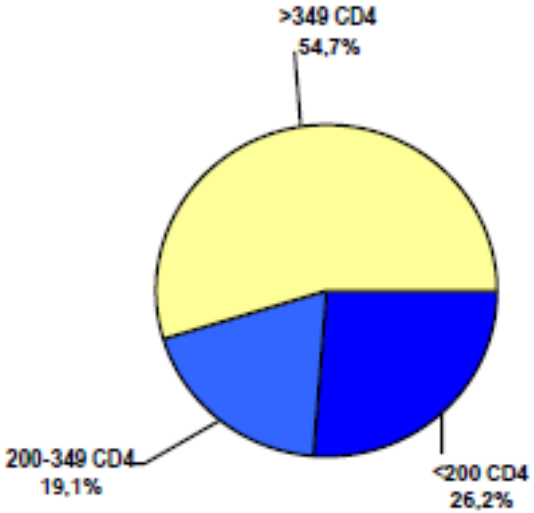


Figura 9

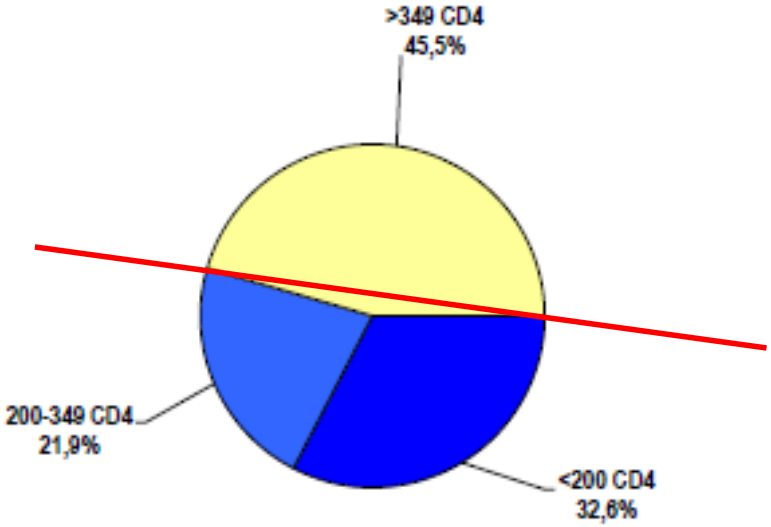
Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según sexo. España, año 2015. Datos no corregidos por retraso de notificación.

Hombres



n = 2.561

Mujeres



n = 402

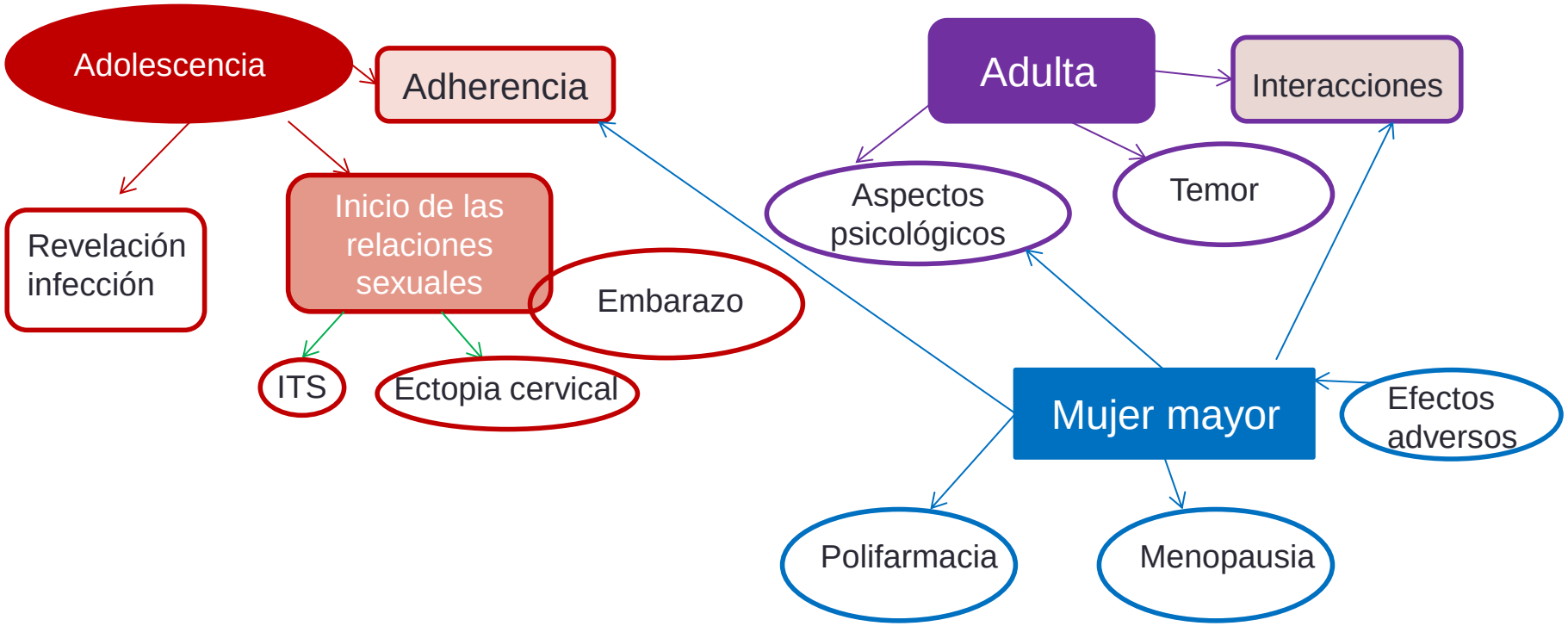
Es importante el diagnóstico

SI

Soy VIH y soy mujer. ¿Como debe ser mi seguimiento?

Se deben identificar las necesidades que tienen hombres y mujeres incorporando la morbilidad diferencial, es decir, teniendo en cuenta las diferencias

- Etapa en la que se encuentre la mujer



Alteraciones en la menstruación

Mujeres con infección por VIH:

Pocos estudios, n pequeña, resultados discrepantes

En comparación con VIH-, mayor riesgo de alteraciones menstruales aunque la frecuencia absoluta de la mayoría es baja

La infección por VIH sola puede no ser responsable sin factores coexistentes o estado avanzado de inmunosupresión

Más amenorrea y variabilidad de los ciclos:

Edad
Abuso de sustancias
Alteraciones psicológicas, estrés
Pobreza
IMC bajo, *Wasting Syndrome*

REPERCUSIÓN

Alteraciones fertilidad

Visión negativa de la vida. Depresión

Peor adherencia y más disfunción sexual. Fumaz C. AIDS Patient Care STDS, 2009

Cribado del Ca de cuello uterino

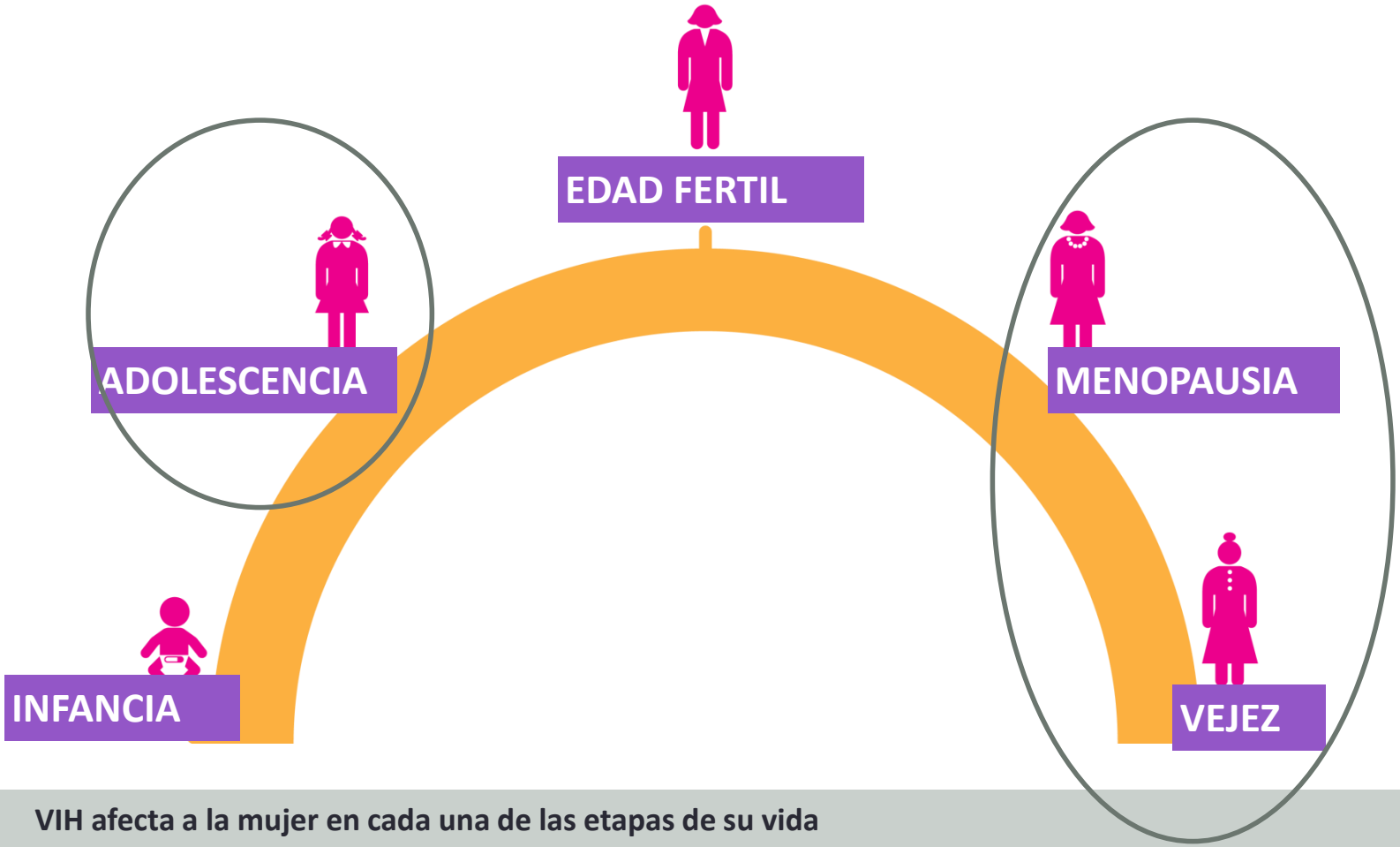
b. *mujeres VIH positivas:*

- ***i.*** *En mujeres y adolescentes con VIH, el cribado del cáncer cervical con citología sola, debe comenzar dentro del año de inicio de la actividad sexual. Si ya son sexualmente activas, dentro del primer año después del diagnóstico de VIH, pero no más tarde de los 21 años de edad.* ***(A-II).***
- ***ii.*** *<30 años solo citología. Si citología inicial normal repetir al año. Tras 3 citologías consecutivas anuales normales pasar a repetir cada 3 años.* ***(A-II).***
- *iii.* *>30 años citología solo o co-test (prueba VPH y citología). Tras 3 citologías consecutivas anuales normales pasar a repetir cada 3 años. Si un co-test negativo (citología normal y VPH negativo), repetir cribado cada 3 años. (A-II).*
- *iv.* *No suspender el cribado a los 65 años.* ***(A-II).***
- *v.* *En mujeres con CD4<200 cel/mm^3, se realizará revisión anual con citología.* ***(A-II)***
- ***vi.*** *Las mujeres con VIH que tienen resultados citológicos cervicales de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado o peor deben ser referidas para colposcopia.* ***(A-II).***

Gynecologic care for women and adolescents with human immunodeficiency virus, Practice Bulletin No.167. American College of Obstetricians and Gynecologics. Obstet Gynecol 2016;128:e89-110.

Como evoluciona el VIH en la mujer. ¿Que nos hace distintas?

LA TRAVESÍA VITAL DE LA MUJER CON EL VIH



- VIH afecta a la mujer en cada una de las etapas de su vida
- Ser mujer con VIH supone desafíos específicos, diferentes a los de los hombres
- Cada vez disponemos de más datos, pero existen aún muchas lagunas para entender la base biológica y las consecuencias clínicas de estas diferencias

¿Por qué mujer y VIH?

- Las mujeres son más vulnerables al VIH
- Aspectos especificos de género:
  - Embarazo: Trasmisión vertical,
  - Anticoncepcion
  - Ginecologia: CA de cervix: CDC→3
  - Menopausia
  - Mayor estigma y depresión
  - Desigualdad social y económica
  - Violencia de género
- Barreras al acceso sanitario
- ¿tratamiento antirretroviral?

Diferencias biológicas entre hombres y mujeres: efecto en el VIH

- Los factores biológicos son responsables de que las mujeres sean de 2 a 4 veces más vulnerables que los hombres a la infección por VIH[1-3]
  - Las mujeres tienen un área de superficie mucosa más amplia y delicada y los órganos sexuales femeninos son más vulnerables a desgarros y lesiones microscópicas; como vía de transmisión directa
  - Las ITS sin tratamiento aumentan el riesgo de las mujeres de infección por VIH
  - La eyaculación se libera en mayor cantidad y contiene un contenido viral más elevado que las secreciones vaginales

- Las mujeres tienden a ser diagnosticadas de VIH más tarde que los hombres[1,2]
  - a menudo se las diagnostica cuando están embarazadas o cuando las mujeres más mayores buscan tratamiento para una infección oportunista
  - Las cargas virales tienden a ser más bajas en las mujeres, especialmente cuando el recuento de CD4 es elevado[4]

1. WHO. www.who.int/gender/hiv_aids/en/.
2. Stratton & Watstein SB, Encyclopedia of HIV and AIDS, 2003
3. Pan American Health Organization. www.paho.org/English/AD/GE/HIV.htm

Diferencias biológicas entre hombres y mujeres: efecto en el VIH

- Las cargas virales tienden a ser más bajas en las mujeres, especialmente cuando el recuento de CD4 es elevado[4]

- El índice de disminución en el recuento de CD4 en mujeres puede ser más rápido a pesar de su carga viral generalmente menor[5,6]

  - Un meta-análisis de varios estudios sobre los efectos del género sobre la carga viral demostró que las mujeres infectadas con VIH presentan constantemente una carga viral de 2 a 6 veces más baja que la de los hombres. Las explicaciones biológicas posibles son las variaciones en la carga viral y el recuento de CD4 durante todo el ciclo menstrual. Estos hallazgos son significativos ya que las cargas virales se usan para guiar la iniciación y la modificación de la ART

- Además de la mayoría de las manifestaciones que también se observan en hombres, en las mujeres se pueden ver candidiasis vaginales recurrentes, EIP severa y un riesgo incrementado de sufrir cambios precancerosos en el cuello del útero

4. Ghandi M et al. Clinical Infectious Diseases, 2002
5. Hubert JB et al. XIV Int AIDS Conf Abstract, 2002
6. Patterson K et al. HIV, Medicine 2007

Factores farmacocinéticos en mujeres

Biodisponibilidad	Distribución	Metabolismo	Eliminación
• Secreción disminuida de ácido y vaciamiento gástrico más lento con anticonceptivos orales y embarazo • Diferencias en la dieta • No hay diferencias significativas en CYP intestinal o p-gp	• Menor peso corporal • Distribución de la grasa • Volúmenes de plasma fluctuantes • Menor flujo sanguineo en órganos • El estrógeno tiene efectos en la unión a proteínas plasmáticas • Se observan diferencias en AUC con algunos ART	• In vitro: tendencia F>M • La progesterona aumenta la actividad de CYP2A4 • g-gp hepática M>F	• Órganos más pequeños • Hep C y estado del hígado

Se encuentran diferencias de genero en la medicina, basándose en una serie de factores, incluso en diferencias en el **metabolismo de fármacos y en eventos adversos**

Sin embargo, no hay diferencias claras entre géneros con respecto a la evolución clínica del VIH

Las diferencias psicosociales, conductuales y actitudinales respaldar la mayoría de las diferencias entre hombres y mujeres con VIH

Bacon MC et alHIV Medicine 2004;5:115-124
Rezza G et al. JAIDS 2000;25:56-62.
Moore AI et al. JAIDS 2003;1(3):188
Fletcher CV et al. JID 2004;189:1176-1184
Patterson K et al HIV Medicine 2007;8:406-410

Estudio CASCADE – La progresión de la enfermedad después de la seroconversión es más lenta en las mujeres (n=3.414 mujeres y 3.509 hombres)

	z Progresión a sida				§ Progresión a muerte			
	Antes del año 1997		Año 1997 y posteriores		Antes del año 1997		Año 1997 y posteriores	
	Riesgo acumulado ajustado	IC del 95%	Riesgo acumulado ajustado	IC del 95%	Riesgo acumulado ajustado	IC del 95%	Riesgo acumulado ajustado	IC del 95%
Hombres	1,00		1,00		1,00		1,00	
Mujeres	0,99	0,86 - 1,14	0,76	0,63 - 0,90	0,89	0,76 - 1,05	0,68	0,56 - 0,82
Valor de *p	0,90		0,002		0,17		<0,001	
†Valor de *p*	0,016				0,024			

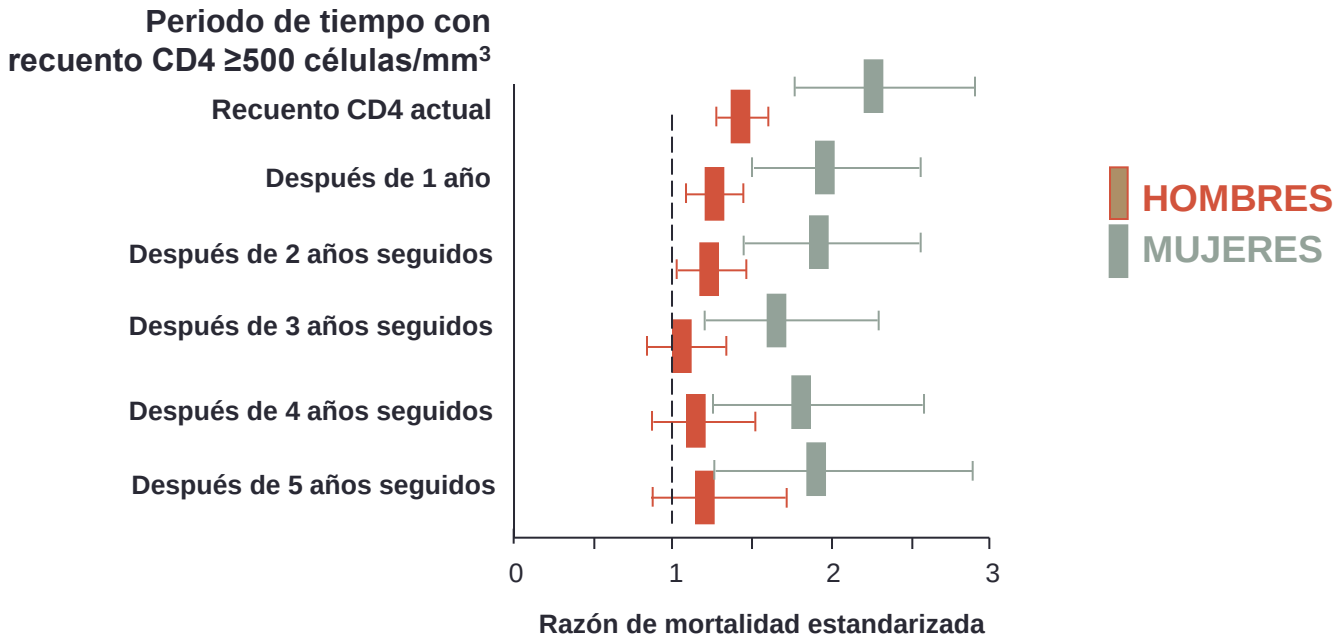
* Efecto del sexo según el periodo de años del calendario; †efecto del sexo a lo largo de los periodos del calendario.

z Riesgo acumulado ajustado se derivan de modelos de riesgo de incidencia acumulada con causa específica usando los modelos de riesgos proporcionales de Cox, en un marco de riesgo competente, censurando las personas que no tenían SIDA que murieron al final del período de calendario en el que se produjo el fallecimiento.

§ Cocientes de riesgo ajustados que se derivan de un modelo estándar de reisgos proporcionales de Cox.

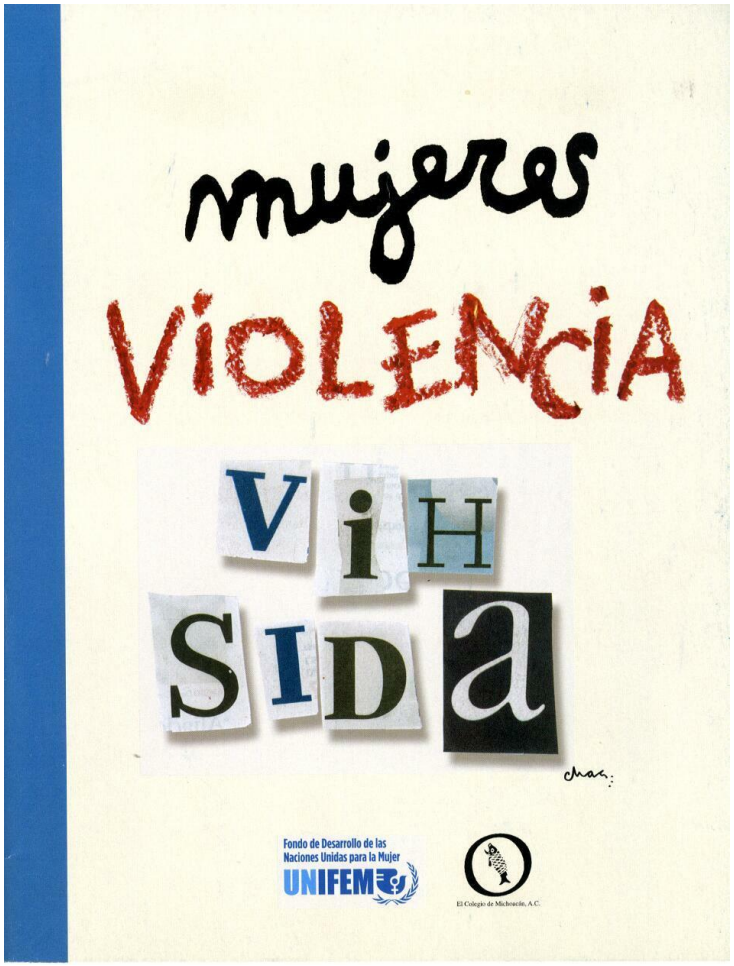
Jarrin I, et al. Am J Epidemiol 2008;168:532–40

Estudio COHERE – El periodo de tiempo con recuentos CD4 ≥500 células/mm³ permite que los hombres, pero no las mujeres, consigan tasas de mortalidad similares a las de la población general



- 80.642 pacientes de la base de datos COHERE eran aptos para el análisis
- Comparación de las tasas de fallecimientos y de las razones de mortalidad estandarizadas entre hombres y mujeres con recuentos CD4 ≥500 células/mm³
- Tasas de mortalidad más elevadas en las mujeres de todos los estratos de recuentos CD4
- Las tasas de mortalidad de las mujeres no alcanzaron valores similares a las de la población femenina general, incluso después de 5 años

Adaptado de Lewden C et al. 17ª Congreso CROI, 2010. Póster 527. Abstract L-166



Cada minuto, una mujer joven se infecta con el VIH.

Como consecuencia de su estatus económico y sociocultural inferior en muchos países, las mujeres y las chicas están en desventaja cuando se trata de negociar sobre sexo seguro, el acceso a los servicios y a la información sobre prevención del VIH.

11-45%

Entre el 11 y el 45% de jóvenes notifican que su primera experiencia sexual fue forzada.[1]

Es más probable que las mujeres que viven con el VIH sufran violaciones de sus derechos sexuales y reproductivos, por ejemplo, esterilizaciones forzadas.[2]

El VIH es la principal causa de muerte de las mujeres en edad reproductiva.[10]

2x

En general, las mujeres jóvenes de entre 15 y 24 años, son más vulnerables al VIH con unas tasas de infección que duplican las de los jóvenes y representan el 22% de todas las nuevas infecciones por el VIH.[9]

Dos tercios de los 796 millones de personas analfabetas del mundo son mujeres.[3]

Solo hay un preservativo femenino disponible por cada 36 mujeres en el África Subsahariana.[8]

En muchos países las practicas tradicionales sobre los derechos de propiedad y herencia aumentan aún más la vulnerabilidad de las mujeres frente al sida y reducen su capacidad de enfrentarse a la enfermedad y a su impacto.

Más de un tercio de las mujeres de entre 20 y 24 años del mundo en desarrollo se casaron antes de los 18 años.[7]

40%

Aproximadamente el 40 por ciento de embarazos de todo el mundo son no deseados, lo que aumenta el riesgo de enfermedades en las mujeres y de muerte de las madres.[6]

En general, menos del 30% de las jóvenes tiene un conocimiento correcto y exhaustivo sobre el VIH.[5]

32/94

Las mujeres que viven con el VIH no suelen estar implicadas en procesos formales de planificación y revisión de la respuesta nacional al VIH en 32 países de 94.[4]

ONUSIDA

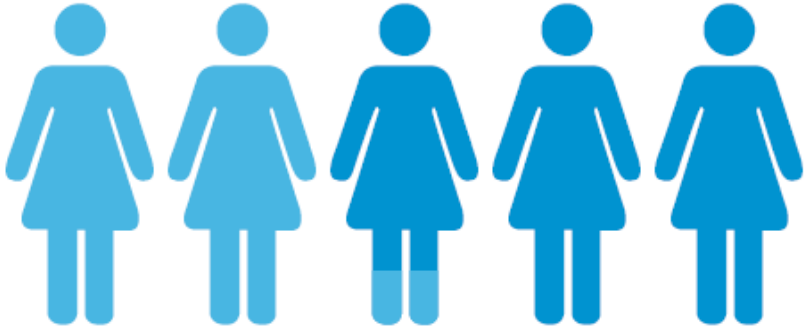
Fuentes

1. Informe sobre el Día Mundial del Sida de ONUSIDA 2011
2. Tarjeta de puntuación de género, ONUSIDA, 2011
3. Mujeres rurales y los ODM. Grupo de trabajo interagencial sobre mujeres rurales de las Naciones Unidas, 2012
4. Tarjeta de puntuación de género, ONUSIDA, 2011
5. Informe sobre la epidemia mundial del sida de ONUSIDA, 2010
6. Singh et al., Adding It Up: The Costs and Benefits of Investing in Family Planning and Maternal and Newborn Health, New York: Guttmacher Institute, 2009
7. UNICEF, El estado de los niños del mundo 2011: La adolescencia: Una época de oportunidades, Nueva York, 2011
8. Hojas informativas para medios del UNFPA: Programas integrales sobre preservativos - Julio de 2010
9. Informe ONUSIDA del Día Mundial del sida 2011
10. Las mujeres y la salud: los datos de hoy, la agenda del mañana, OMS, 2009

©2012 ONUSIDA. Todos los derechos reservados.

Violencia, abuso y explotación: Incrementa el riesgo y la vulnerabilidad

En algunos lugares, hasta el 45% de las adolescentes informan que su primera experiencia sexual fue forzada.



45%

Las mujeres jóvenes que experimentan violencia de pareja son 50% más propensas a contraer el VIH que las mujeres que no.

Source: Multi-country study on women's health and domestic violence against women. Geneva: World Health Organization; 2005.

El miedo a revelar la condición de infectada también puede producir ansiedad

- El 44% de 257 mujeres VIH+ notificaron consecuencias negativas después de que otras personas supieran su condición de infectada; las más frecuentes eran la pérdida de amigos (24%), ser objeto de insultos (23%) y ser rechazada por la familia (21%)[1]
- Otros motivos notificados con frecuencia para no revelar la condición de infectada son querer proteger a otras personas del sufrimiento y el miedo a la discriminación[2,3]

1. Adaptado de Gielen et al. J Urban Health 2000;77:480–91.
2. Adaptado de Petrak et al. Br J Health Psychol 2001;6:69–79.
3. Adaptado de Ostermann et al. PLoS One 2011; 6:e16488

La mujer VIH+ tiene mayor riesgo de padecer trastornos relacionados con el SNC y la salud emocional

Se ha demostrado que las mujeres infectadas por el VIH que sufren depresión:

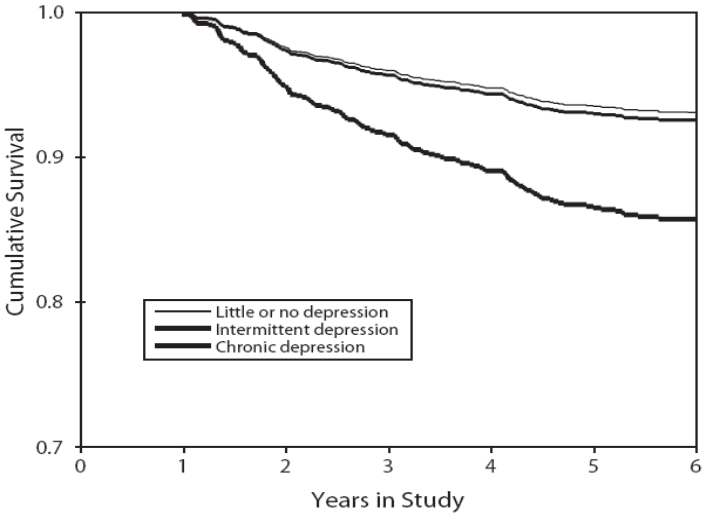
- acuden con menor regularidad a sus visitas médicas
- son menos adherentes al TAR
- tienen una progresión más rápida hacia sida
- tienen una tasa de mortalidad más elevada

Recientemente se han publicado algunos estudios (57,58) sobre alteraciones psiquiátricas y trastornos conductuales en adolescentes con infección por el VIH. Aunque parece que puedan tener tasas más elevadas que la población sana de hiperactividad, ansiedad, depresión o dificultad para las relaciones sociales, lo que sí destaca es un consumo más elevado de fármacos psicotrópicos o terapias conductuales, no evidenciándose diferencias entre sexos. Sin embargo, la adherencia terapéutica sólo se vio alterada en aquellos con problemas de conducta.

Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida /GESIDA sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH (Febrero 2012)

Mayor morbi-mortalidad en la mujer VIH+ con sintomatología depresiva

Cohorte WISH[1]



Uno de los mayores estudios realizados sobre depresión y mujer con VIH fue realizado por la WIHS en un total de 1.716 mujeres.

Los resultados hallados indicaban que **la incidencia de muerte era 1,7 veces mayor en las mujeres crónicamente deprimidas que en aquellas sin depresión**, tras controlar por otros factores como los CD4, la carga viral y el uso del tratamiento antirretroviral.

Estudio de Morrison[2]

• Tasas elevadas de depresión entre la población VIH (19,4% vs 3,4% en VIH-) y de ansiedad (no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la población VIH+ e VIH-: 10,8% vs 6,5%).

Estudio de Mello[3]

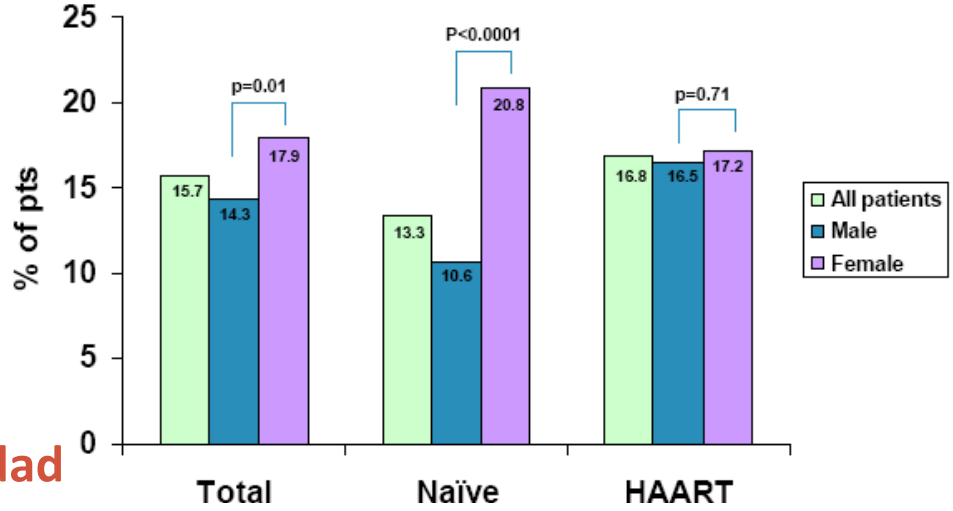
• La prevalencia de episodios depresivos fue del 25,8% en el momento de la entrevista, aunque la prevalencia de tales epidosios a lo largo de toda de la vida fue del 60%.

• Estos episodios fueron mucho más frecuentes en las mujeres VIH+ que en las mujeres no infectadas por el VIH (en las que la prevalencia de estos episodios fue del 11,1% y del 25%, respectivamente).

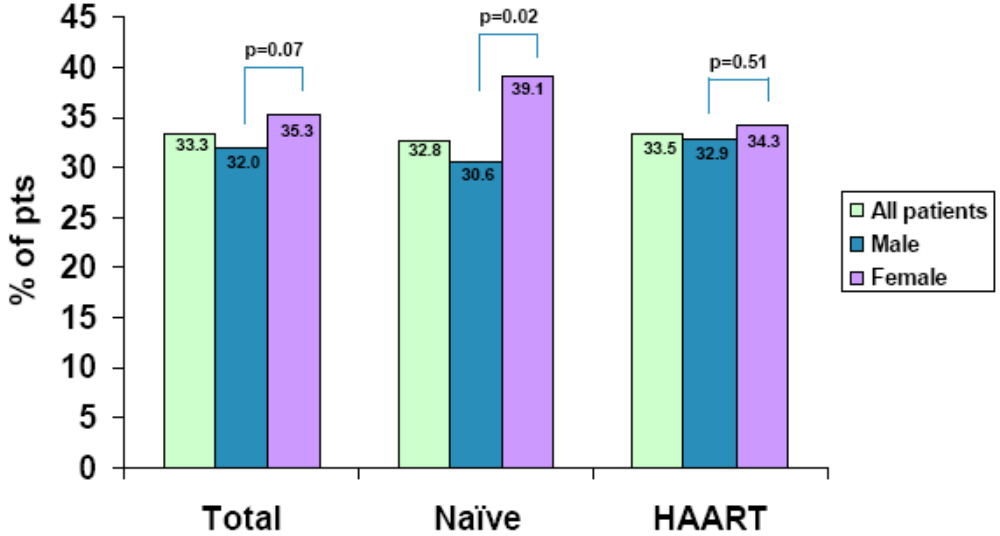
(1) Cook JA, et al. Am J Public Health 2004;94:1133--1140.
(2) Morrison MF, et al. Am J Psychiatry 2002; 159:789–796.
(3) De Mello VA, et al. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(1):10-7.

Mayor prevalencia de depresión/ansiedad en la mujer VIH+ versus el hombre VIH+

Depresión



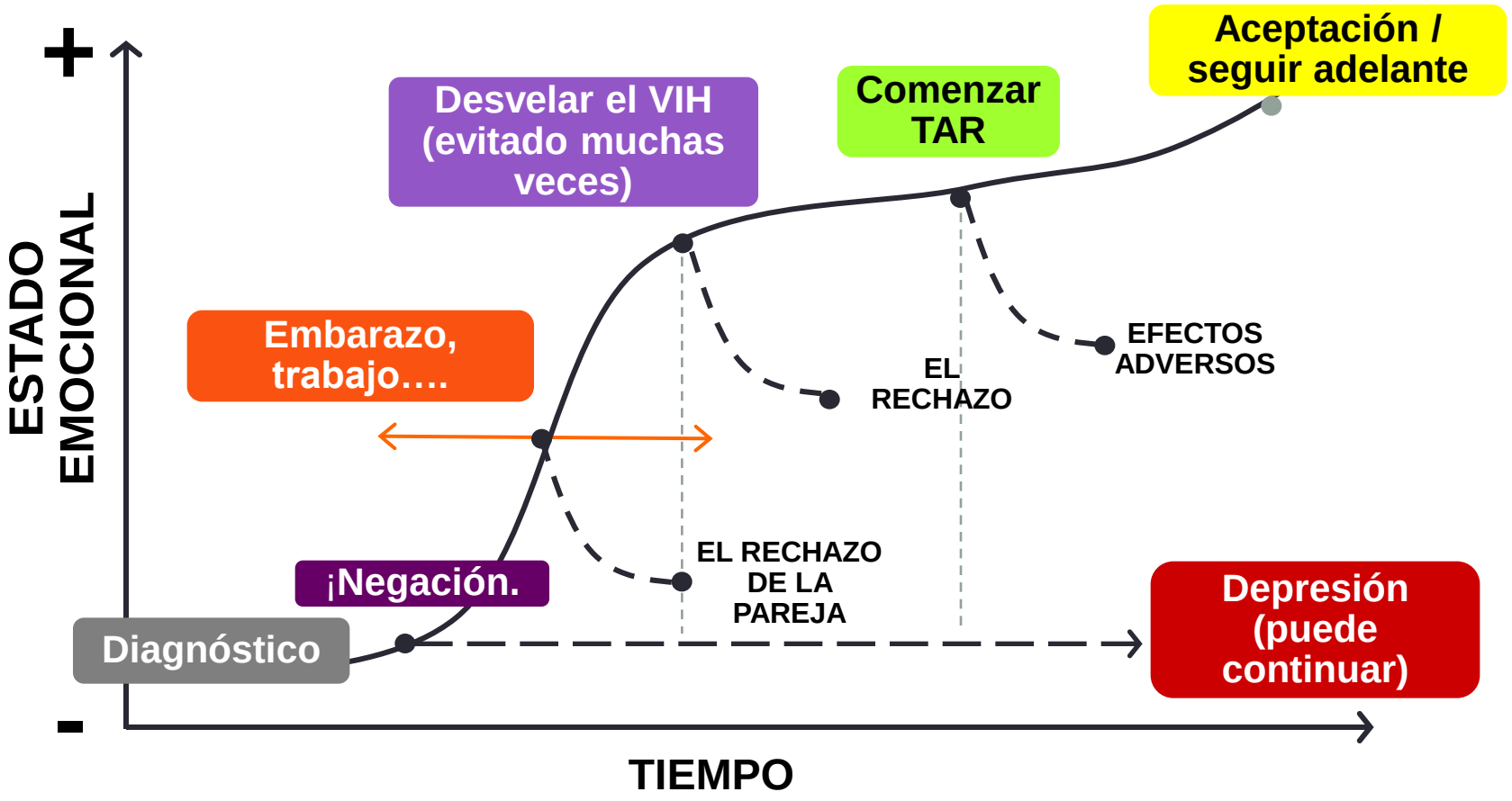
Ansiedad



- En el análisis por sexos del estudio CRANIum, el **19,7% de las mujeres presentó síntomas de depresión**, un porcentaje significativamente mayor al de los hombres (14,3%; p=0,01).
- Estas diferencias fueron mayores en las mujeres naive mujeres 20,8% vs hombres 10,6%; p<0,001), mientras que no fueron estadísticamente significativas en la población con TARGA (mujeres 17,% vs hombres 16,5%; p=0,71).
- Resultados similares se observaron al evaluar los síntomas relacionados con la **ansiedad, solo que la prevalencia observada fue alrededor de la tercera parte de la población.**
- Además, los factores predictores de riesgo fueron diferentes para hombres y mujeres.

Bayon C, et al. 2nd Workshop Women & HIV, 2012. Bethesda, Washington. Oral Communication.

EXPERIENCIA VITAL DE LA MUJER VIH: RETOS COMUNES



Planning Shop International Women Reserach, 2008.

Retos de las mujeres VIH+ de edad fértil y madura

Nivel de estudios y seguridad económica

Mujeres como cuidadoras

Lactancia

Influencia del estigma

Tratamiento del VIH en la madre y el niño

Efectos biológicos

Menores derechos sexuales

Fertilidad
Concepción y sus dificultades en mujeres VIH+

Embarazo
Mujeres VIH+ embarazadas

Anticoncepción
Mujeres VIH+ que no quieren quedarse embarazadas

Edad madura

Relaciones de personas serodiscordantes

Tipo de parto

Comorbilidad

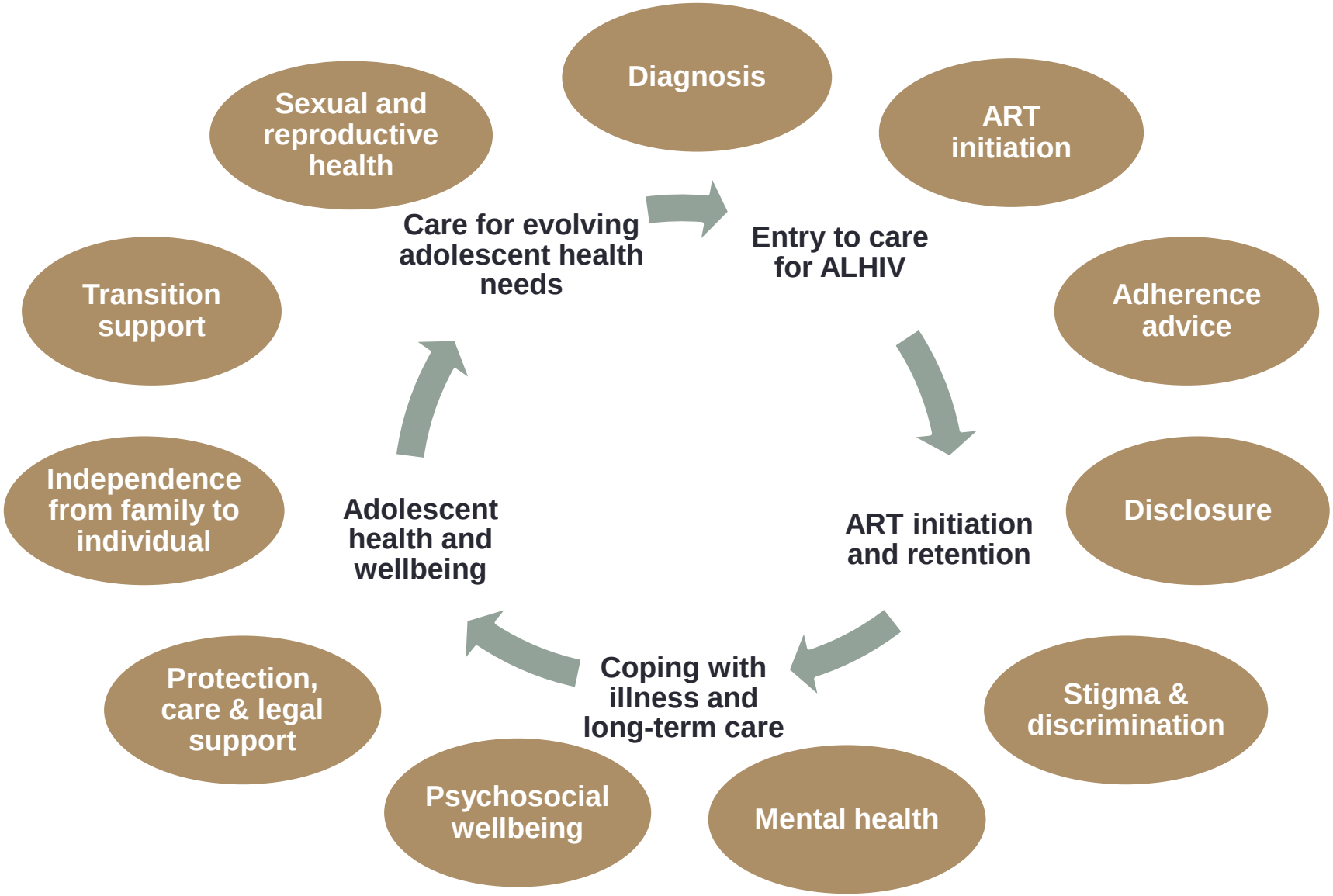
Patología específica de género

Quedarse embarazada

Transmisión materno-infantil

Barreras a la asistencia relacionadas con el género

y probablemente sus necesidades sean diferentes



1. Hamblin, 2011; 2. AIDStar-One, 2012

El TAR, ¿debe ser distinto por ser mujer?

No pero…

Diferencias de género con respecto al TAR[1,2]

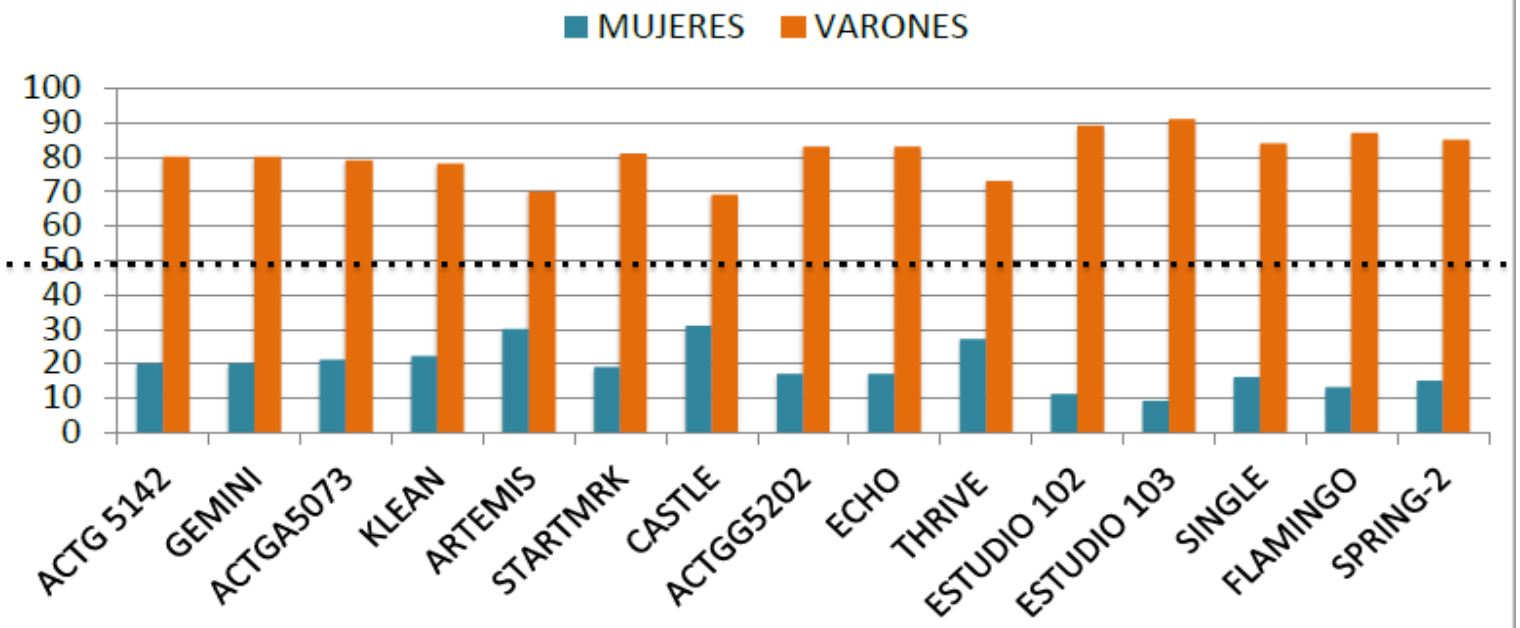
- Respuesta clínica
- Reacciones adversas
- adherencia
- Respuesta inmuno virológica
- Tiempo de inicio del TAR
- exposición

En comparación con los hombres

- La eficacia parece ser la misma
- La carga viral puede ser menor, sobre todo con cifras altas de CD4
- Existen diferencias en cuanto a efectos adversos
- Tienen problemas de adherencia
- Mayor exposición a antirretrovirales

1. Nicastri et al. JAC 2007;60:724–32.
2. Floridia et al. Pharm Res 2008;58:173–82.

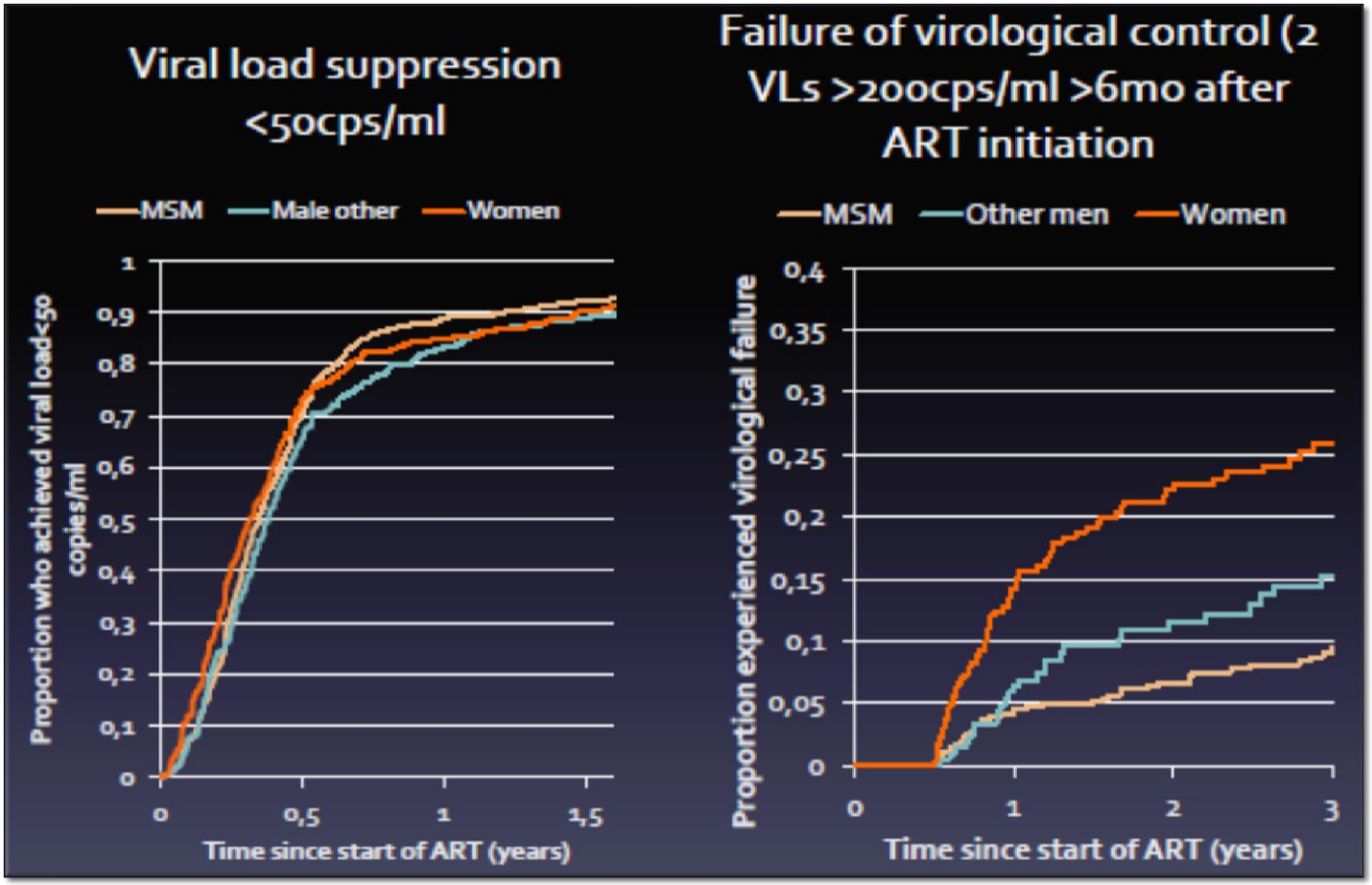
Representación de mujeres en los estudios aleatorizados y controlados realizados en pacientes naives



Las mujeres están infrarrepresentadas en los estudios clínicos de pacientes naive[1-12]

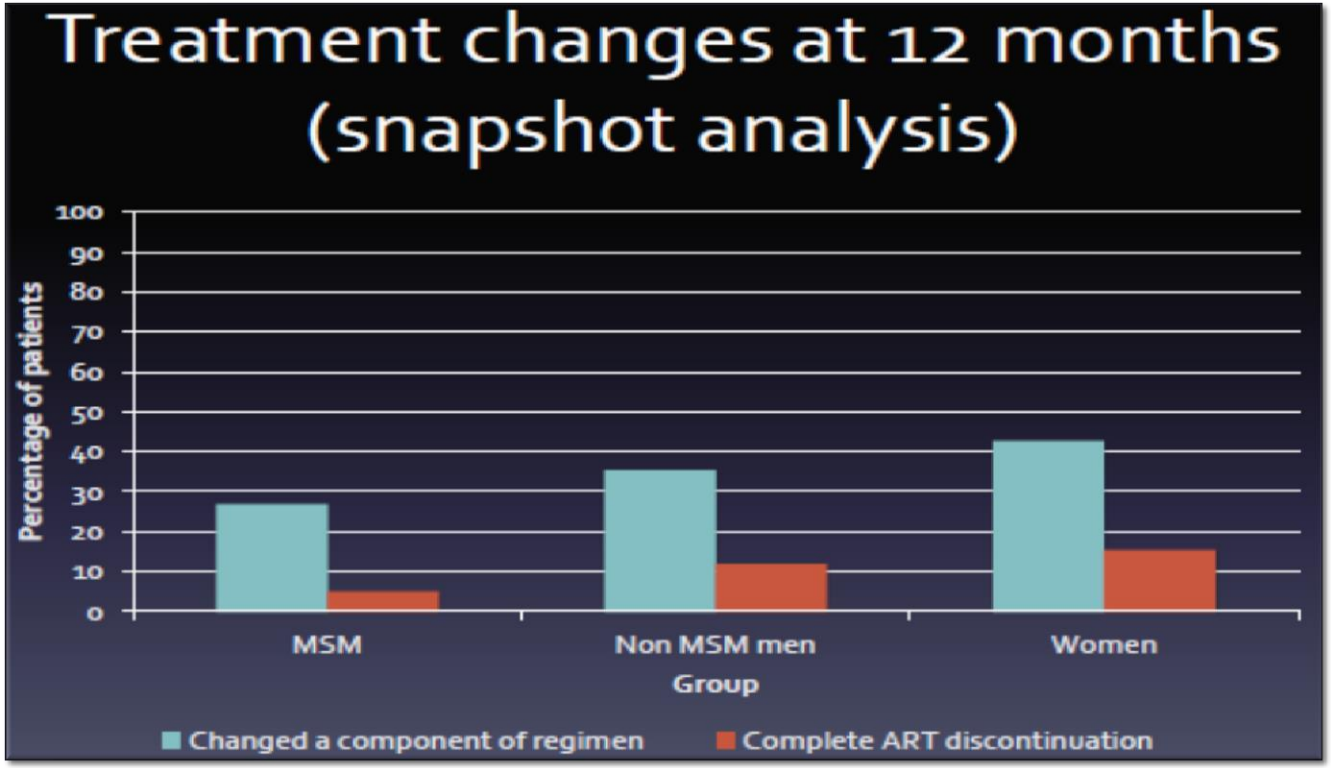
1. Daar et al. Ann Intern Med 2011;154:445–56. 2. Riddler et al. NEJM 2008;358:2095–106. 3. Walmsley et al. EACS 2007, abstract PS1/4. 4. Mildvan et al. CROI 2007, abstract 138. 5. Eron et al. Lancet 2006;368:476–82. 6. Gathe et al. CROI 2008, abstract 775. 7. De Jesus et al. ICAAC 2007, abstract LBA H-718b. 8. Molina et al. Lancet 2008;372:646–55. 9. Molina et al. Lancet 2011;378:238–46. 10. Cohen et al. Lancet 2011;378:229–37. 11. Sax et al. 2012 CROI, abstract 101. 12. DeJesus et al. 2012 CROI, póster 627.

Las mujeres tienen más riesgo de pérdida más temprana del control virológico



Saunders P et al. Oral poster 30. 4th Int WS HIV Women. Washington, USA. Jan2014

Las mujeres tienen mas riesgo de cambio de TAR o discontinuación

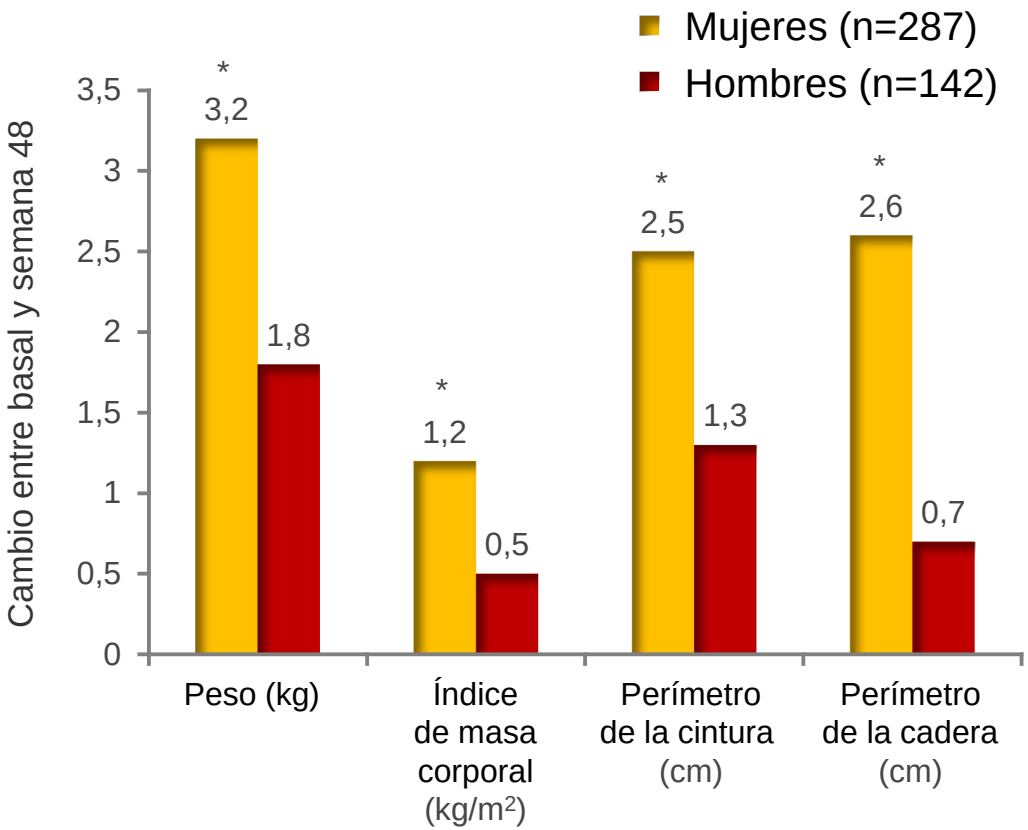


- Cambios: mas común en mujeres
- Discontinuación completa: 3 veces más frecuentes en mujeres

Saunders P et al. Oral poster 30. 4th Int WS HIV Women. Washington, USA. Jan2014

Datos del estudio GRACE (sem.48) Diferencias metabólicas y antropométricas según el género

- Mayores cambios (mediana) de los **triglicéridos** entre condiciones basales y la semana 48 en los hombres que en las mujeres del estudio GRACE
- Aumento de los parámetros antropométricos en ambos géneros durante 48 semanas, pero incrementos más importantes en las mujeres que en los hombres
- En la semana 48, notificaron un aumento del perímetro de la cintura o de la cadera un número más elevado de mujeres que de hombres



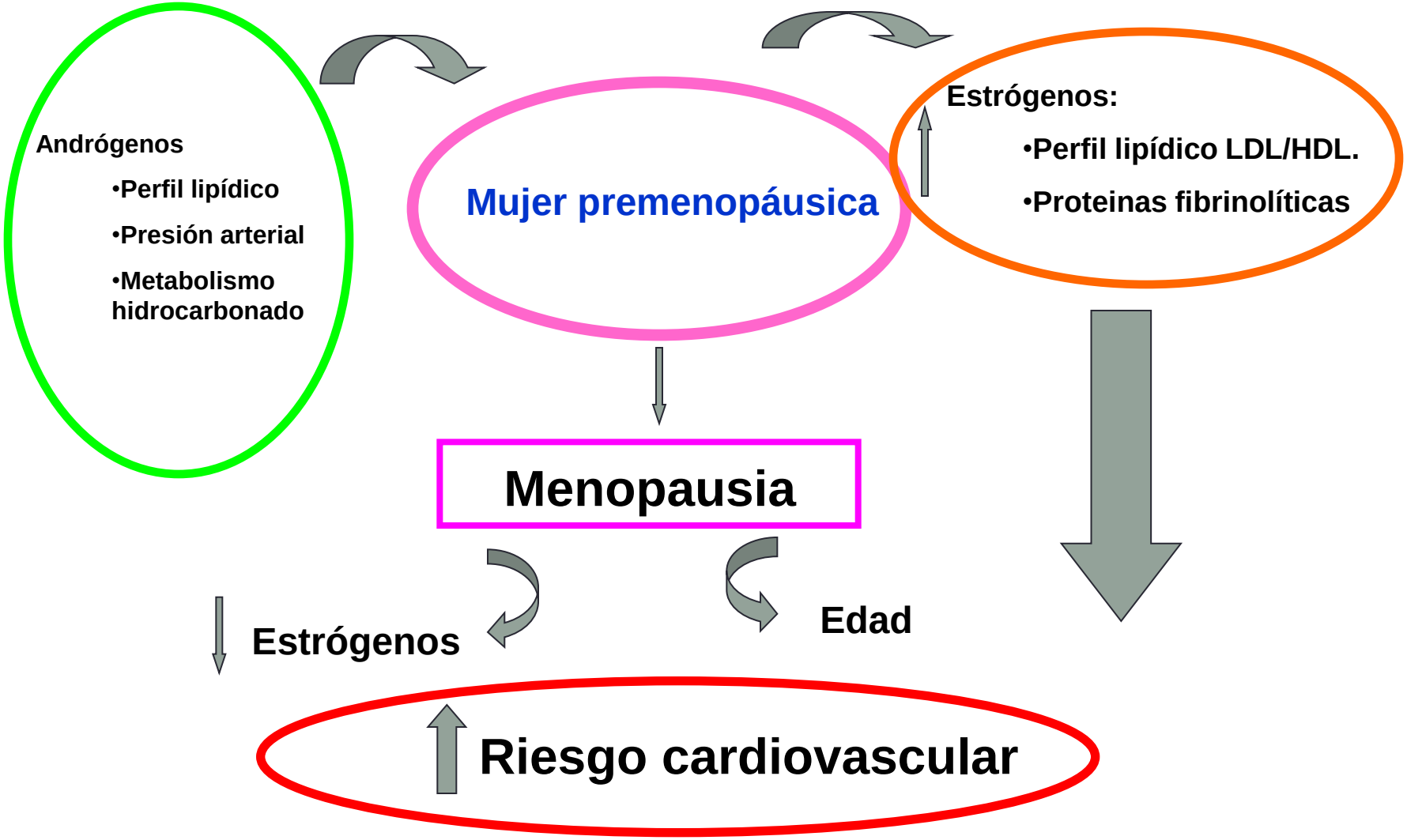
*p<0,05 para el cambio de los valores entre condiciones basales y la semana 48; GRACE = **G**ender, **R**ace, **A**nd **C**linical **E**xperience; /r, ritonavir

Currier et al. AIDS Patient Care and STDs 2011;25:333–9.

Riesgo cardiovascular y mujer

- Se modifica con la edad
- Cambio significativo con la menopausia, igualándose al del hombre e incluso superándolo
- Distinta presentación de los eventos coronarios
- Importancia de la prevención

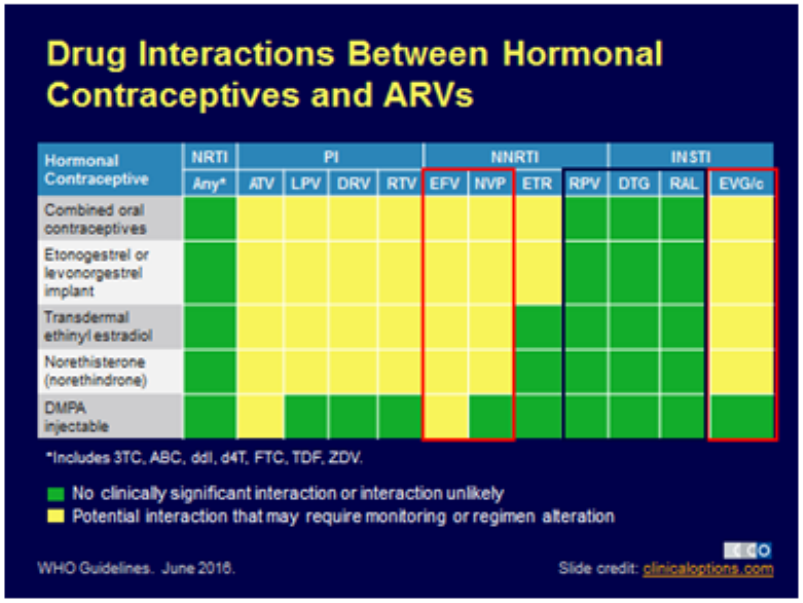
Riesgo cardiovascular en la mujer



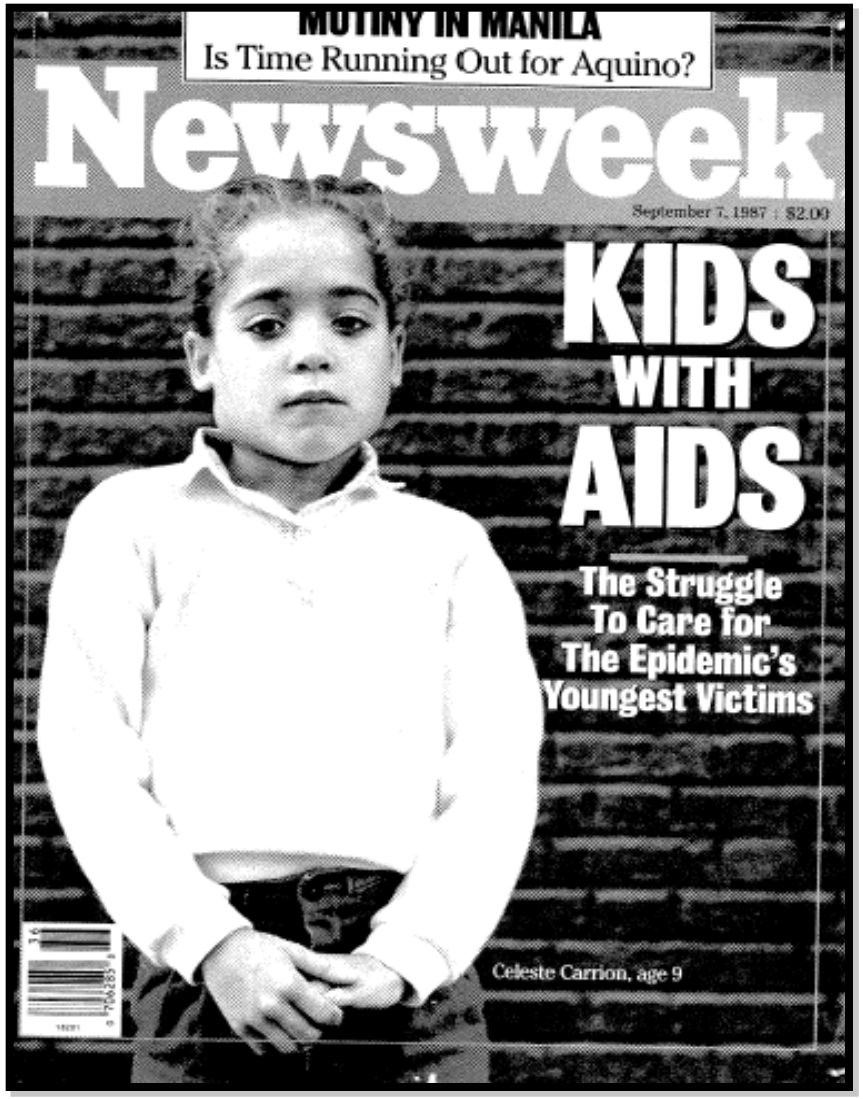
No quiero quedarme embarazada

Contracepción

- Métodos barrera
  - Preservativo masculino
  - Preservativo femenino
- Anticoncepción hormonal
  - Vía oral
  - Parche transdérmico
  - Anillo vaginal
  - Progesterona oral o inyectable
  - Implantes subdérmicos
- Dispositivos intrauterinos
- Esterilización

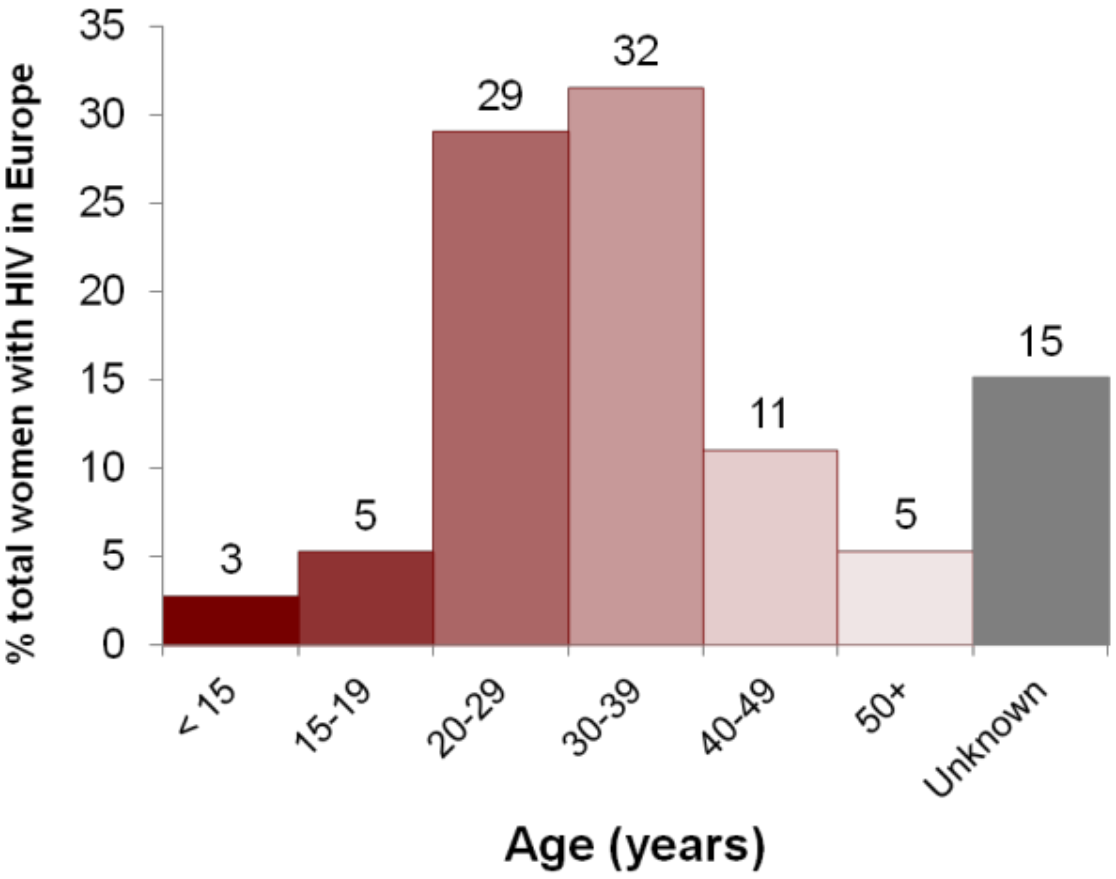


Mujer embarazada con VIH


MUTINY IN MANILA
Is Time Running Out for Aquino?
Newsweek
September 7, 1987 : $2.00
KIDS WITH AIDS
The Struggle To Care for The Epidemic's Youngest Victims
Celeste Carrion, age 9

FIGHTING THE PLAGUE • EMPOWERING WOMEN
BY BILL CLINTON
BY MELINDA GATES
Newsweek
May 15, 2006
newsweek.msnbc.com
AIDS at 25
SPECIAL REPORT
AMERICA: The New Faces of HIV
THE WORLD: 25 Million Dead And Counting
PHOTOGRAPH BY ETHAN HILL
Jennifer Jako, 33, has been living with AIDS for nine years. She is seven months pregnant.

La mayoría de mujeres VIH+ en Europa se encuentran en la edad fértil

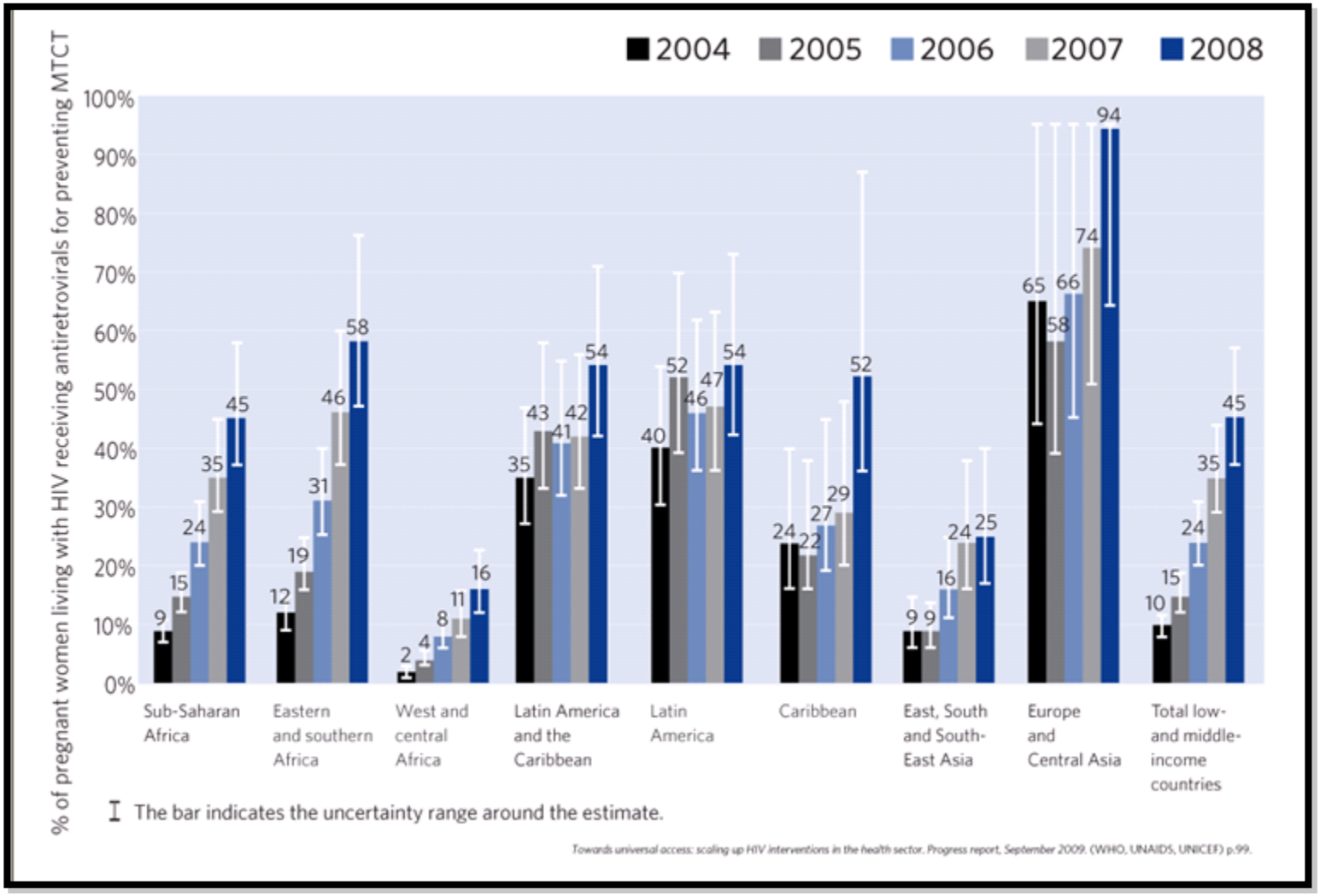


El manejo de las mujeres VIH debe tener en cuenta un posible tratamiento anticonceptivo para evitar el embarazo.

El embarazo, tiene consecuencias en cuanto a la elección del TAR y el riesgo de transmisión materno-infantil [1]

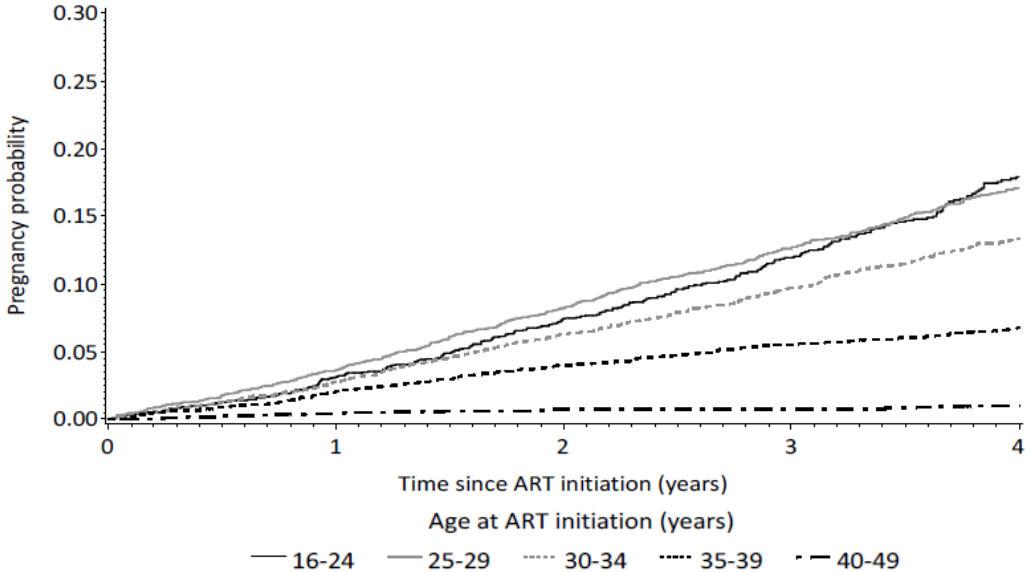
1. ECDC/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe, 2015, available online: http://www.ecdc.europa.eu/ [accessed Feb 2017]

Porcentaje de mujeres embarazadas en TAR (2004-2008)



http://www.who.int/hiv/data/pmtct_coverage.gif

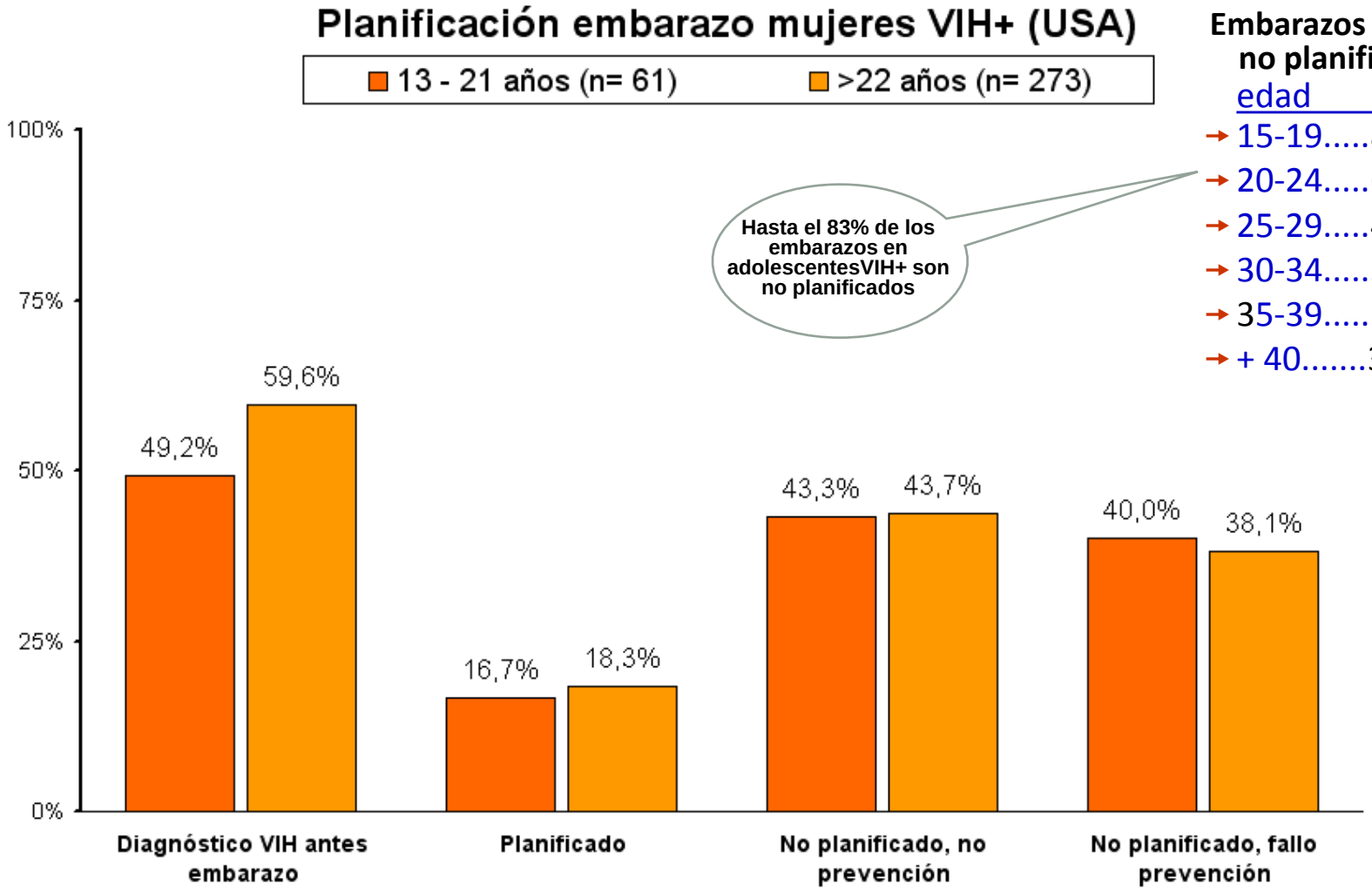
Incidencia y factores predictores de embarazo



Age at ART start (years)	1st Year	2nd Year	3rd Year	4th Year
16-24	0.031 (0.024-0.039)	0.074 (0.062-0.087)	0.119 (0.104-0.136)	0.179 (0.159-0.201)
25-29	0.036 (0.031-0.041)	0.082 (0.074-0.090)	0.126 (0.116-0.137)	0.171 (0.158-0.184)
30-34	0.028 (0.024-0.032)	0.063 (0.056-0.069)	0.097 (0.089-0.106)	0.134 (0.123-0.145)
35-39	0.021 (0.017-0.025)	0.040 (0.035-0.047)	0.055 (0.048-0.063)	0.068 (0.059-0.077)
40-49	0.005 (0.003-0.007)	0.007 (0.005-0.010)	0.008 (0.005-0.011)	0.010 (0.007-0.015)
Total	0.024 (0.022-0.026)	0.053 (0.050-0.056)	0.080 (0.076-0.084)	0.111 (0.106-0.116)

Juan Burgos-Soto Abstract 868

ALTO PORCENTAJE DE EMBARAZOS NO PLANIFICADOS



Embarazos en VIH+ no planificados

edad

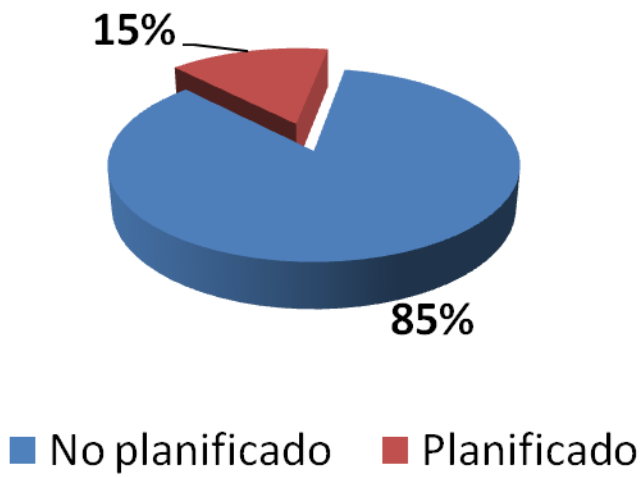
- 15-19.....82%
- 20-24.....60%
- 25-29.....43%
- 30-34.....33%
- 35-39.....29%
- + 40.....38%

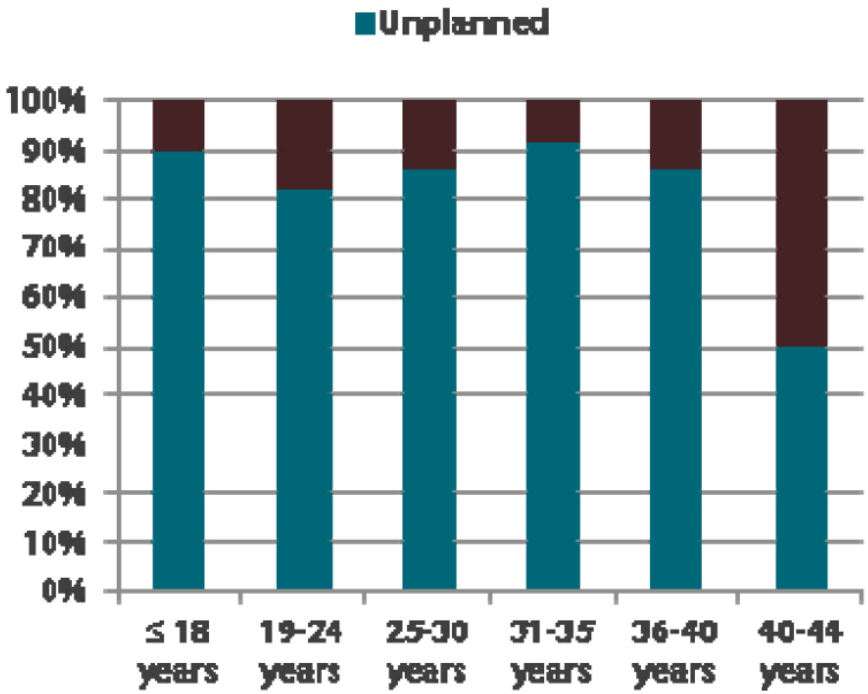
Koenig LJ, et al. *Am J Obstet Gynecol. 2007*

Finer LB. P*erspect Sex Reprod Health*. 2006

Embarazos no planificados en USA 2007-2009

Objetivo: Determinar la prevalencia de embarazos no deseados entre una muestra de mujeres infectadas por VIH.
Pacientes: Mujeres en seguimiento: 1.407, observan 370 embarazos (26.3%)

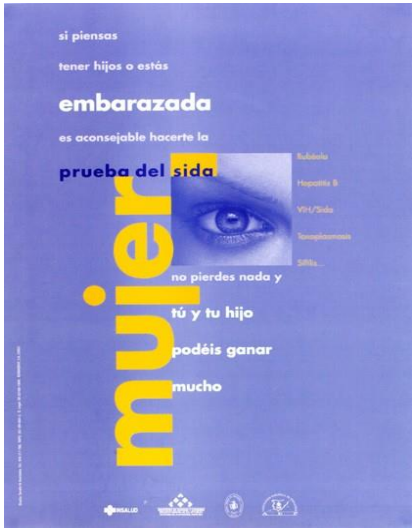




Sutton M. et al. CROI 2012 Abst 1044

Prevención

Evitar que la mujer llegue al parto sin conocer su condición de infección por el VIH.



- El conocimiento del VIH y de sus vías de transmisión debe formar parte de la educación de los niños y adolescentes.

- Se recomienda la realización de serología frente al VIH en toda mujer que desee quedarse embarazada.

RECOMENDACIONES GENERALES

- Se aconseja la realización de serología frente al VIH a toda embarazada en el primer trimestre (idealmente antes de quedarse embarazada), repitiéndola en el tercer trimestre a todas las gestantes, con el fin de identificar las seroconversiones producidas durante el embarazo.

- Cuando la mujer no haya estado en contacto con el sistema sanitario y llegue al parto sin que se haya determinado su seroestado VIH, es fundamental realizar un test rápido para determinar la necesidad de llevar a cabo una cesárea electiva (puede disminuir la TV en un 50%) y/u otras intervenciones terapéuticas

TAR en la mujer con el VIH

Objetivo del TAR

El principal objetivo que debemos perseguir en una mujer gestante infectada por el VIH es la prevención de la transmisión vertical; por ello, es fundamental realizar tratamiento antirretroviral en todas ellas independientemente del número de linfocitos CD4 que tengan

El riesgo de transmisión se relaciona estrechamente con el número de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CVP), especialmente en el último trimestre del embarazo y periparto. El factor materno más importante asociado al riesgo de TV es la CVP(3;4), por lo que el objetivo principal del TAR es mantener la CVP indetectable durante la gestación.

Conceptos generales

- La embarazada debe conocer todos los aspectos relacionados con:

  - Posibilidad de transmisión fetal
  - Posible empeoramiento de su situación inmuno-virológica
  - aspectos beneficiosos del tratamiento (reducción de la CVP y por consiguiente del riesgo de TV)
  - posibles repercusiones sobre el embarazo y, a largo plazo, sobre el recién nacido.

- Debe ser informada sobre las asociaciones del TAR con la toxicidad hepática (nevirapina), la toxicidad mitocondrial y la acidosis láctica (inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa), la hiperglucemia y la prematuridad (inhibidores de la proteasa), la preeclampsia y la muerte fetal.

- Todo ello obliga a efectuar un estrecho seguimiento clínico y analítico durante la gestación.

A tener en cuenta

- Efectos adversos de los ARV
- Cambios en las concentraciones de los fámacos

SEGURIDAD DE LA MADRE Y DEL NIÑO

TAR EN EMBARAZO

- **CUANDO**
- **CON QUÉ**
- **HASTA CUANDO**
- **SITUACIONES ESPECIALES**

- *http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocEmbarazoMarzo2013.pdf Actualización 2017.*
- *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. October 2016.*
- *http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf. Octubre 2016*
- *http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf*

Recomendaciones de uso de TAR

- La gestación es siempre una indicación para recibir antirretrovirales. Se deberá realizar de un estudio de resistencias, tanto en gestantes que nunca han recibido TAR como en aquellas que reciben TAR y con CVP detectable al inicio del embarazo.

- Los criterios para el uso de fármacos ARVs en la mujer embarazada difieren respecto a las recomendaciones válidas para el adulto, ya que debe considerarse la seguridad de la madre y del niño.

- Se emplearán los fármacos en los que se dispone de mayor experiencia en cuanto a seguridad. Como norma general, cuando exista otra opción, no se usarán ARVs con pocos datos conocidos en la gestación

http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocEmbarazoMarzo2013.pdf
Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. October 2016.

Factores a tener en cuenta a la hora de elegir el TAR

Test de resistencia

Presencia de comorbilidades

Efecto de los fármacos en el embarazo

Farmacocinética

Interacciones

Panel's Recommendations

- Multiple factors must be considered when choosing an antiretroviral (ARV) drug regimen for a pregnant woman, including comorbidities, convenience, adverse effects, drug interactions, resistance testing results, pharmacokinetics (PK), and experience with use in pregnancy (**AIII**).
- In general, the same regimens as recommended for treatment of non-pregnant adults should be used in pregnant women if appropriate drug exposure is achieved in pregnancy, unless there are known adverse effects for women, fetuses, or infants that outweigh benefits (**AII**).
- In most cases, women who present for obstetric care on fully suppressive ARV regimens should continue their current regimens (**AIII**).
- PK changes in pregnancy may lead to lower plasma levels of drugs and necessitate increased dosages, more frequent dosing, or boosting, especially of protease inhibitors (**AII**).

Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Optional*

Rating of Evidence: *I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion*

Clasificación de Fármacos en Gestación según FDA

A	Estudios controlados no muestran riesgos: - Estudios controlados adecuados en mujeres gestantes no han demostrado riesgos para el feto
B	No evidencia de riesgo en humanos: Dos posibilidades - Estudios en animales muestran riesgos no hallados en estudios humanos - Aunque no se han demostrado riesgos en estudios animales, no se han realizado estudios adecuados en humanos.
C	No se pueden descartar riesgos: -No existen estudios humanos. Los estudios en animales son positivos o no existen -Los beneficios potenciales pueden justificar los riesgos potenciales
D	Evidencia positiva de riesgo: -Existe evidencia de riesgos para el feto. -Los beneficios potenciales pueden compensar los riesgos
X	Contraindicados en la Gestación: -Existe evidencia de riesgos potenciales que claramente sobrepasan los posibles beneficios

CLASIFICACIÓN DE LA FDA – TOXICIDAD ARV

Categorías según FDA

A: Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no demuestran un riesgo para el feto

B: Estudios de reproducción animal no demuestran un riesgo para el feto, pero no se han realizado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas

C: No se ha determinado la seguridad en el embarazo humano; los estudios de riesgo fetal en animales son positivos o no se han realizado

D: Evidencias positivas de riesgo fetal humano según los datos de reacciones adversas con fármacos comercializados o en fase de investigación

X: Contraindicado

*Los fármacos antirretrovirales utilizados durante el embarazo deben seleccionarse sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo[2]

Fármaco antirretroviral*	Clasificación en el embarazo según la FDA julio 2016
Zidovudina	C
Lamivudina	C
Abacavir	C
Tenofovir	B
ddI	B
Emtricitabina	B
Nevirapina y NVPxr	B
Efavirenz	D
Rilpivirina	B
Etravirina	B
Ritonavir y Cobicistat	B
Atazanavir/R y ATVcobi	B/B
Lopinavir/R	C
Darunavir/R y DRVcobi	C/B
Dolutegravir	B
Raltegravir	C
Elvitegravir	B

https://www.drugs.com/condition/hiv-infection.html?page_number=5
http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf 31 de julio de 2016

CLASIFICACIÓN DE LA FDA –TOXICIDAD ARV

Categorías según FDA

A: Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no demuestran un riesgo para el feto

B: Estudios de reproducción animal no demuestran un riesgo para el feto, pero no se han realizado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas

C: No se ha determinado la seguridad en el embarazo humano; los estudios de riesgo fetal en animales son positivos o no se han realizado

D: Evidencias positivas de riesgo fetal humano según los datos de reacciones adversas con fármacos comercializados o en fase de investigación

X: Contraindicado

*Los fármacos antirretrovirales utilizados durante el embarazo deben seleccionarse sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo[2]

Fármaco antirretroviral*	Clasificación en el embarazo según la FDA
Tipranavir/Ritonavir	C/B
Enfuvirtide	B
Maraviroc	B
Atripla	D
Combivir	C
Kivexa	C
Tricivir	C
Stribild	B
Genvoya	B
Triumeq	C

https://www.drugs.com/condition/hiv-infection.html?page_number=5
http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf 31 de julio de 2016

Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts

Nathan Ford[a,b], Lynne Mofenson[c], Katharina Kranzer[d], Lanre Medu[e], Lisa Frigati[f], Edward J Mills[g] and Alexandra Calmy[h]

Results: Sixteen studies met our inclusion criteria, comprising 11 prospective cohorts and five retrospective reviews. Nine prospective studies reported on rates for birth defects both among women exposed to efavirenz-containing regimens (1132 live births) and non-efavirenz-containing regimens (7163 live births) during first trimester, giving a pooled, nonsignificant relative risk of 0.87 [95% confidence interval (CI) 0.61–1.24%, $P = 0.45$]. Low heterogeneity was observed between studies ($I^2 = 0$, 95% CI 0–56.3%, $P = 0.85$). Across all studies (1256 live births), one neural tube defect (meningomyelocele) was observed with first trimester efavirenz exposure, giving a prevalence of 0.08% (95% CI 0.002–0.44%).

Conclusion: We found no increased risk of overall birth defects among women exposed to efavirenz during the first trimester of pregnancy compared with exposure to other antiretroviral drugs. Prevalence of overall birth defects with first trimester efavirenz exposure was similar to the ranges reported in the general population. However, the limited sample size for detection of rare outcomes such as neural tube defects prevents a definitive conclusion.

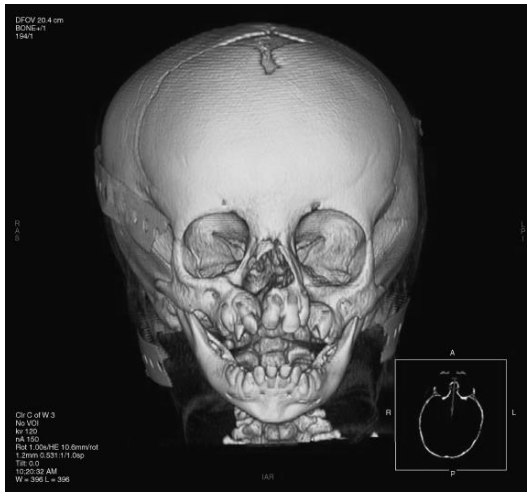
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2010, **24**:000–000

Bilateral oblique facial clefts and extremity anomaly in an infant after intrauterine efavirenz exposure and review of its teratogenic risk

Alan L. Shanske

There was a total of 5931 children enrolled in protocols 219 and 219C and 2202 that were enrolled before 1 year of age and were the study population. A total of 117 children had birth defects for a prevalence of 5.3% [confidence interval (CI): 4.4–6.3)]. The prevalence of birth defects was higher in this cohort than in other pediatric cohorts. The defect rate was even higher among children exposed to efavirenz during the first trimester at 15.6% [adjusted odds ratio = 4.31 (95% CI: 1.56–11.86)]. One of the five cases had a meningomyelocele and Arnold-Chiari malformation type II [11].



AIDS 2012, **26**:1775–1779

Original Investigation

Congenital Anomalies and In Utero Antiretroviral Exposure in Human Immunodeficiency Virus–Exposed Uninfected Infants

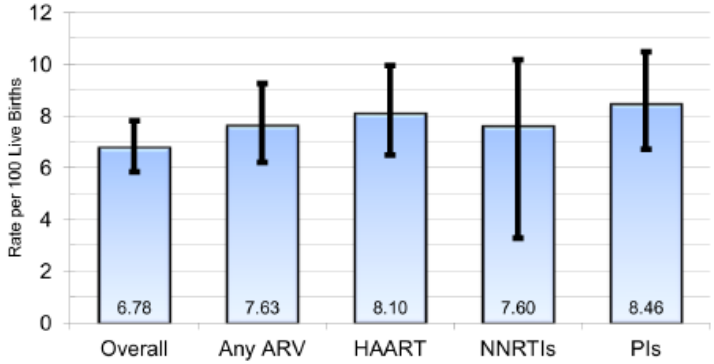
Paige L. Williams, PhD; Marilyn J. Crain, MD; Cenk Yildirim, MS; Rohan Hazra, MD; Russell B. Van Dyke, MD; Kenneth Rich, MD; Jennifer S. Read, MD; Emma Stuard, MD; Mobeen Rathore, MD; Hermann A. Mendez, MD; D. Heather Watts, MD; for the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study

RESULTS Congenital anomalies occurred in 175 of 2580 children, yielding a prevalence of 6.78% (95% CI, 5.85%-7.82%); 242 major CAs were confirmed, including 72 musculoskeletal and 55 cardiovascular CAs. The prevalence of CAs increased significantly among successive birth cohorts (3.8% for children born before 2002 and up to 8.3% for those born 2008-2010). In adjusted models, no association of first-trimester exposures with CAs was found for any ARV, for combination ARV regimens, or for any drug class. No individual ARV in the reverse transcriptase inhibitor drug classes was associated with an increased risk of CAs. Among protease inhibitors, higher odds of CAs were observed for atazanavir sulfate (adjusted odds ratio [aOR], 1.95; 95% CI, 1.24-3.05) and for ritonavir used as a booster (aOR, 1.56; 95% CI, 1.11-2.20). With first-trimester atazanavir exposure, risks were highest for skin (aOR, 5.23) and musculoskeletal (aOR, 2.55) CAs.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Few individual ARVs and no drug classes were associated with an increased risk of CAs in HIV-exposed infants after adjustment for calendar year and maternal characteristics. While the overall risk remained low, a relative increase was observed in successive years and with atazanavir exposure. Given the low absolute CA risk, the benefits of recommended ARV therapy use during pregnancy still outweigh such risks, although further studies are warranted.

JAMA Pediatr. 2015;169(1):48-55. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1889
Published online November 10, 2014.

Congenital Anomalies and in utero Antiretroviral Exposure in HIV-exposed Uninfected Children



1st Trimester Exposure

There was no significantly increased risk of CAs for children exposed to ARVs in the 1st trimester, either overall or by drug class, after adjusting for covariates.

Type of Anomaly	Adjusted Models* OR (95% CI)	P-value
Atazanavir		
Musculoskeletal	2.51 (1.26, 4.98)	0.009
Cardiac	1.99 (0.86, 4.59)	0.108
Skin	5.24 (1.29, 21.2)	0.020
Ritonavir (as a booster)		
Musculoskeletal	1.77 (1.01, 3.10)	0.048
Cardiac	1.75 (0.92, 3.34)	0.089
ddI + d4T		
Musculoskeletal	8.99 (0.98, 82.5)	0.052
Cardiac	N/A (no cardiac CAs)	---

En una de las cohortes más grandes y más recientes (2580 niños), observamos una alta tasa de anomalías congénitas pero pocas asociaciones con el uso de ARV materno durante el embarazo. Estos hallazgos apoyan el uso continuado de ARVs por mujeres infectadas con VIH durante el embarazo. Los hallazgos de mayor riesgo para los lactantes cuyas madres usaron ATV durante el embarazo ameritan un estudio adicional

Paige L. Williams. Abstract 863LB

Factores a tener en cuenta a la hora de elegir el TAR

Test de resistencia

Presencia de comorbilidades

Efecto de los fármacos en el embarazo

Farmacocinética

Interacciones

Panel's Recommendations

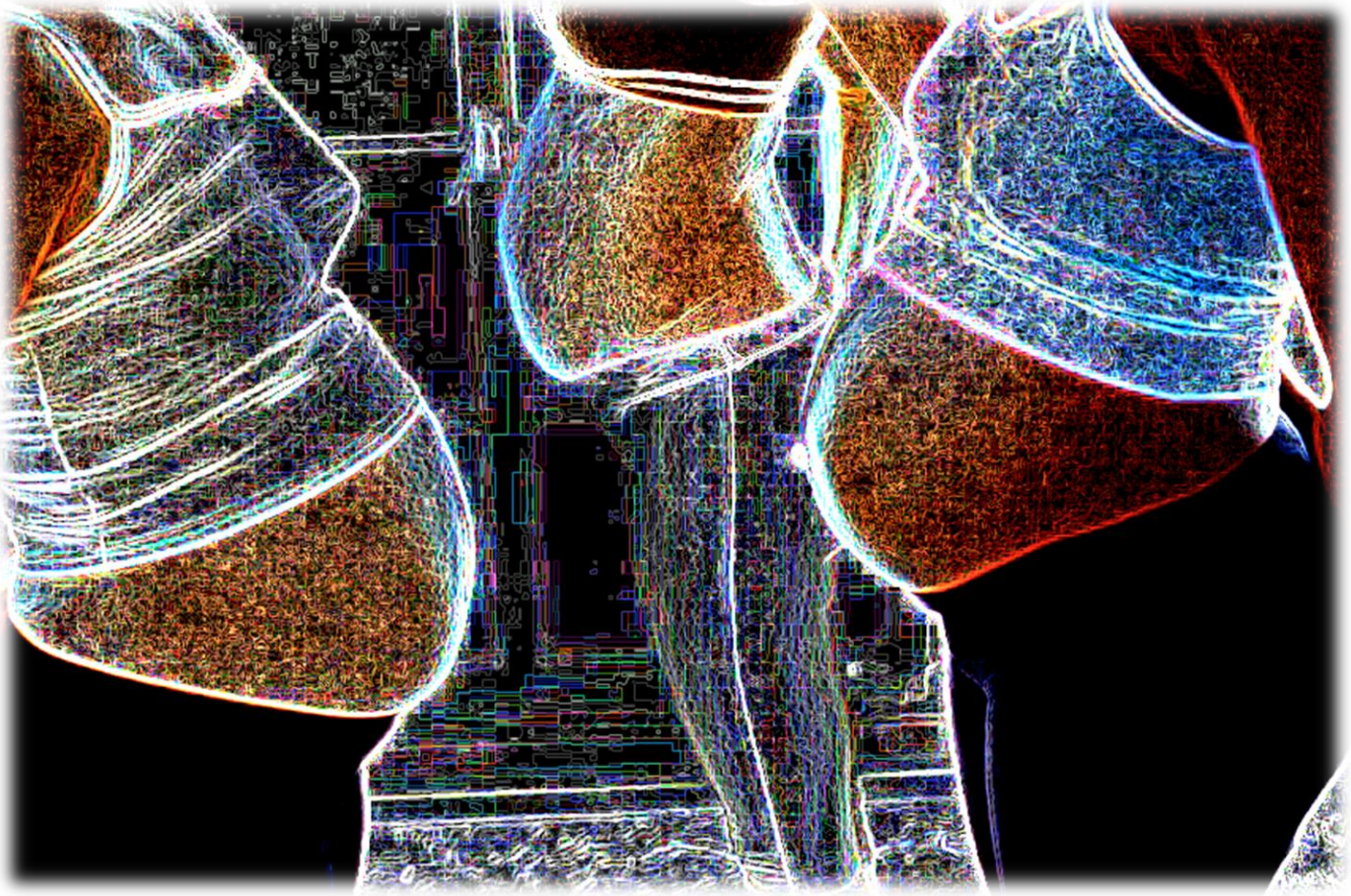
- Multiple factors must be considered when choosing an antiretroviral (ARV) drug regimen for a pregnant woman, including comorbidities, convenience, adverse effects, drug interactions, resistance testing results, pharmacokinetics (PK), and experience with use in pregnancy (**AIII**).
- In general, the same regimens as recommended for treatment of non-pregnant adults should be used in pregnant women if appropriate drug exposure is achieved in pregnancy, unless there are known adverse effects for women, fetuses, or infants that outweigh benefits (**AII**).
- In most cases, women who present for obstetric care on fully suppressive ARV regimens should continue their current regimens (**AIII**).
- PK changes in pregnancy may lead to lower plasma levels of drugs and necessitate increased dosages, more frequent dosing, or boosting, especially of protease inhibitors (**AII**).

Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Optional*

Rating of Evidence: *I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion*

PK DE LOS ARV DURANTE EL EMBARAZO

ARV	Farmacocinética durante el embarazo
AZT[1]	Sin modificación significativa
3TC	Sin modificación significativa
ABC	Sin modificación significativa
TDF	↓ AUC en el 3ºT respecto al posparto, no repercusión clínica
NVP	Sin cambios clínicamente significativos
ATV	↓ AUC en el 3ºT sin significación en naives para IP. Si IP previos ATV/r 400/100 mg.
DRV	↓ niveles plasmáticos en 3ºT. Dosis de 600mg/12h
RAL	Sin cambios en dosificación
DTG	↓ niveles plasmáticos en 3ºT. Poca experiencia
RPV	↓ niveles plasmáticos en 3ºT. No repercusión clínica. Poca experiencia
ETV	Niveles aumentados en 3ºT. Poca experiencia
EVG/Cobi	↓↓ niveles plasmáticos en 3ºT. Poca experiencia



Cuando empezar y con qué

RIESGO DE TMI: CARGA VIRAL Y MOMENTO DE INICIO DEL TAR

Cohorte perinatal francesa ANRS; n=5.967[1]

TMI muy infrecuente cuando las mujeres reciben de forma precoz TARGA, especialmente cuando consiguen niveles de CV indetectables[1]

TARGA	Antes de la concepción		Primer trimestre <14 semanas		Segundo trimestre 14-27 semanas		Tercer trimestre >28 semanas		
Carga viral próxima al parto	%	n	%	n	%	n	%	n	*p*
Global	0,5	1.684	0,6	333	1,2	1.395	2,6	684	<0,01
<400 copias/mL	0,1	1.441	0,4	281	0,9	1.187	1,8	507	<0,01
<50 copias/mL	0,0	1.090	0,0	206	0,5	768	0,8	260	0,045

- Cohorte perinatal francesa (CPE) con 2.856 madres VIH positivas[2]

Warszawski J, et al	Tasa de TMI (%)	n infectado	Total
ARN-VIH <50 copias/mL	0,4	5	1.338

Los fármacos antirretrovirales utilizados durante el embarazo deben seleccionarse sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo[3]

1. Tubiana R, et al. 18th CROI 2011. Abstract 735; 2. Warszawski J, et al. AIDS 2008;22: 289–99;
3. Fichas Técnicas de fármacos antirretrovirales de fármacos antirretrovirales disponibles en la página Web: http://www.ema.europa.eu. Fecha de acceso, agosto de 2011

9-1. Gestante con Infección por el VIH conocida y sin TAR

Historia clínica y analítica
(primera visita)

Semanas de gestación

< 12 semanas

Iniciar TAR:
Si carga viral elevada o indicación por salud de la madre

>12 semanas

TAR de 1ª elección: Iniciar lo antes posible TDF/FTC o ABC/3TC* + (RAL (BID) o DRV/r BID o ATV/r QD). * previa realización de HLA B5701.

Cuando suspender el TAR

- Aparición de efectos adversos
- Falta de eficacia
- La suspensión se mantendrá hasta la resolución de los motivos que la han causado.
- Se procederá a una nueva y cautelosa valoración del empleo de otros fármacos durante las últimas semanas de gestación

Parto

TAR, TIPO DE PARTO Y TASAS DE TMI

Parto	Total N = 5131	Nº infectados	Tasa TMI (%)	Crude odds ratio	95% CI
Elective Caesarean	2953	23	0.8	1.00	
Emergency Caesarean	1056	17	1.6	2.08	1.11 – 3.92
Vaginal delivery	1122	21	1.9	2.43	1.34 – 4.41
Planned	618	7	1.1	1.46	0.62 – 3.42
Unplanned	157	9	5.7	7.75	3.52 – 17.04
Unspecified	347	5	1.4	1.86	0.70 – 4.93

La prematuridad fue un factor de riesgo de TMI[1]

El embarazo y parto vaginal no planificado fue el principal factor asociado a la TMI ($p < 0.002$)[1]

El control precoz y mantenido de la carga viral se asocia con una reducción del riesgo residual de TMI[2]

Los fármacos antirretrovirales utilizados durante el embarazo deben seleccionarse sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo[3]

1. Townsend, et al. AIDS 2008;22:973-81
2. Tubiana R, et al CID 2010;50:585–96
3. Fichas Técnicas de fármacos antirretrovirales de los fármacos antirretrovirales disponibles en la página Web: http://www.ema.europa.eu. Fecha de acceso, febrero de 2017

9.3. Gestante que conoce su infección por el VIH muy cerca del parto*

Realizar carga viral y
Estudio de resistencias

Iniciar TAR de forma inmediata
Sin esperar a la analítica

Raltegravir +Truvada

Programar cesárea
electiva.
ZDV iv** en la cesárea

Programar cesárea electiva semana 38

* Significa un fracaso de la prevención
** ZDV 2 mg/kg de peso administrado durante 1 hora. Posteriormente seguirá con una infusión continua de 1 mg/Kg/h hasta el parto.

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
GeSIDA GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC
S.E.G.O. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

Gestante con infección por el VIH desconocida en el parto

- Realizar test rápido para VIH
- Elisa de 4ª generación con determinación de Ag+Ac

↓

Si test positivo

↓

Administrar ZDV iv + Raltegravir +Truvada
Cesárea electiva

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
GeSIDA GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC
S.E.G.O. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

Normas generales de actuación

a) Evitar:

- Procedimientos invasivos innecesarios;
- La episiotomía a menos que este clínicamente indicada;
- La rotura artificial de membranas;
- La rotura prolongada de membranas;
- El uso de agujas de sutura rectas;
- El uso de escalpelo para cortar el cordón umbilical;
- Amniocentesis;
- Amnioscopía;
- Monitoreo invasivo

b) Pinzar y cortar inmediatamente el cordón umbilical;

c) Utilizar guantes para manipular al recién nacido;

d) Bañar inmediatamente al niño con agua y jabón.

Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States

Situaciones especiales

Embarazo y virus hepatotropos

- Determinación de virus hepatotropos a toda mujer embarazada si no se ha hecho previo al embarazo.
- Se debe administrar la vacuna para VHB si los anticuerpos son negativos
- En mujeres con hepatitis B crónica o VHC, se debe determinar la hepatitis A y si es negativa vacunar.
- El manejo de la coinfección VIH/VHB durante el embarazo es complicada y necesita un experto
- No se recomienda el uso de Interferon pegilado alfa debido a que inhibe el crecimiento y tiene efectos antiprolifrativos y abortivos.

Coinfección VIH/VHB

- El regimen terapéutico debe incluir 2 AN/t siendo preferente el TDF+3TC o FTC.
- Monitorización de la función hepática durante el embarazo y postparto por la posibilidad de exacerbación de la hepatitis B.
- Se deben hacer determinaciones analíticas al mes del inicio de los ARV y cada 3 meses después.
- En caso de exacerbación de la hepatitis suspender el tratamiento y esperar hasta mejoría.
- No suficientes datos en embarazo sobre Entecavir, adefovir y telvibudina

Coinfección VIH/VHC

- Las recomendaciones para el uso de ARV durante el embarazo son las mismas que para las mujeres con VHC sin coinfección.
- Se deben hacer determinaciones analíticas al mes del inicio de los ARV y cada 3 meses después.
- Los tratamientos anti HVC no están recomendados durante el embarazo. El uso de Ribavirina está contraindicado en el embarazo.
- El riesgo de transmisión del VHC en mujeres coinfectadas a los niños es del 10-20%, disminuyendo éste si existe control del VIH.
- El manejo es complicado y se hace preciso consultar con un experto.

Infección aguda

- Iniciar TAR lo antes posible con el fin de disminuir la carga viral
- Iniciar siempre TAR con regimenes basados en RAL o IP potenciados.
- Realizar un test de resistencia y ajustar después la medicación si fuera necesario

Embarazo y Tuberculosis

- El tratamiento antituberculoso debe iniciarse tan pronto como se diagnostique la enfermedad.
- Se recomienda la pauta estándar.
- Monitorizar de forma estrecha a la madre para prevenir efectos adversos.
- Durante la lactancia no hay ningún problema con los antituberculosos de primera línea, ya que las concentraciones que alcanzan en la leche materna son mínimas.
- Se deben suministrar suplementos de piridoxina

Edad avanzada y mujer

Consecuencias de envejecer con el VIH

- Las mujeres con VIH tiene que hacer frente a lo mismo que las otras y además a:

las consecuencias de mayor exposición a los fármacos antirretrovirales

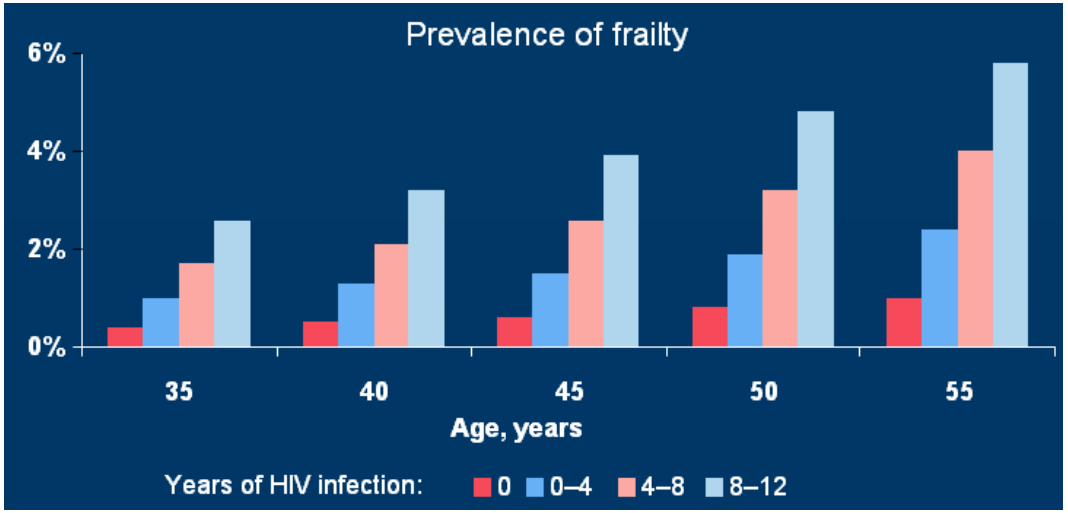
situaciones que incrementan la incidencia en las mujeres con vih:

- Cambios hormonales
- Eventos cardiovaculares
- Infecciones no sida
- Enfermedad renal
- Neoplasias no sida
- Cambios musculares y esqueléticos
- Demencias no sida, deterioro neurocognitivo, problemas de SNC; ansiedad-depresión

VIH en mujeres mayores

- La actividad sexual de personas mayores existe
- Los fármacos para la disfunción eréctil aumentan la duración de la vida sexual de las personas mayores
- Suelen practicar menos sexo seguro
- La mucosa vaginal es más fina
- Aumentan los anticuerlos HSV-2 con la edad
- Tiempo más corto entre el diagnóstico y la aparición de SIDA
- El despistaje en mujeres mayores es menos frecuente

¿VIH potenciador de los síntomas relacionados con el "frailty"?



• Un paciente de 55 años infectada por el VIH durante 4 años o menos, tiene la misma fragilidad de un sujeto seronegativo de 65 años[1]

Estudio de Fumaz[2]

• Las mujeres presentaron unos valores significativamente superiores a los de los hombres en cuanto a las dificultades asociadas con la mobilidad, el dolor articular, las dificultades para mantener el equilibrio, la sequedad de la piel, el descenso del grosor del pelo, la tristeza, la ansiedad y en la pérdida de interés sexual.

• Cuarenta y tres participantes manifestaron percibir que estaban envejeciendo de manera prematura (el 80% de las mujeres y el 18% de los hombres; p <0,001)

(1) Desquilbet L, et al. J Gerontol A Biol Sci Med 2007.
(2) Fumaz CR, et al. 1st International Workshop on HIV and Aging. October 4-5, 2010. Baltimore. Abstract O_13.

Mujer y Menopausia

INFECCIÓN POR VIH Y MENOPAUSIA

- **Los factores predictores de una menopausia precoz son frecuentes entre las mujeres infectadas por el VIH:**
  - Uso de drogas, tabaquismo, masa corporal baja, estatus socio-económico bajo, depresión

- **La infección por el VIH y la inmunosupresión se asocian con un comienzo más precoz de la menopausia.**
  - Mediana de edad de menopausia 47 años
  - Síntomas similares a la población general, incluyendo disminución de la líbido, sequedad vaginal y depresión
  - Más síntomas vaso-motores con más linfocitos CD4
  - Más ataques de pánico con más carga viral

- **Con el aumento de la esperanza de vida de las mujeres infectadas por el VIH, un número significativo de ellas pasaran una proporción importante de sus vidas en los años post-menopausia**

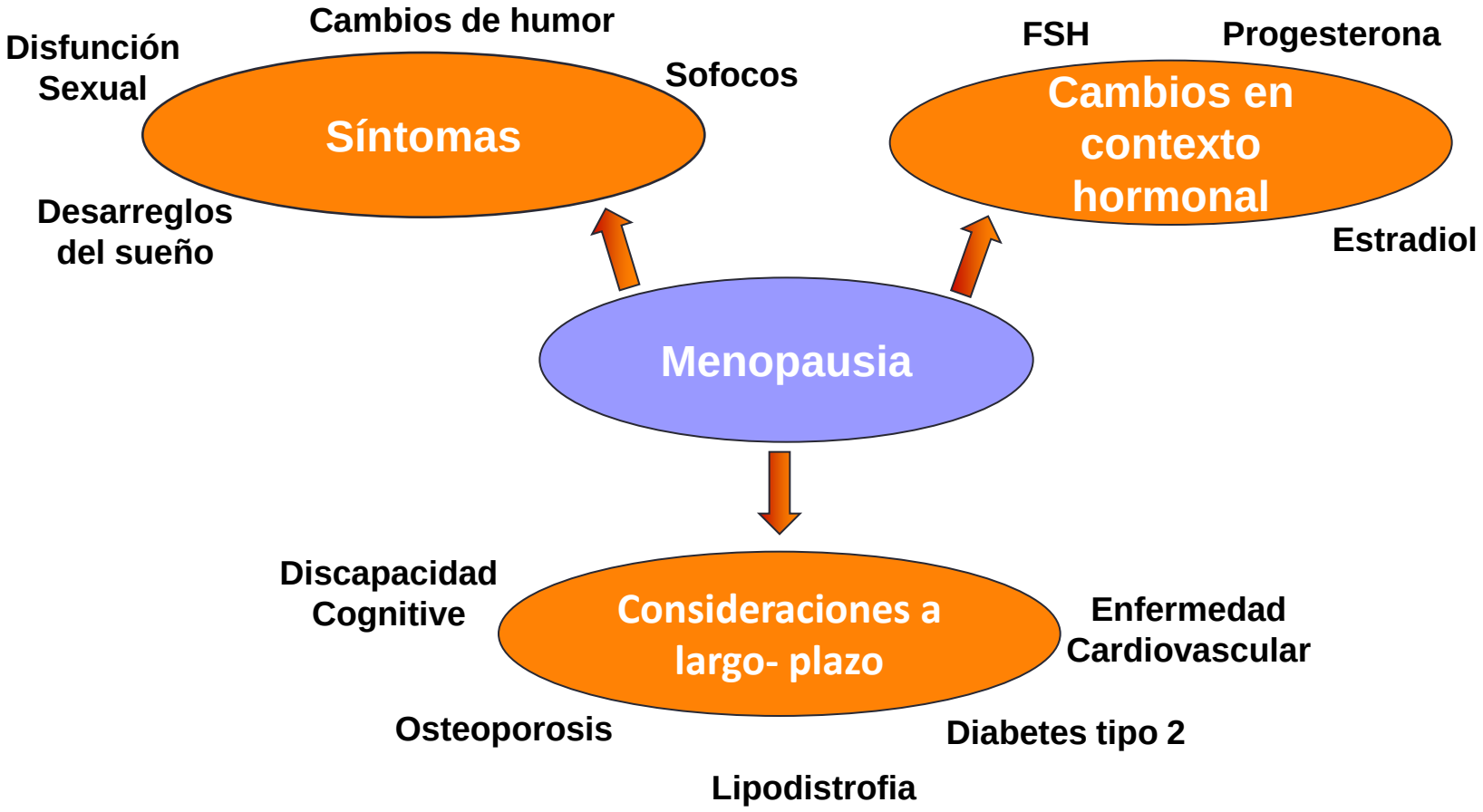
- **Los cambios fisiológicos que ocurren en este período alteran la función sexual provocando una mayor disfunción sexual.**

Síntomas en la mujer VIH

- Periodos irregulares
- Golpes de calor
- Sudores nocturnos
- Depresión
- Pérdida de memoria
- Alteraciones del sueño
- Irritabilidad
- Sequedad vaginal
- Fatiga
- Disminución del deseo sexual
- Aumento de frecuencia urinaria

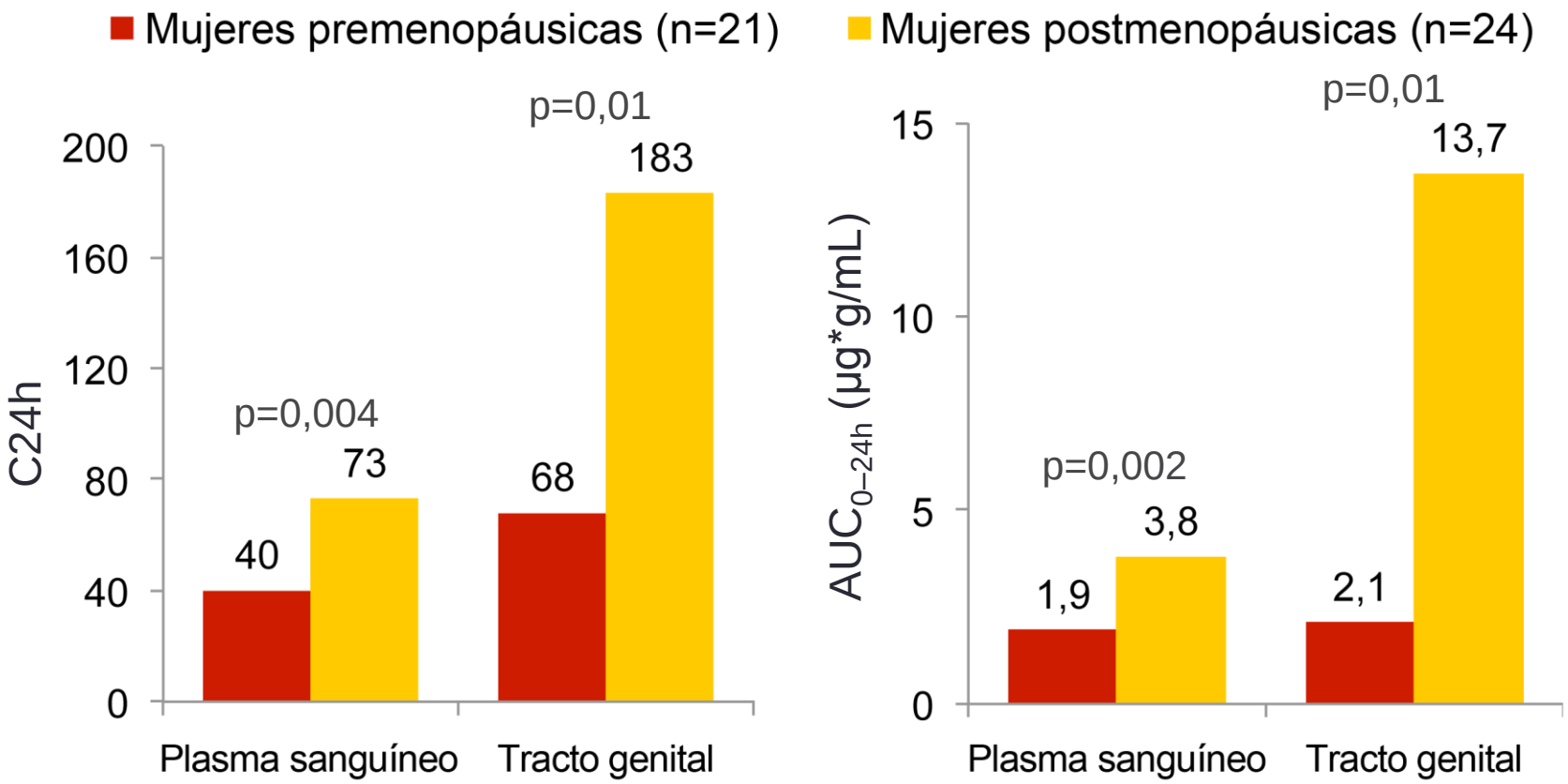
- Cambios en la piel principalmente adelgazamiento de la misma
- Disminución de las cifras de CD4
- Irregularidad en los ciclos de forma mas temprana

SINTOMAS:MENOPAUSIA EN MUJERES CON VIH



1. Sherman. Am J Med 2005;118:3S 2. Santoro N. Am J Med 2005;118:8S. 3. Santoro N. Maturitas 2009;64:160 4. Patterson et al. Clin Infect Dis 2009;49:473. 5. Fan et al. Menopause International 2008;14;163.

Menopausia y farmacocinética del TAR



- Las mujeres postmenopáusicas muestran un incremento significativo de los valores de AUC y de las concentraciones valle de TDF en el plasma y en el tracto genital

Meditz et al. CROI 2011, abstract 33.

Cuestionarios repartidos a 100 pacientes. 60% varones y 40% mujeres. Viviendo con VIH >15 años. Edad media 48,3±6,05
45% de varones y 40% de mujeres coinfectados por virus C
78 pacientes con CV<25 cop/ml

Síntomas	Hombres	Mujeres	Valor P
Fatiga	85	100	0,04
Dificultades asociadas a la morbilidad	61	82	0,02

43 pacientes (80% mujeres y 18% de varones) manifestaron percibir que envejecían de forma prematura (p<0,001)

las mujeres podrían ser más vulnerables al impacto de las manifestaciones clínicas que los hombres

Fumaz CR, Ferrer MJ, Munoz-Moreno JA, et al. Gender differences in aging associated-symptoms and their impact on quality of life in HIV-infected subjects. First International Workshop on HIV and Aging. October 4-5, 2010. Baltimore. Abstract O_13.

Depressive Symptoms are Increased in the Early Perimenopausal Stage in Ethnically Diverse HIV+ and HIV– Women

Pauline M. Maki, PhD[1,2], Leah H. Rubin, PhD[1], Mardge Cohen, MD[3,4], Elizabeth T. Golub, PhD MPH[5], Ruth M. Greenblatt, MD[6], Mary Young, MD[7], Rebecca M. Schwartz, PhD[8], Kathryn Anastos, MD[9], and Judith A. Cook, PhD[1] *Menopause*. 2012 November ; 19(11): 1215–1223.

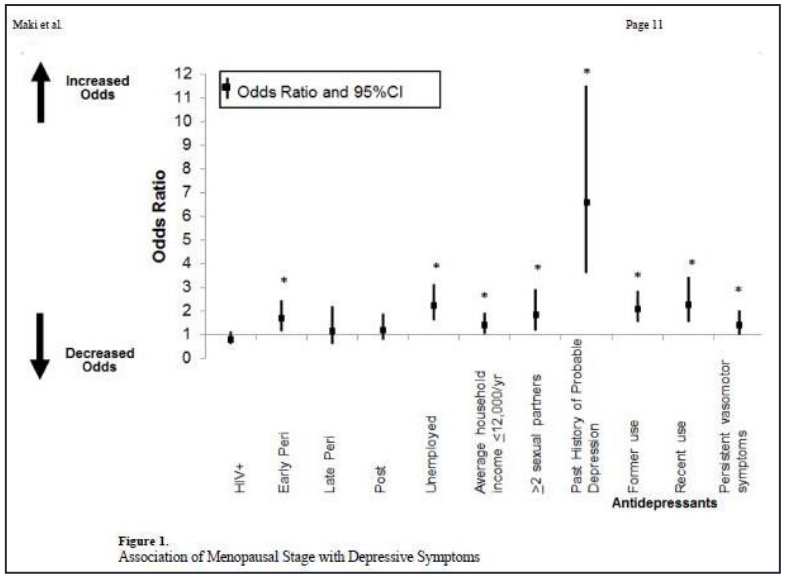


Figure 1.
Association of Menopausal Stage with Depressive Symptoms

Síntomas depresivos asociados a:
-No adherencia
-Mayor mortalidad
-No recibir HAART

Síntomas vasomotores severos asociados a aumento síntomas de depresión
Nueva irregularidad del ciclo, posible aumento de síntomas depresivos

Menopause-Associated Metabolic Manifestations and Symptomatology in HIV Infection: A Brief Review with Research Implications

Sara E. Dolan Looby, PhD, ANP-BC
Instructor in Medicine, Harvard Medical School, Program in Nutritional Metabolism, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Abstract

Many women living with HIV in the United States have entered or will soon enter menopause. Clinical changes including increased visceral fat, reduced muscle mass, and changes in lipids and bone density are seen across the menopause transition among non-infected women. HIV and antiretroviral therapy (ART) use have been associated with similar manifestations, including reduced bone density, and changes in lipid metabolism and body composition. Menopause is also associated with changes in mood, quality of life, and vasomotor symptoms. Similar psychological indices are common among women with HIV, and may worsen during menopause transition. Research investigating the presence and acuity of metabolic, psychological, and vasomotor symptoms among perimenopausal women with HIV is limited. An important, yet unknown consideration for researchers and clinicians is how metabolic and psychological co-morbidities associated with HIV will influence changes associated with menopause in this population. Further research is needed to provide answers to these important questions.

J Assoc Nurses AIDS Care. 2012 May ; 23(3): 195–203. doi:10.1016/j.jana.2011.06.008.

Research Article

Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and Menopause on Risk of Progression of Cervical Dysplasia in Human Immune-Deficiency Virus- (HIV-) Infected Women

Suk Chul Kim,[1] Susan Messing,[2] Krupa Shah,[3] and Amneris E. Luque[1]

- Mujeres con TAR: 52% reducción de riesgo en progresión a SIL comparado con TARV o sin TARV
- •Mujeres en menopausia: 70% mayor riesgo de progresión a SIL que premenopáusicas, ajustados por otros factores
- •HAART: efecto positivo en reducción de progresión a SIL

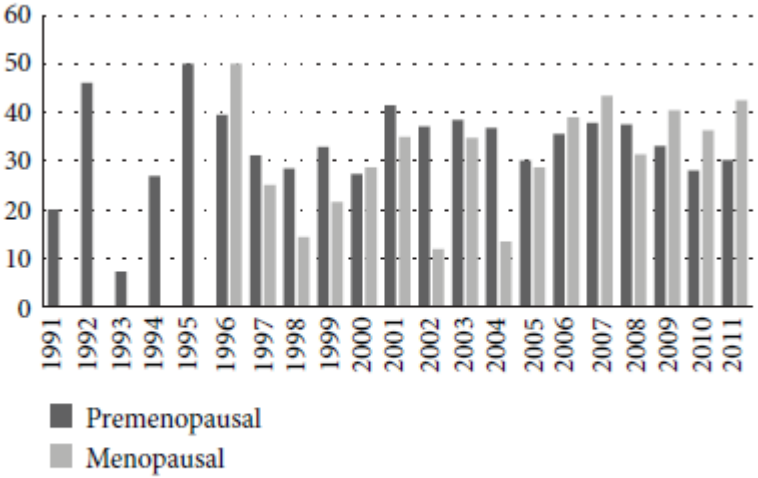


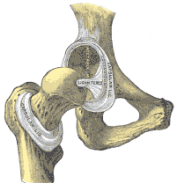
FIGURE 2: Percentage of SIL by year for premenopausal and menopausal women.

Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology
Volume 2013, Article ID 784718, 8 pages

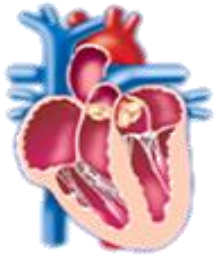
Comorbilidades asociadas con la edad madura

Disfunción renal

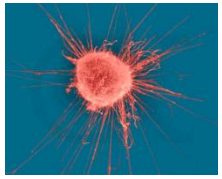
Disminución de la DMO



Disfunción neurocognitiva



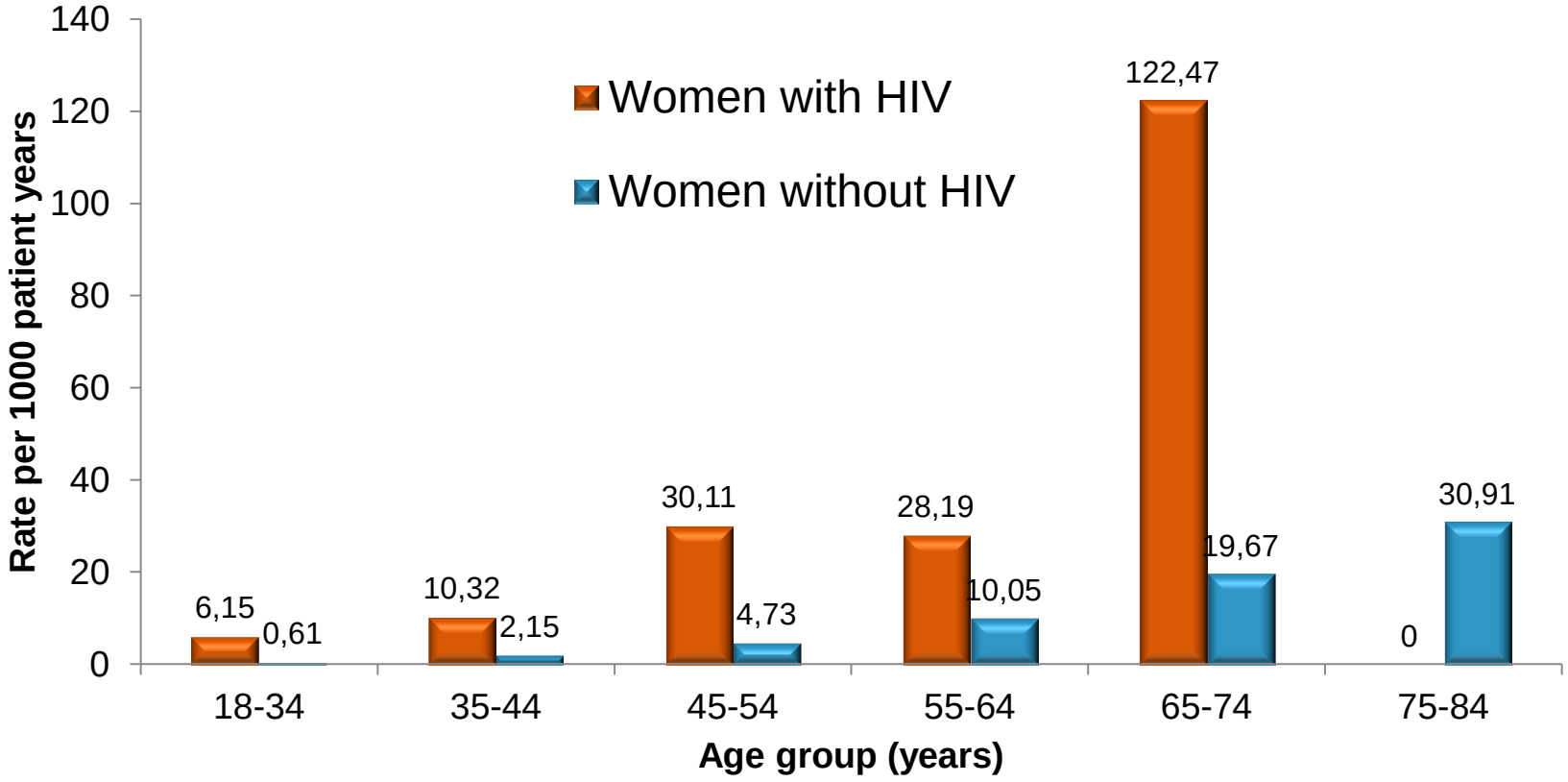
ECV/trastornos metabólicos



Cáncer

1. Santoro N, et al. Maturitas 2009;64:160-4
2. Fumaz C, et al. Primer Taller Internacional sobre el VIH y el Envejecimiento, 4-5 de octubre, 2010. Baltimore. Abstract O_13
3. McComsey G, et al. CID 2009;48:1323
4. Maki PM, et al. Neuropsychol Rev 2009;19:204–14
5. Grulich AE, et al. Lancet 2007;370:59–67

EXISTE MAYOR RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO EN MUJERES VIH

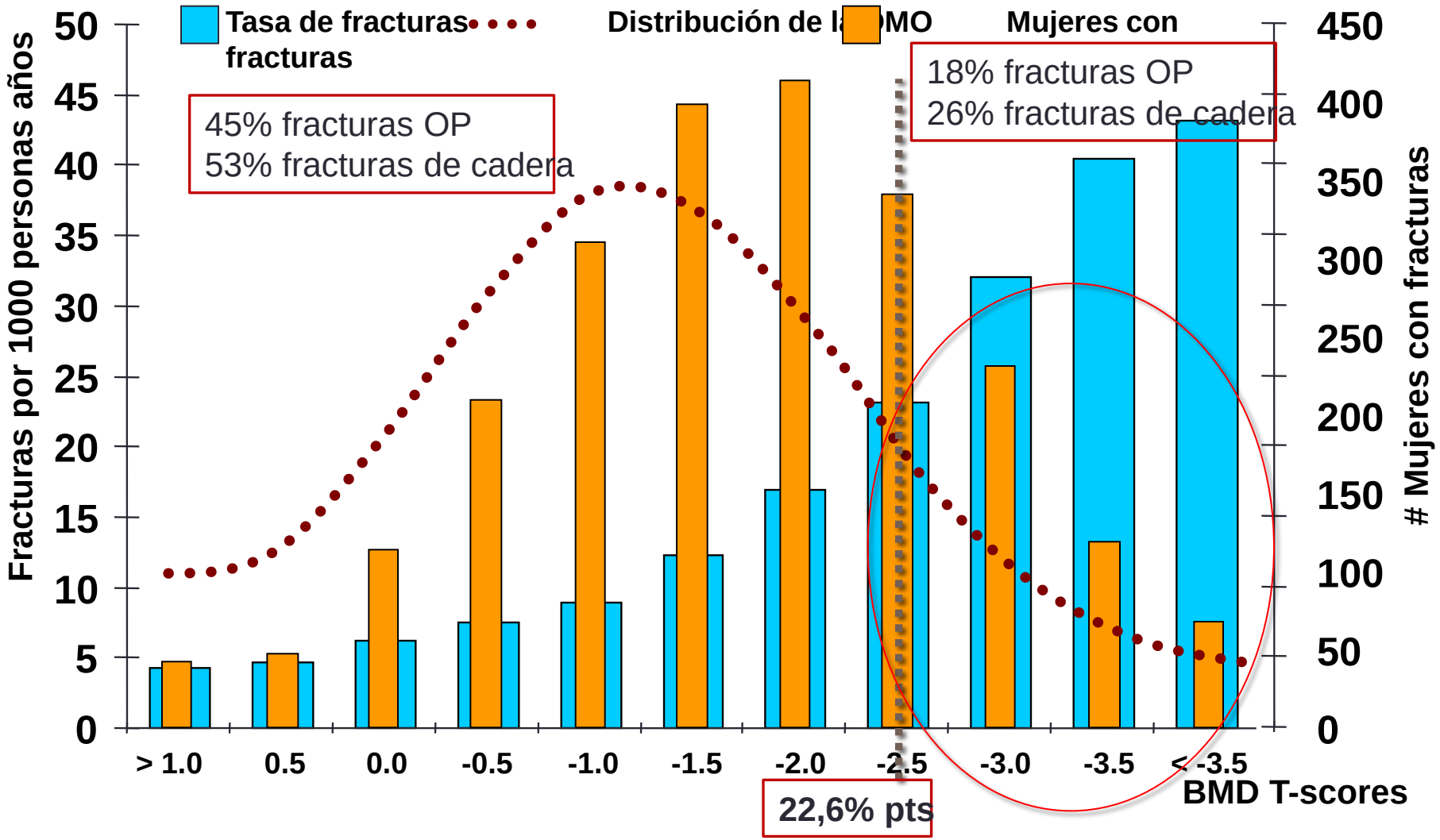


Large data registry with 3,851 HIV and 1,044,589 non-HIV patients.

Adapted from Triant VA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:2506–2512..

Fracturas óseas y DMO

National Osteoporosis Risk Assessment (NORA)



Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004 May 24;164(10):1108-12.

¿En qué pacientes hay que ser mas proactivos en la prevención de las fracturas?

- Historia de fracturas previas
- Acumulación de factores de riesgo (FRAX elevado)
- Pacientes >50 años y postmenopausicas con OP diagnosticada
- Pacientes frágiles (Indice VACS elevado)

¿Debemos entonces tratar la menopausia en las mujeres VIH+?

Si entendemos por ello administrar THS de forma generalizada:

¿Tratamiento de la menopausia??

Como alivio de los síntomas SÍ

"Preventivo" (desmineralización ósea, de la enfermedad coronaria…) NO

Controversias:

Excesiva medicalización de un proceso natural

Beneficios y riesgos no "perfectamente" establecidos

¿Con la evidencia actual, tenemos alguna forma de “tratar” la menopausia?

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EDAD AVANZADA E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). (Noviembre 2015)

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Sociedad Española de Geriatría y Gerontología

Evaluación y manejo de la mujer postmenopáusica con infección por el VIH

Valoración general

- Citología
- Exploración mamaria/mamografía
- Evaluación del riesgo cardiovascular (tensión arterial, lípidos, glucosa basal)
  - Evaluación de hábitos y estilo de vida (tabaquismo, deporte, actividad sexual)
  - Evaluación de los síntomas menopáusicos (sofocos, sequedad vaginal, alteraciones del sueño, etc)
- Densitometría ósea

Sintomatología menopáusica

- *Mujeres asintomáticas*: reforzar cambios en estilo de vida si procede
- *Mujeres sintomáticas* (y los síntomas interfieren con la vida diaria)
  - Descartar otras causas: enfermedad tiroidea, depresión, fármacos
  - Cambios en estilo de vida
  - Valorar administración **terapia hormonal sustitutiva**
    - **No posible** (interacciones farmacológicas, antecedentes personales)
      - Tratamiento alternativo: paroxetina, venlafaxina
    - **Sí posible**
      - Administrar THS 6 meses, evaluar respuesta y valorar continuación

PERO…

Según la literatura actual hay un largo camino que recorrer:

En el momento actual:

- **pocos datos** sobre el manejo de la menopausia en mujeres VIH+
- Frecuente la **comorbilidad** (obesidad, diabetes, HTA…)
- **Deficiencias** en el manejo (% de mujeres con cribado citológico correcto, realización de densitometría, etc.)
- Parece que existe una **muy baja** utilización de la THS (0-11%)

NO DATOS EN ESPAÑA

ADEMÁS…

Los datos existentes, a veces, son **contradictorios** (menopausia precoz, sintomatología climatérica…)

A veces no se emplea una definición precisa (amenorrea de más de 12 meses, PERO sin valoración hormonal). La **amenorrea** es frecuente en enfermedades crónicas (VIH)

NO HAY ningún estudio sobre **uso THS a largo plazo** en estas mujeres (seguridad, eficacia, interacción con antirretrovirales…) ni de su papel en la función inmune

¿Elaboración de una **cohorte** que estudie la menopausia en España?

Procedimientos mínimos en la consulta

- ***Entrevista clínica***
  - Alteraciones del patrón menstrual
  - Aproximación de factores de RCV
  - Estilo de vida
  - Alteraciones sexuales
  - Ánimo depresivo
- ***Exploración***
  - Peso/IMC
  - Valoración de cambios corporales/Dexa
  - Registro de TA
- ***Analítica***
  - Lípidos, glucemia basal, GRF, AST y AST. Hematimetría, CD4, CV. Analítica de orina
- ***Valoración del riesgo CV***
- Escalas de valoración de depresión/ansiedad
- Screening de cáncer.
- Valoración de DMO

Futuro…

Objetivos de Cero Discriminación

- OBJETIVO 1: Cero leyes, políticas y reglamentos discriminatorios relacionados con el VIH.
- OBJETIVO 2: Cero discriminación relacionada con el VIH en los servicios de salud y servicios sociales.
- OBJETIVO 3: 90% de las respuestas nacionales abordan las necesidades específicas del VIH de las mujeres y de las niñas en toda su diversidad.
- OBJETIVO 4: Cero tolerancia a todas las formas de violencia, incluyendo la violencia basada en el género, identidad de género, orientación sexual, estado serológico ante el VIH, trabajo sexual, uso de drogas, origen étnico, discapacidad o encarcelamiento.
- OBJETIVO 5: Todas las personas con el VIH tienen acceso a la justicia y a la protección internacional.

Meta: Reducción del 50% en la incidencia del VIH en mujeres en edad reproductiva (15-49 y 15-24 años)

Meta: Reducción del 90% en las muertes maternas relacionadas con el VIH hasta 12 meses postparto

Meta: Reducción del 90% en las muertes atribuibles al VIH en infantes y niños < 5 años

Mujeres en edad reproductiva

Mujeres que viven con el VIH

Mujeres embarazadas que viven con el VIH

Niños que viven con el VIH

Vertiente 1
Prevención primaria del VIH en mujeres en edad reproductiva

Vertiente 2
Prevención de embarazos no planeados en mujeres que viven con el VIH

Vertiente 3
Prevención de la transmisión del VIH de una mujer que vive con el VIH a su infante

Vertiente 4
Provisión del tratamiento, atención y apoyo adecuados a mujeres y niños que viven con el VIH y a sus familias

Enfoque de este marco – contribución de las vertientes 1 y 2 a la eliminación de la TMI

Meta: Reducir a cero la necesidad insatisfecha de planificación familiar en todas las mujeres