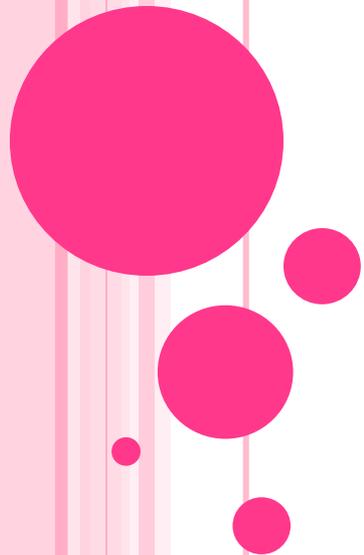


Jornada CONVIHVE 2017. Valencia 28-09-2017

MUJER Y VIH

M^a José Galindo Puerto

Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínico Universitario de Valencia



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, 2008

newsweek.msnbc.com

AIDS at 25

SPECIAL REPORT

AMERICA:
The New
Faces of HIV

THE WORLD:
25 Million Dead
And Counting



Jennifer Jako, 33,
has been living with AIDS
for nine years. She is
seven months pregnant.

PHOTOGRAPH BY ETHAN HILL



En un mundo en el que los números son muy importantes...

Vamos a revisar datos epidemiológicos

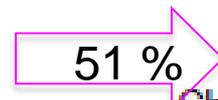


VIH/SIDA EN CIFRAS ONUSIDA 2016

Global summary of the AIDS epidemic | 2015

Number of people
living with HIV

51 %

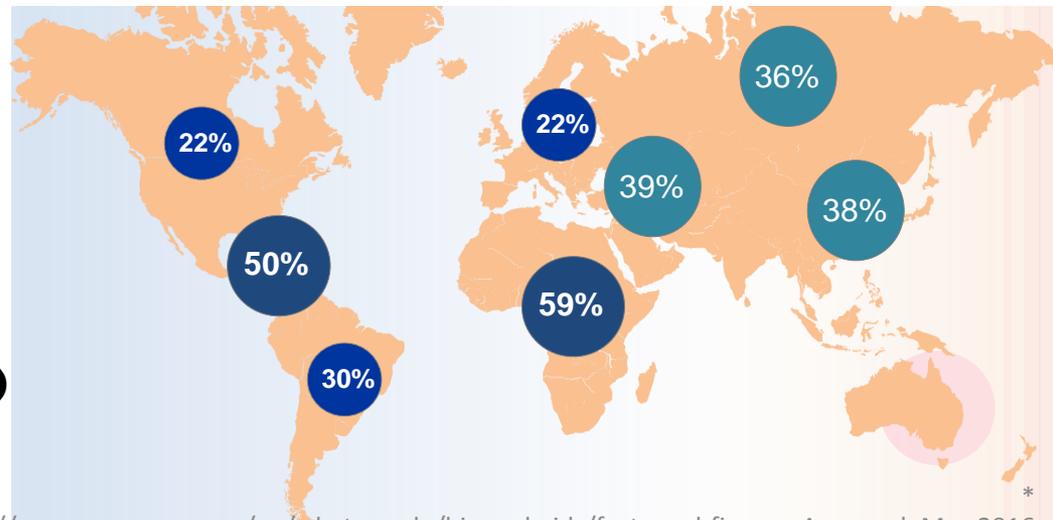


Total	36.7 million [34.0 million–39.8 million]
Adults	34.9 million [32.4 million–37.9 million]
Women	17.8 million [16.4 million–19.4 million]
Children (<15 years)	1.8 million [1.5 million–2.0 million]

There are regional differences in the proportions of adults living with HIV who are women



**Women over 50:
2.5 million (14.7%)
and increasing**



1. UN Women. Facts and figures: HIV and AIDS. Available at: <http://www.unwomen.org/en/what-we-do/hiv-and-aids/facts-and-figures>. Accessed: May 2016

2. UNAIDS. GAP report 2014. Available at: /2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf. Accessed: February 2016

IMPORTANCIA DE LA INFECCION POR VIH EN LA MUJER: DATOS A NIVEL MUNDIAL.

Personas que viven con el VIH

□ En 2016, 36,7 millones [30,8 millones–42,9 millones] de personas vivían con el VIH.

- 34,5 millones [28,8 millones–40,2 millones] adultos

- 17,8 millones [15,4 millones–20,3 millones] mujeres (mayores de 15 años)

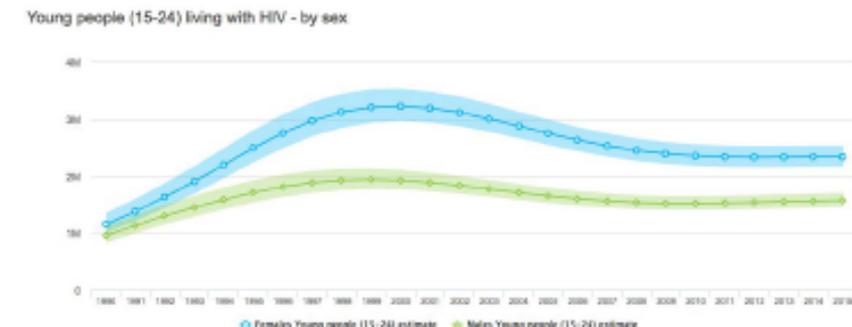
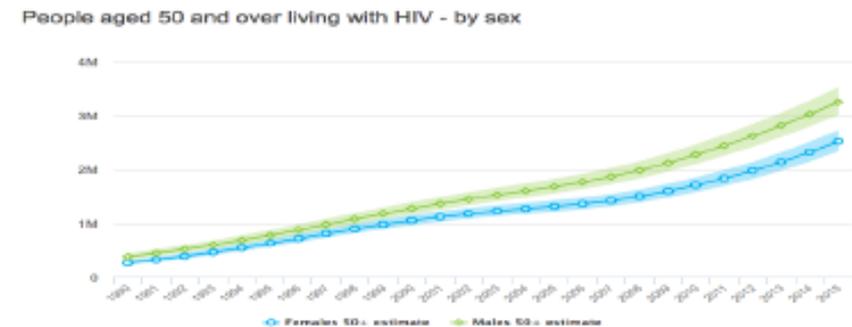
- 2,1 millones [1,7 millones–2,6 millones] niños (menores de 15 años)

Personas que viven con el VIH con acceso a la terapia antirretrovírica

□ En 2016, 19,5 millones [17,2 millones–20,3 millones] de personas que vivían con el VIH tenían acceso al TAR.

□ En 2016, alrededor del 53% [39%–65%] de las personas que vivían con el VIH tuvieron acceso al tratamiento.

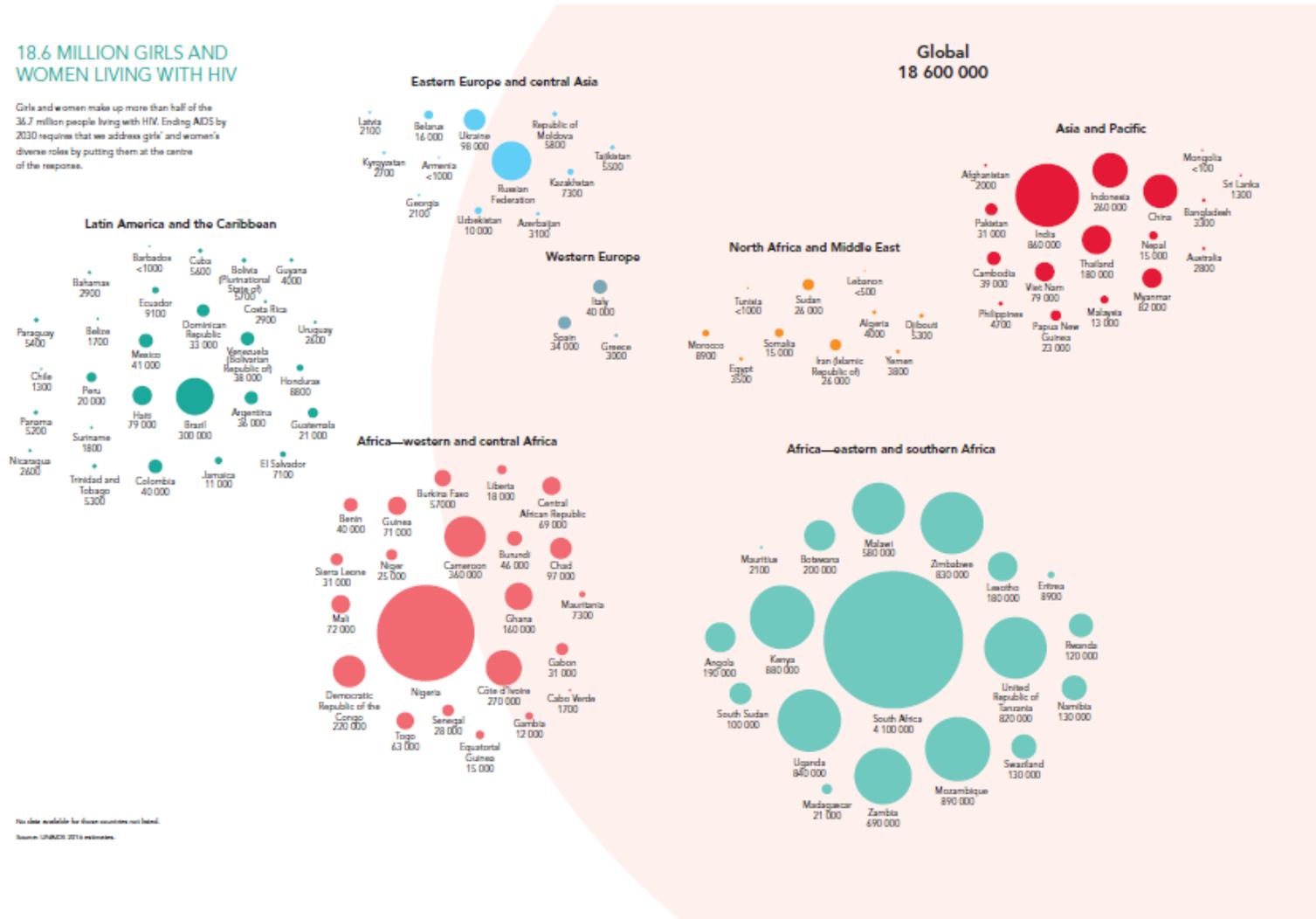
□ En 2016, alrededor del 76% [60%–88%] de las mujeres embarazadas que vivían con el VIH tuvieron acceso a TAR para evitar la transmisión



MUJERES CON VIH A NIVEL MUNDIAL. 2016

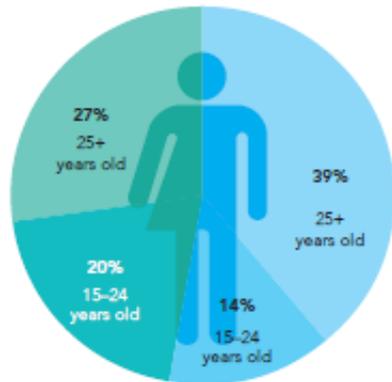
18.6 MILLION GIRLS AND WOMEN LIVING WITH HIV

Girls and women make up more than half of the 36.7 million people living with HIV. Ending AIDS by 2030 requires that we address girls' and women's diverse roles by putting them at the centre of the response.

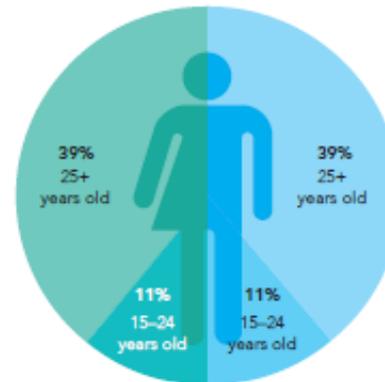


A NIVEL MUNDIAL SE OBSERVA UN NÚMERO DESPROPORCIONADO DE MUJERES JÓVENES EN LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS

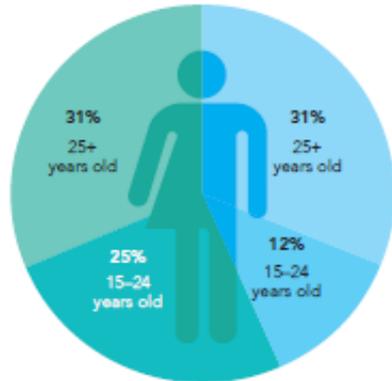
NEW HIV INFECTIONS AMONG ADULTS, BY AGE AND SEX, GLOBAL, 2015



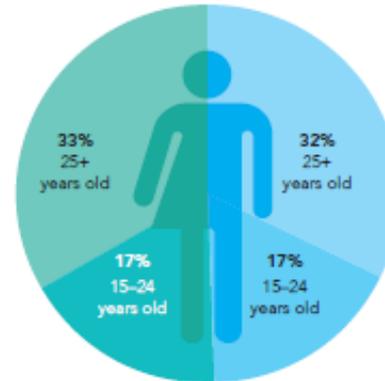
ADULT POPULATION, BY AGE AND SEX, GLOBAL, 2015



NEW HIV INFECTIONS AMONG ADULTS, BY AGE AND SEX, SUB-SAHARAN AFRICA, 2015



ADULT POPULATION, BY AGE AND SEX, SUB-SAHARAN AFRICA, 2015

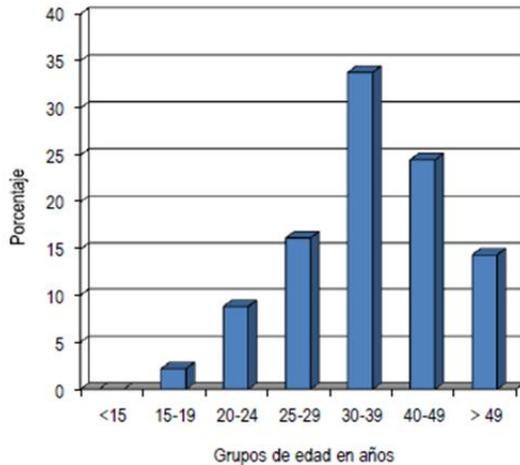


Source: UNAIDS 2016 estimates.

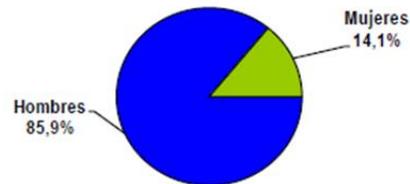
MUJERES CON VIH EN ESPAÑA. 2015

Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo.
España, año 2015. Datos no corregidos por retraso de notificación.

Edad

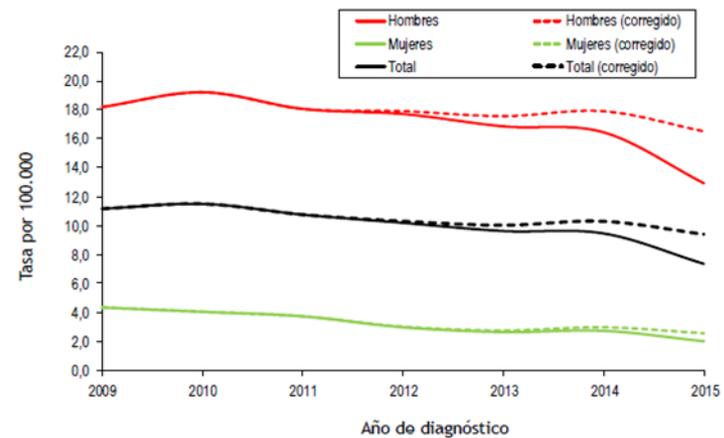


Sexo



n = 3.428

Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales totales y según sexo.
España*, 2009-2015. Datos corregidos por retraso en la notificación

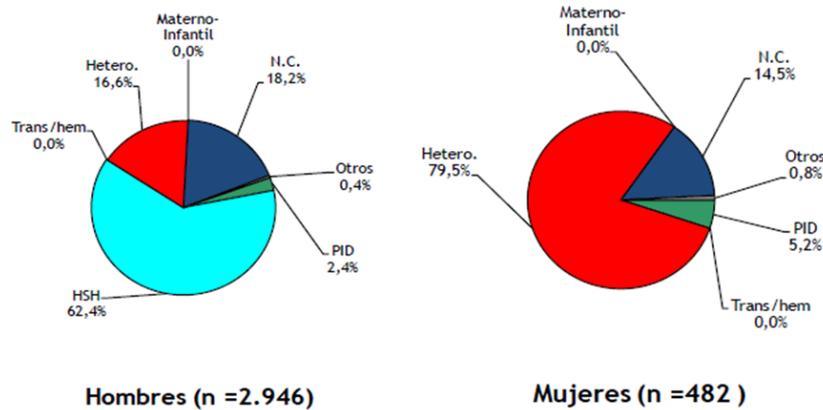


*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

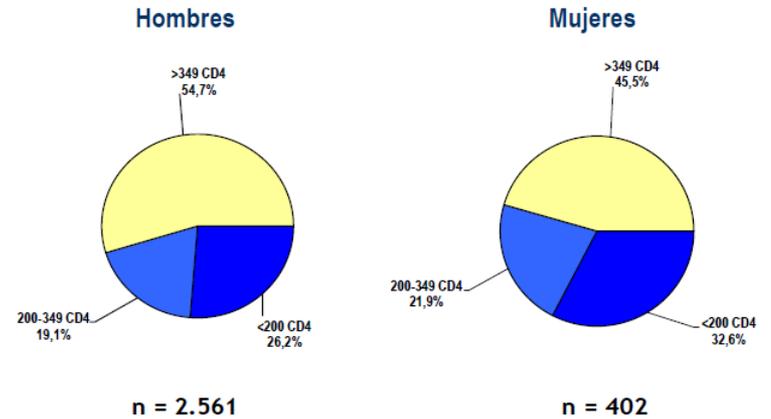
MUJERES CON VIH EN ESPAÑA. 2015

Figura 3

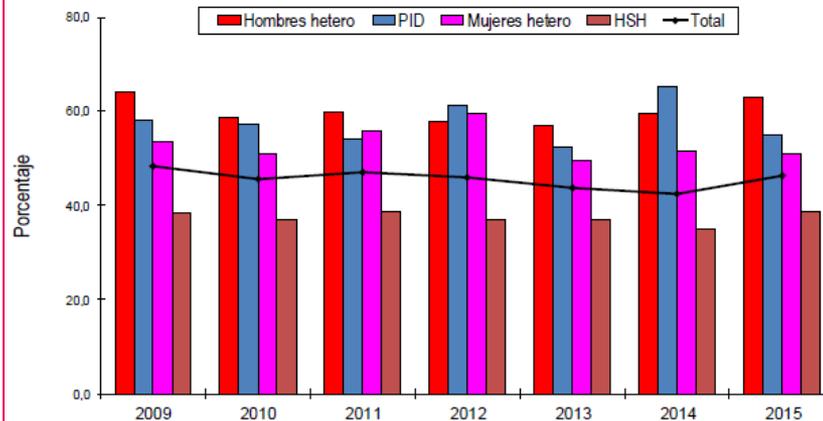
Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por modo de transmisión según sexo. España, año 2015. Datos no corregidos por retraso de notificación.



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



Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío (<350 CD4) por año de diagnóstico y modo de transmisión. España*, 2009-2015. Datos no corregidos por retraso en la notificación.



¿por qué hablar de mujer y VIH?

¿solo porque su número está aumentando?



¿POR QUÉ MUJER Y VIH?



- Las mujeres son más vulnerables al VIH
- Aspectos específicos 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?

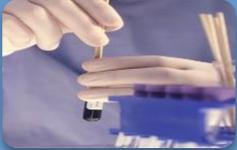
¿y por qué más?



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 VIH¹⁻³
- Las mujeres tienden a ser diagnosticadas de VIH más tarde que los hombres^{1,2}
- Las cargas virales tienden a ser más bajas en las mujeres, especialmente cuando el recuento de CD4 es elevado⁴
- 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}
- 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

PODRIAMOS TRATAR DISTINTOS ASPECTOS, POR SU IMPACTO ESPECÍFICO EN LA MUJER



Diagnóstico de VIH: Impacto en las mujeres



Vida familiar y relaciones



Prevención de la transmisión

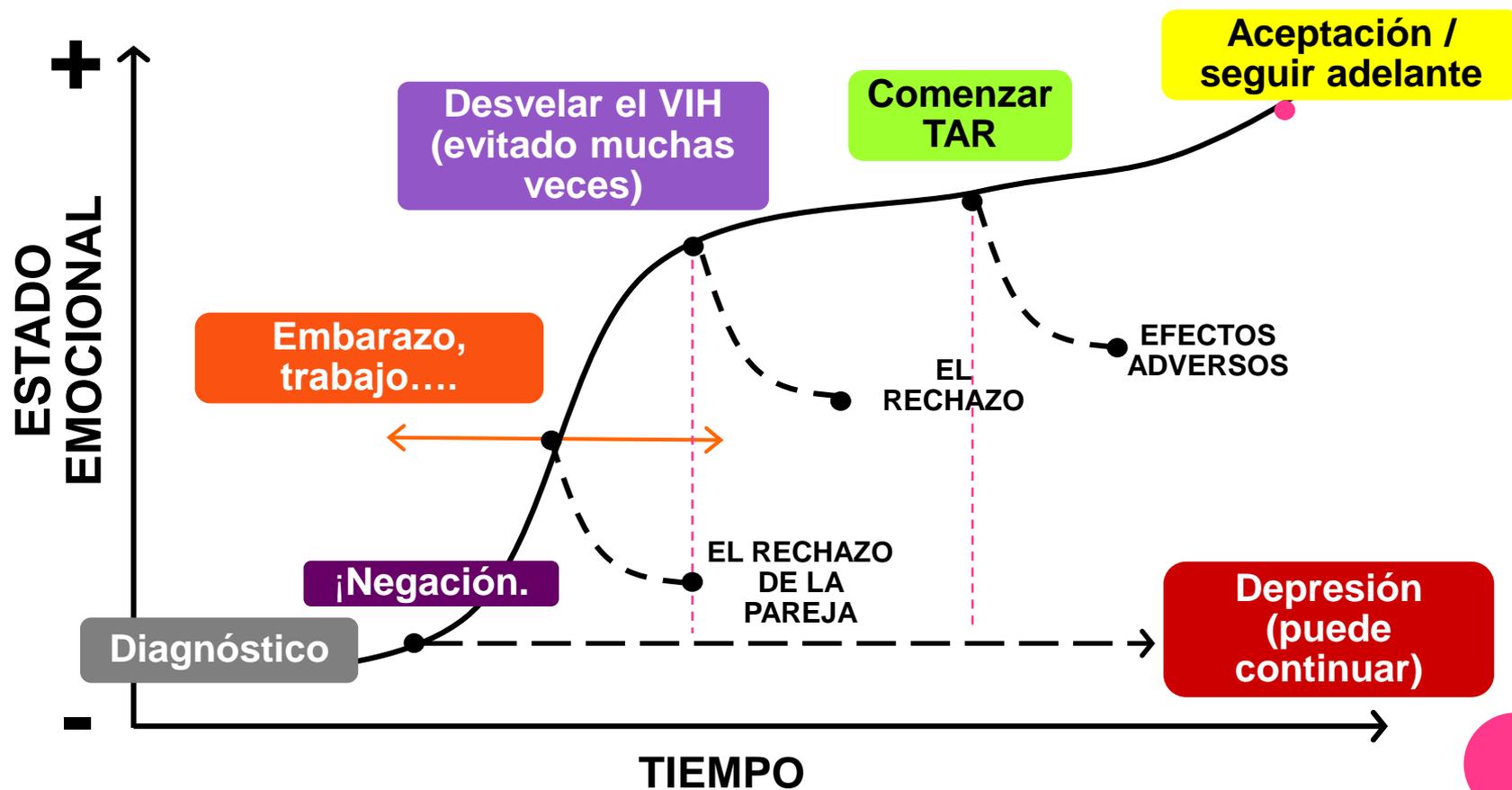


Condiciones específicas de género

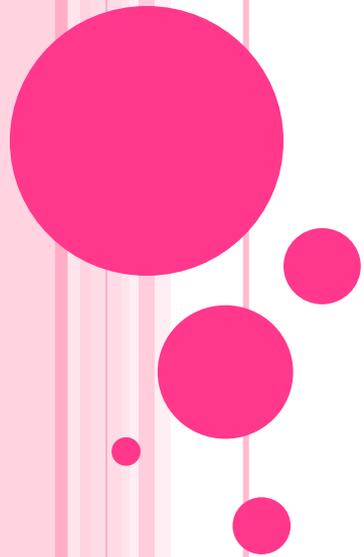
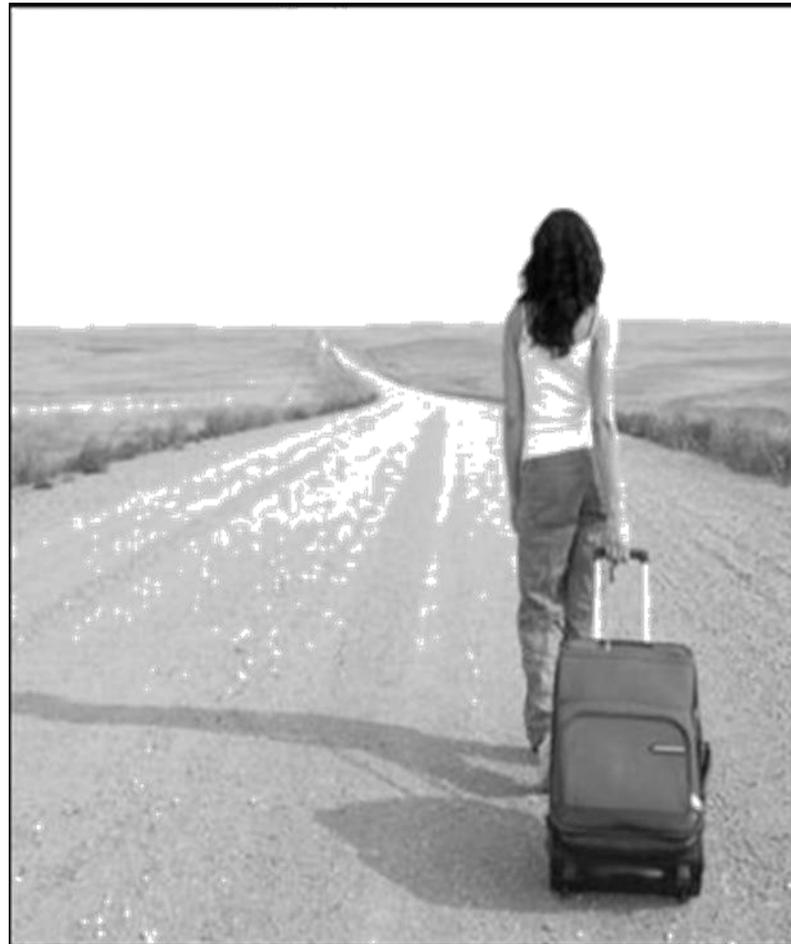


Tratamiento antirretroviral

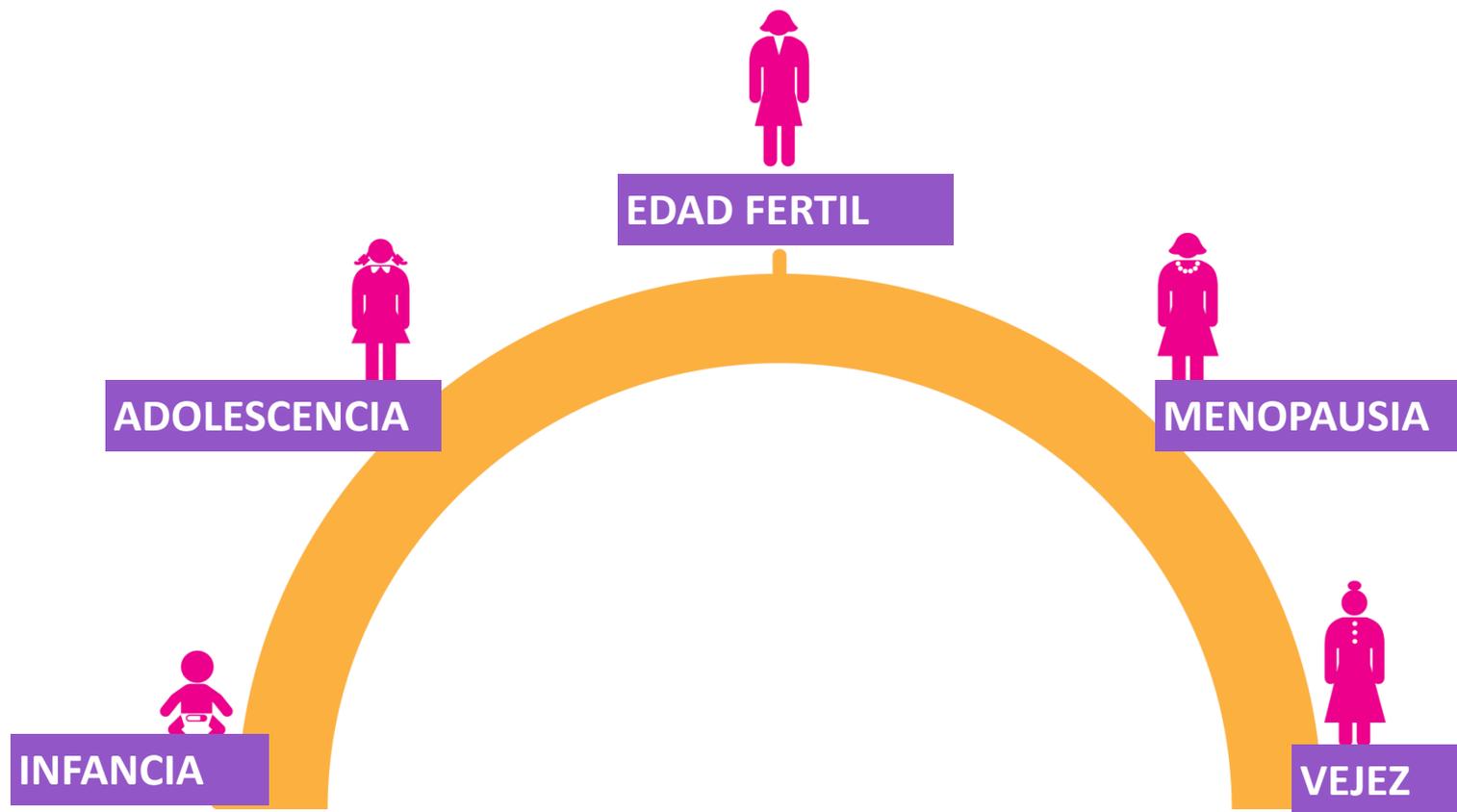
EXPERIENCIA VITAL DE LA MUJER VIH: RETOS COMUNES



Y además...



LA TRAVESÍA VITAL DE LA MUJER QUE VIVE CON 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**

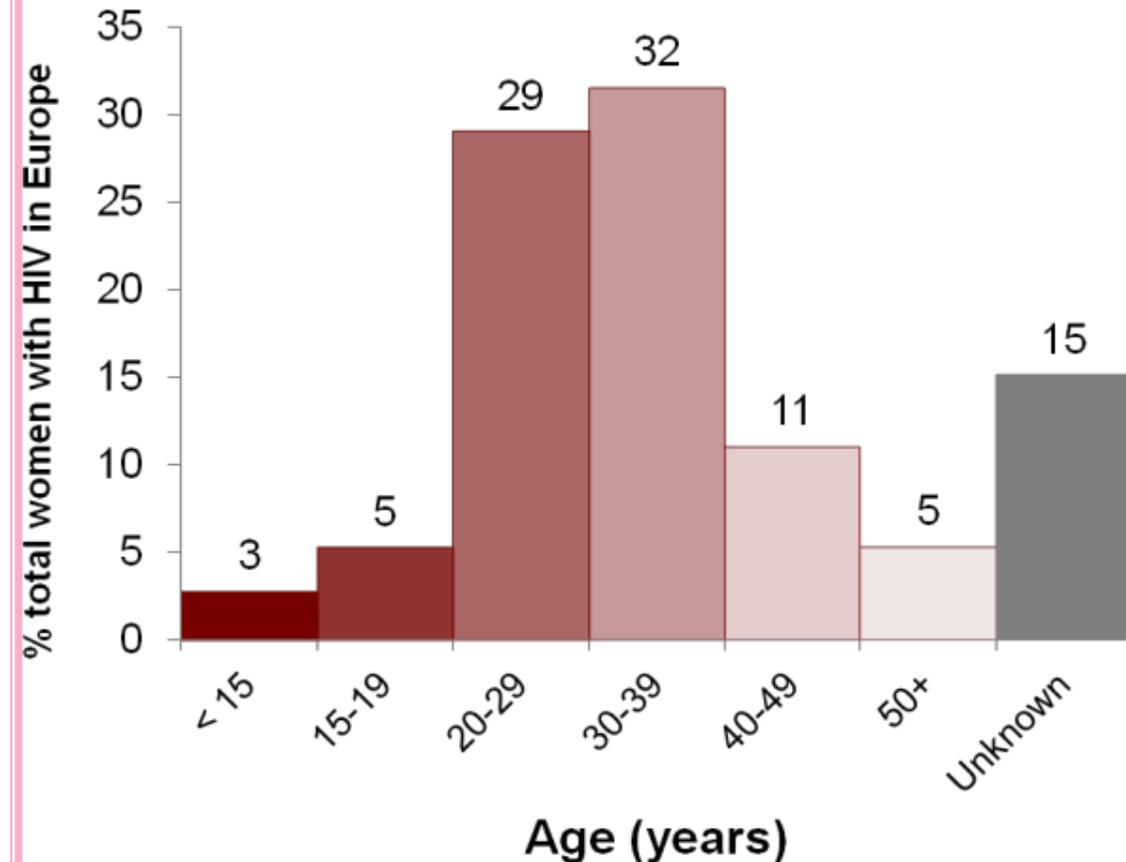
EL FACTOR VIH....

- El impacto del VIH sobre:
 - Relaciones existentes
 - Formation de nuevas relaciones
 - Relaciones sero-diferentes
- Opciones anticonceptivas
- Fertilidad y posibilidad de embarazo
- El manejo del embarazo

Wilson TE. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; Cohen MS, *N Engl J Med* 2011; Abdool Karim Q, *Science* 2010; Vernazza PL, *AIDS* 2011; Linas B *AIDS* 2011; Cliffe S, *AIDS Care* 2011; Ezeanochie M, *Int J Gynaecol Obstet* 2009; Townsend CL. *AIDS* 2008; de Ruiter A, *HIV Med* 2008.



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



El manejo de estas mujeres debe tener en cuenta un posible tratamiento anticonceptivo para evitar el embarazo pero también el embarazo, que tiene consecuencias en cuanto a la elección del tratamiento y el riesgo de transmisión materno-infantil ^{1,2}

1. ECDC/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe, 2009, available online: <http://www.ecdc.europa.eu/> [accessed May 2011]
2. Thorne et al. AIDS Care 1996;8(1):33-42.
3. de Ruiter A, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. HIV Med 2008;9:452-502.



Contracepción en Mujer VIH

Types of contraceptive methods used by women receiving HAART, HAART-naïve women, and HIV-negative women in Soweto (n=563)

Ideal: Método dual
Métodos barrera
Anticonceptivos hormonales
Dispositivos intrauterinos
Esterilización

Maraviroc
Raltegravir
Dolutegravir

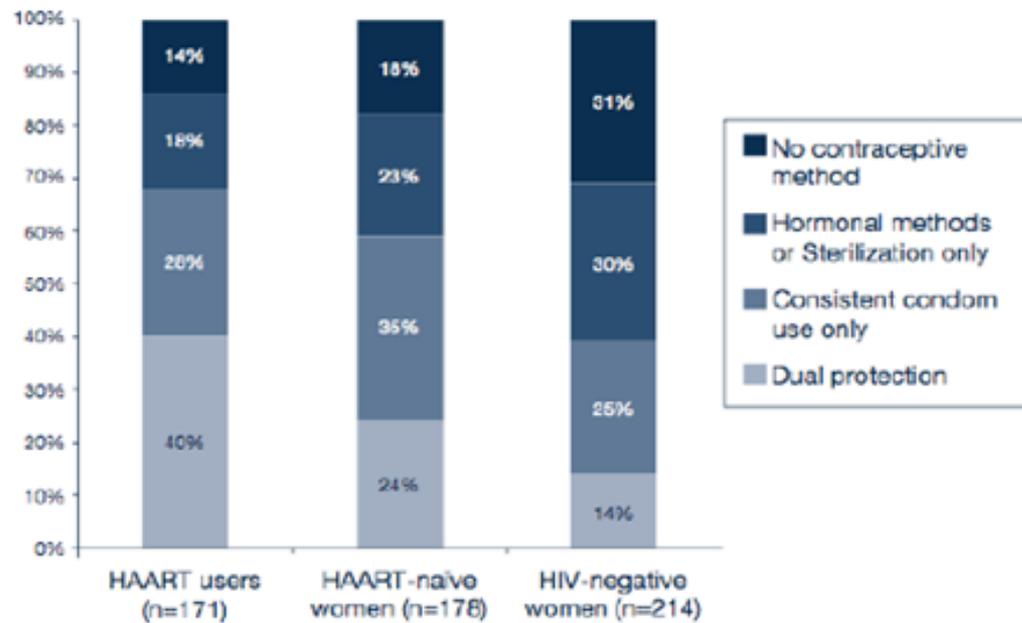


Figure 2. Among HIV-positive and negative women in Soweto, South Africa, HIV-positive women taking antiretrovirals were the most likely to use dual contraceptive methods. (Source: Dr. A. Kaida, Simon Fraser University.¹³)



INTERACCIONES

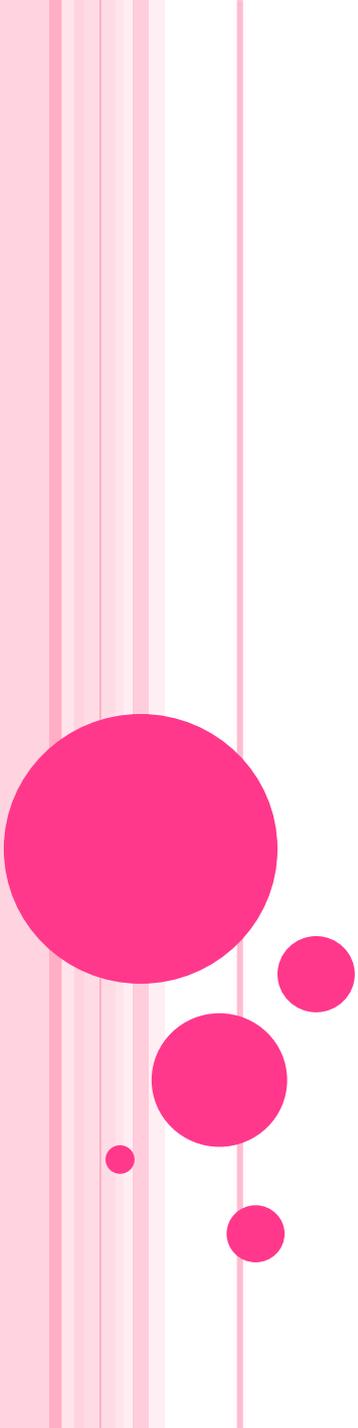
Drug-drug Interactions between Contraceptives/Hormone Therapy Replacement Treatment and ARVs

	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV		
Estrogens	ethinylestradiol	↓19% ^a	↑	↓44% ^b	↓42% ^b	↔ ^d	↑22%	↓20% ^b	↑14%	↔	↑3%	↓25% ^e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	estradiol	↓ ^f	↑	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Progestins	desogestrel	↑ ^{g,h}	↑ ^{g,n}	↑ ^{g,h}	↑ ^{g,h}	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^{g,h}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	drospirenone	↑ ^h	↑ ^{h,n}	↑ ^h	↑ ^h	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dydrogesterone	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	etonogestrel	↑ ^h	↑ ⁿ	↑ ^h	↑52% ^h	↓63% ^c	↓ ^c	↓ ^c	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	gestodene	↑ ^h	↑ ⁿ	↑ ^h	↑ ^h	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel	↑ ^h	↑ ⁿ	↑ ^h	↑ ^h	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	medroxyprogesterone (IM)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	medroxyprogesterone (oral)	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norelgestromin	↑ ^j	↑ ⁿ	↑ ^j	↑83% ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norethisterone	↓ ^{i,k}	↑ ⁿ	↓14% ⁱ	↓17% ⁱ	↓ ⁱ	↓5% ⁱ	↓19% ⁱ	↓11%	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norgestimate	↑85% ^h	↑ ⁿ	↑ ^h	↑ ^h	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑126% ^h	↑14%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norgestrel	↑ ^h	↑ ⁿ	↑ ^h	↑ ^h	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Other	levonorgestrel (EC)	↑	↑	↑	↑	↓58% ^l	↓ ^l	↓ ^l	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	mifepristone	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ulipristal	↑	↑	↑	↑	↓ ^m	↓ ^m	↓ ^m	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	



EN CUANTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL





**EL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL ¿EFICACIA
SIMILAR?....**

Today,
19.5 million

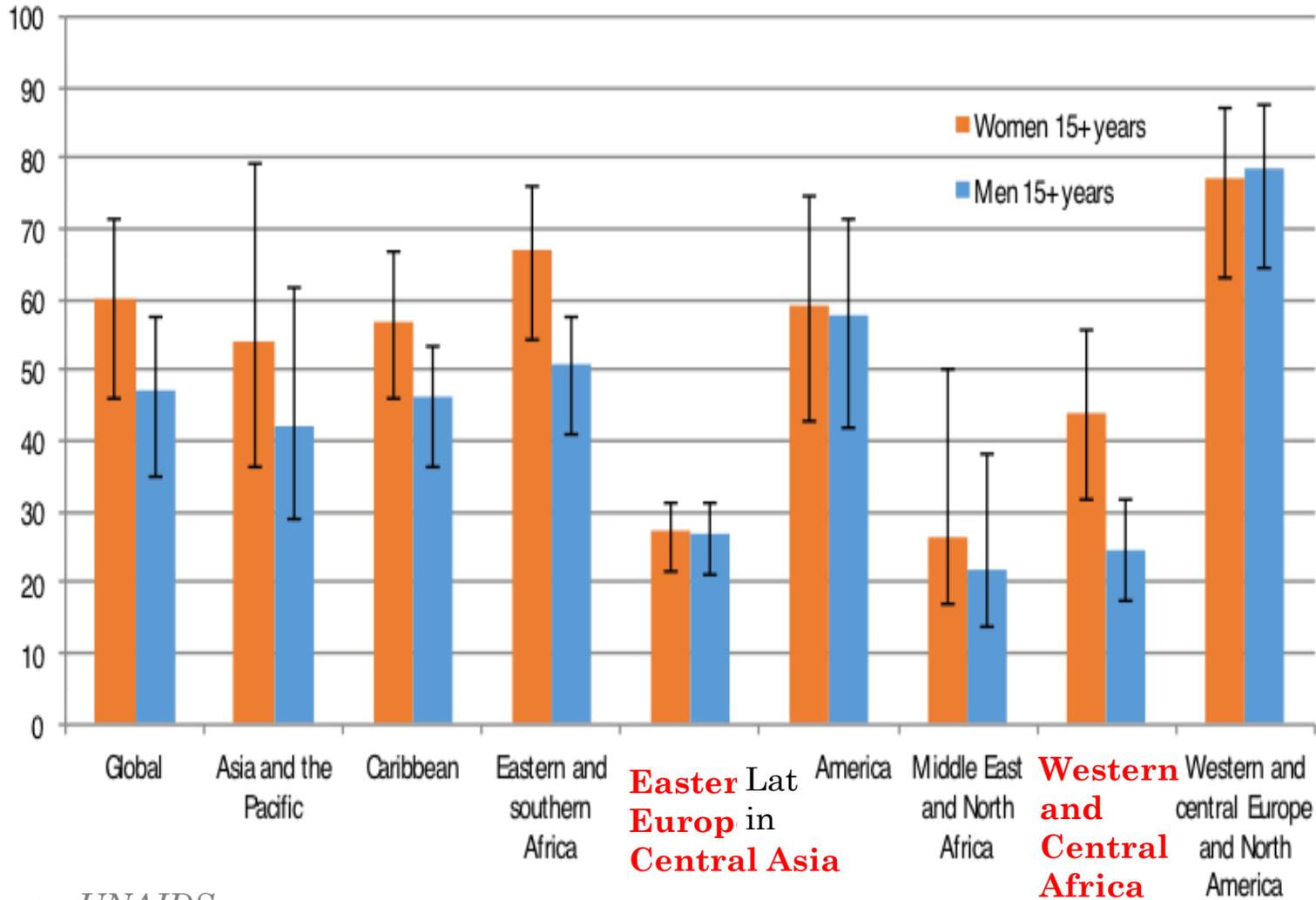


INDIVIDUALS WORLDWIDE

receive 
anti HIV drugs



53% AntiRetroviral Treatment (ART) coverage Gender and regional differences, 2016



¿Y EN CUANTO AL TRATAMIENTO?

Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials

Las mujeres están infrarrepresentadas en los estudios clínicos de pacientes naive¹⁻¹²

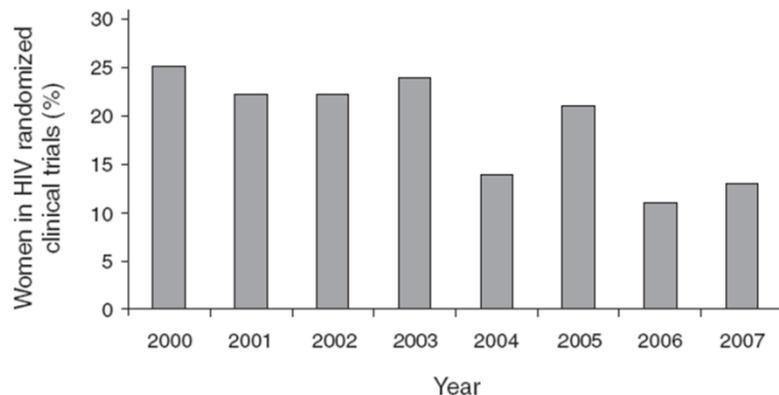
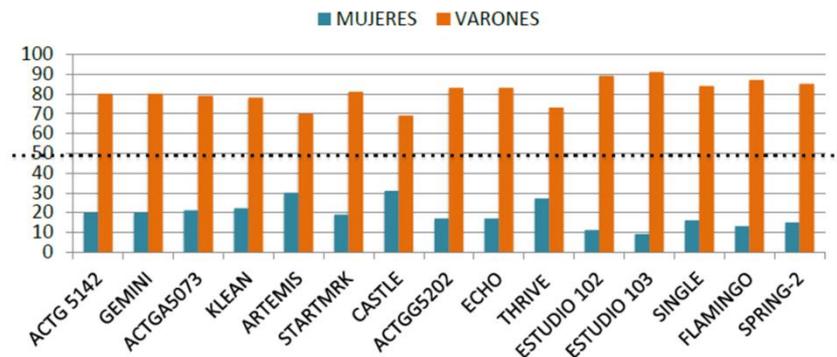


Fig. 1. Proportion of women enrolled in HIV clinical trials from 2000 to 2007. Reproduced with permission from Struble et al. [4].

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



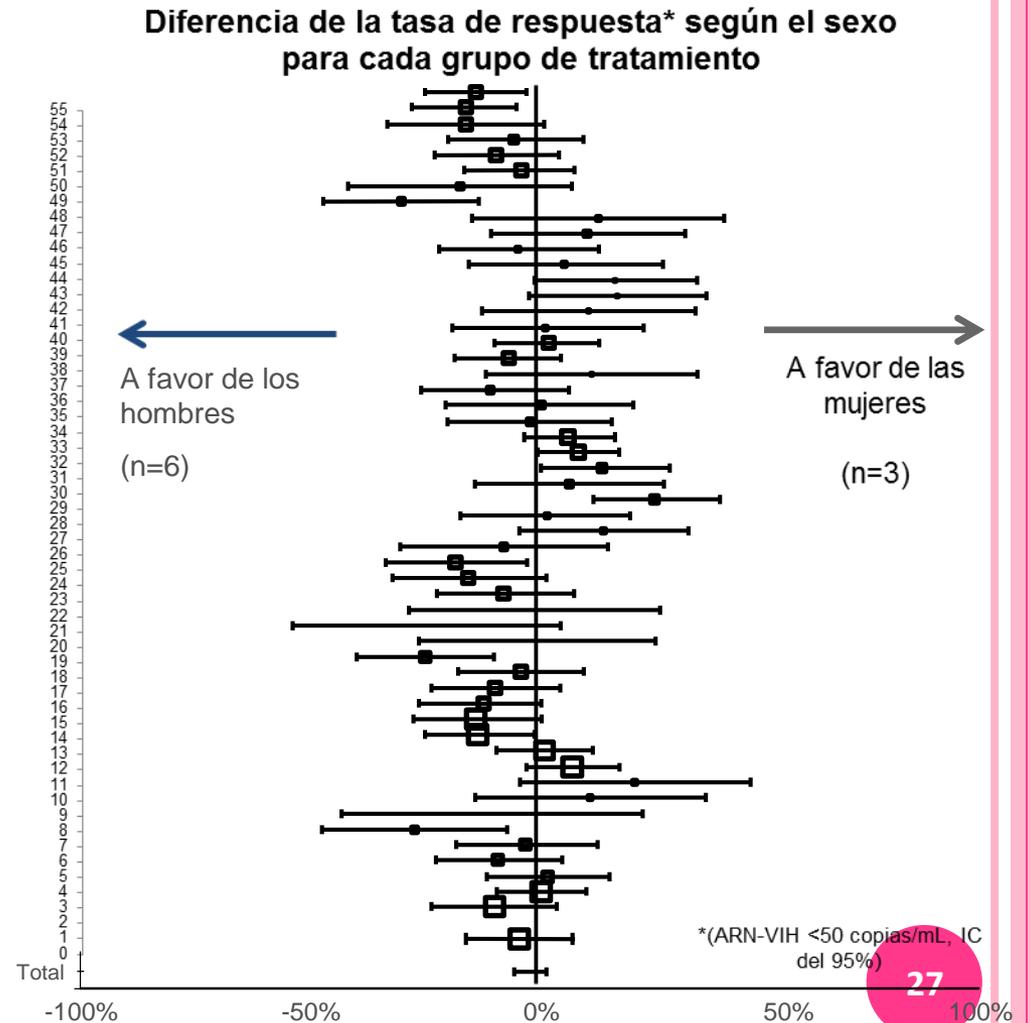
d'Arminio Monforte, et al. AIDS 2010, 24: 1091-4



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.

METANÁLISIS FDA: RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA EN MUJERES EN ALGUNOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS

- Revisión de la FDA de los estudios de registro de los años 2000–2008
- Resultados
 - 22.411 sujetos VIH+ que han participado en 43 estudios aleatorizados y controlados sobre 16 ARV; 20% de mujeres
 - Sin diferencias significativas por género en la respuesta al tratamiento en la semana 48, suspensiones por AA, pérdida de contacto con el paciente o fallecimiento
 - Tasas más elevadas de suspensiones por fracaso virológico en hombres (8,15%) que en mujeres (4,25%)



RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA EN MUJERES OBTENIDOS EN ALGUNOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS

Estudio	Población de estudio	Número de mujeres participantes	Resultado de eficacia
ACTG 5142 ¹	Naive	151	El sexo femenino se asoció con un mayor riesgo de fracaso virológico. Sin comparaciones entre EFV y LPV/r
CASTLE ^{**2}	Naive	277	Respuesta virológica no significativamente diferente en mujeres que en hombres (semana 96). Tasas de respuestas virológicas más elevadas con ATV/r que con LPV/r
ACTG 5202 ^{*3}	Naive	322	El sexo femenino se asoció con un fracaso virológico más alto con ATV/r que con EFV. Las mujeres tratadas con ATV/r mostraron un riesgo mayor de fracaso virológico que los hombres
ARTEMIS ⁴	Naive	209	Sin diferencias significativas de la eficacia de DRV/r entre los hombres y las mujeres (semana 96). Sin comparaciones de DRV/r frente a LPV/r
GRACE ^{**5}	Pretratadas	287	Ausencia de diferencias significativas de la respuesta virológica entre mujeres y hombres en la semana 48
METANÁLISIS LPV/r ⁶	Naive y pretratados	492	Tanto en los naïve al TARV como en los tratados previamente con ARV no se observaron diferencias globales considerables entre los sexos en cuanto a la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad

*Estudios que han comparado diferentes pautas TAR, pero sin potencia específica para efectuar comparaciones entre ambos sexos

**El estudio GRACE tenía suficiente potencia para detectar diferencias según el sexo y la raza y no comparó diferentes combinaciones de TAR

1. Riddler SA, et al. N Engl J Med 2008;358:2095.

3. Smith K, et al. CROI 2011:Abstract 536.

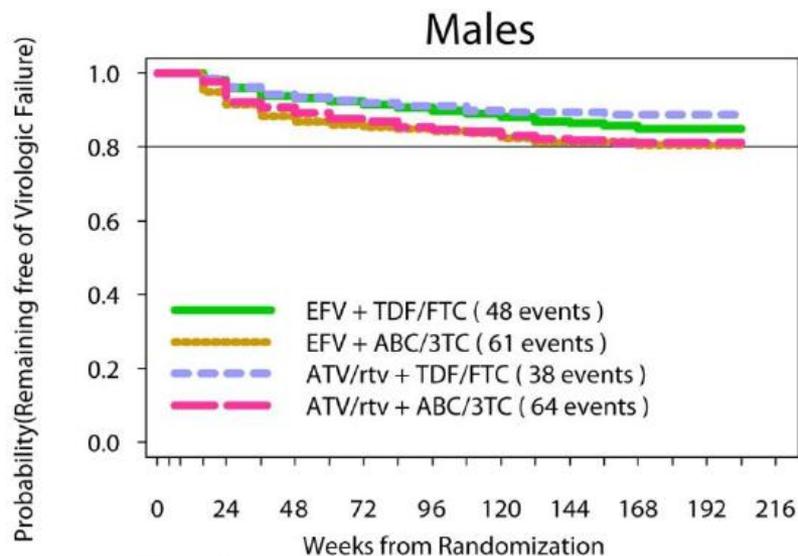
5. Currier J, et al. Ann Intern Med 2010;153:349–57.

2. Squires K, et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:363–70.

4. Fourie J, et al. Congreso IAS de 2009, póster CDB072.

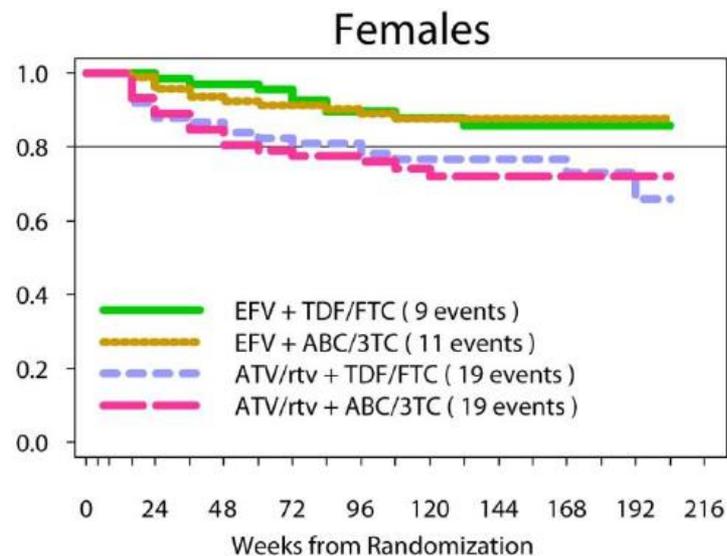
6. Hermes A, 1st International Workshop on HIV & Women 2011. Washington, EEUU.

ESTUDIO ACTG 5202. SUBANÁLISIS DEL GÉNERO EFICACIA



No. at risk:

EFV + TDF/FTC	393	366	340	328	309	241	174	102	34
EFV + ABC/3TC	367	328	288	272	254	201	150	92	29
ATV/r + TDF/FTC	387	359	340	322	307	241	176	104	35
ATV/r + ABC/3TC	388	363	322	302	286	227	159	90	26



No. at risk:

EFV + TDF/FTC	71	69	66	64	58	46	32	25	7
EFV + ABC/3TC	98	92	85	81	77	63	41	22	9
ATV/r + TDF/FTC	78	68	63	58	57	44	38	22	10
ATV/r + ABC/3TC	75	67	59	53	52	33	26	19	6

ATV/r frente a EFV: HR (IC del 95%)

	Mujeres	Hombres
Con ABC/3TC	2,55 (1,20–5,41)	0,94 (0,66–1,34)
Con TDF/FTC	2,16 (0,97–4,80)	0,80 (0,52–1,23)

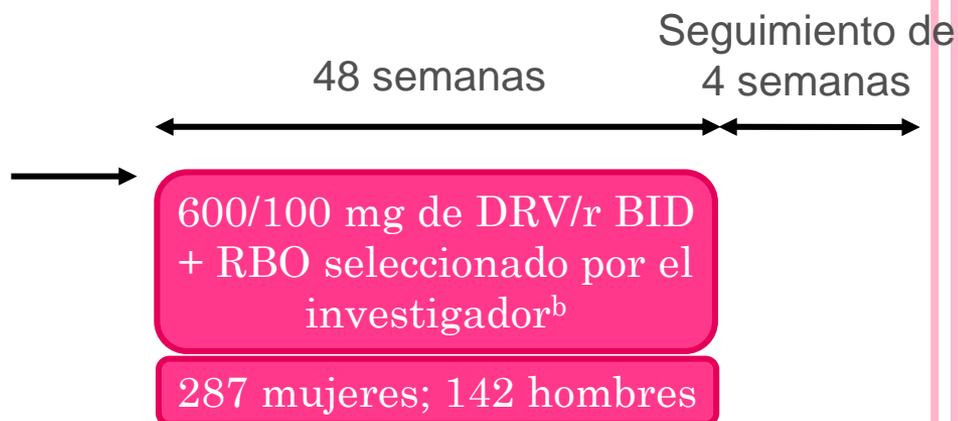


DISEÑO DEL ESTUDIO GRACE

Estudio de fase 3b, diseño abierto y un único grupo realizado en 65 centros de EE.UU., Puerto Rico y Canadá

Criterios del estudio

- Edad ≥ 18 años
- Carga viral ≥ 1.000 copias/mL
- Tratamiento previo compuesto por una pauta TAR con IP o INNTI durante ≥ 12 semanas^a
- Sin uso previo de DRV/r, ETR, ENF o TPV



^a Se permitía que los pacientes comenzaran el estudio habiendo interrumpido el tratamiento ≥ 4 semanas

^b Se permitieron los fármacos INTI e INNTI seleccionados por el investigador; no se permitió la administración de ENF, TPV ni fármacos de clases nuevas



GRACE: Wk 48 Outcomes of DRV/RTV + OBR in Experienced Men and Women

- Multicenter, single-arm, open-label, phase IIIb study designed to enroll women and minorities underrepresented in RCTs
- Virologic response (ITT-TLOVR analysis) not significantly different in women vs men at 48 wks
- Virologic failure rates similar in women vs men
- Discontinuations more common among women vs men (32.8% vs 23.2%; $P < .05$)

Outcomes at Wk 48	Women (n = 287)	Men (n = 142)
HIV-1 RNA < 50 c/mL, %		
▪ ITT-TLOVR	50.9	58.5
▪ TLOVR-non-VFs censored	73.0 (n = 200)	73.5 (n = 113)
Virologic failure, %	28.6	28.2
Median CD4+ cell count increase vs BL, cells/mm ³		
▪ ITT-LOCF	68 (n = 188)	89 (n = 105)
▪ Observed data	131	104
Reasons for discontinuation, %		
Lost to follow-up	8.4	6.3
Adverse events	7.7	4.2
Consent withdrawal	4.5	4.2
Noncompliance	4.5	4.2
Virologic failure	2.1	2.8
Other*	5.6	1.4

¿PERO REALMENTE HAY ALGO NUEVO?

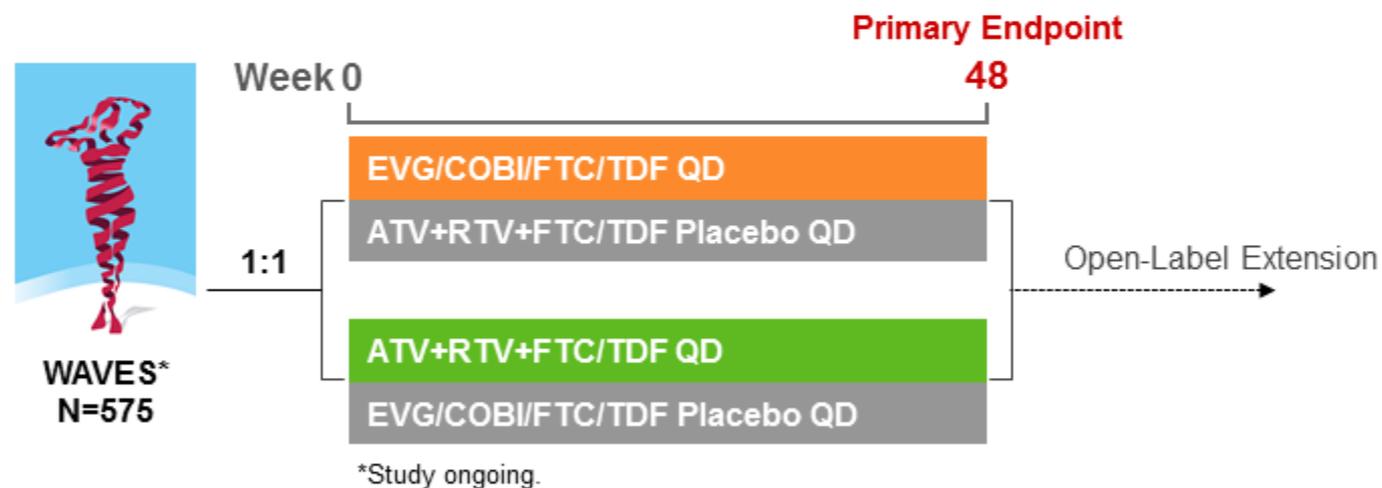


- Estudio Waves
- Estudio ARIA



The Efficacy and Safety of EVG/COBI/FTC/TDF and Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus FTC/TDF in Treatment-Naïve Women With HIV-1 Infection: Week 48 Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind Study

15th European AIDS Conference, Abstract BPD1/4



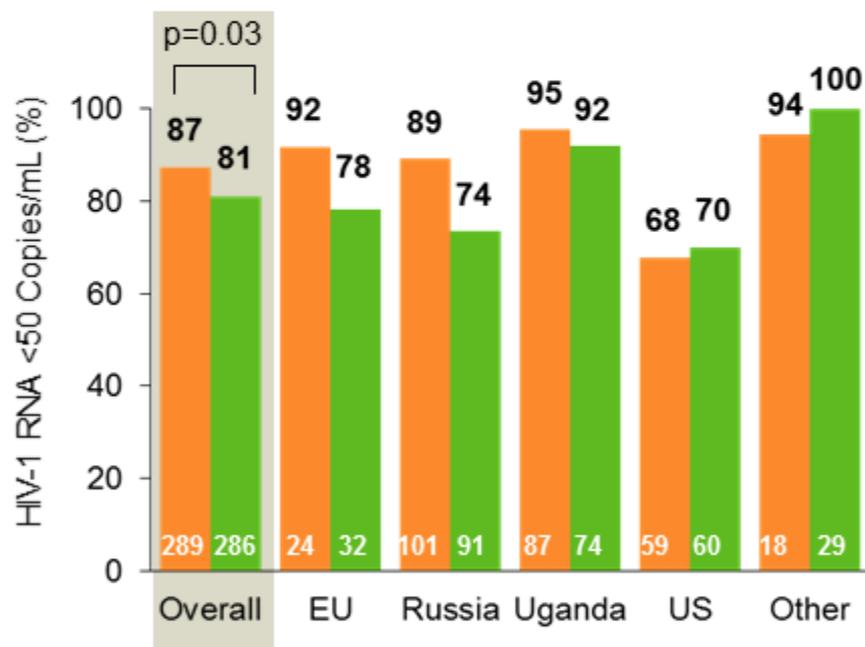
- **W**omen's **A**ntiretro**V**iral **E**fficacy and **S**afety (WAVES): first all-women, international, randomized, double-blind, Phase 3 trial to compare safety and efficacy of 2 approved (standard-of-care) regimens: EVG/COBI/FTC/TDF and ATV + RTV + FTC/TDF

Virologic Outcome at Week 48

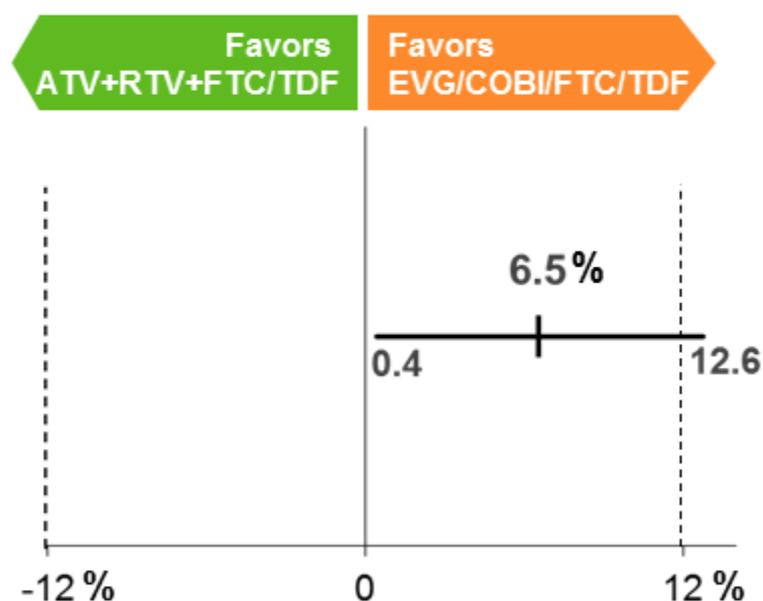
WAVES

Virologic Outcome (HIV-1 RNA <50 copies/mL)*

- EVG/COBI/FTC/TDF (n=289)
- ATV + RTV + FTC/TDF (n=286)



Treatment Difference (95% CI)†



- Mean CD4 cell increase in both study arms: 196 cells/mm³
- Efficacy was consistent across different strata of VL and CD4
- No women on EVG/COBI/FTC/TDF developed resistance

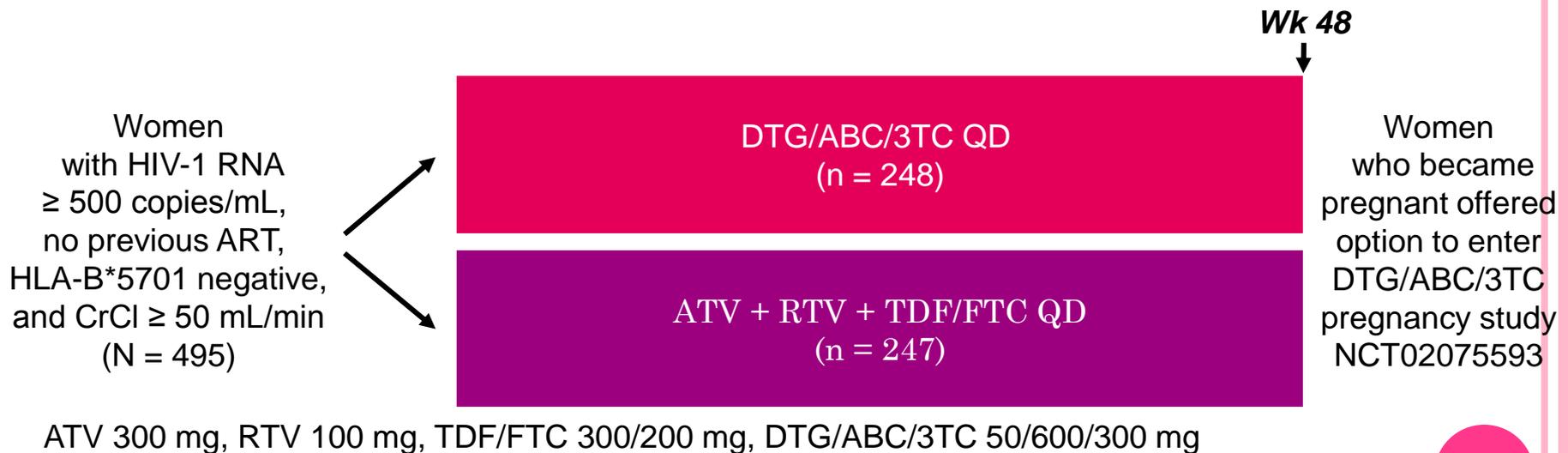
*FDA snapshot. †In ITT population.

CONCLUSIONS

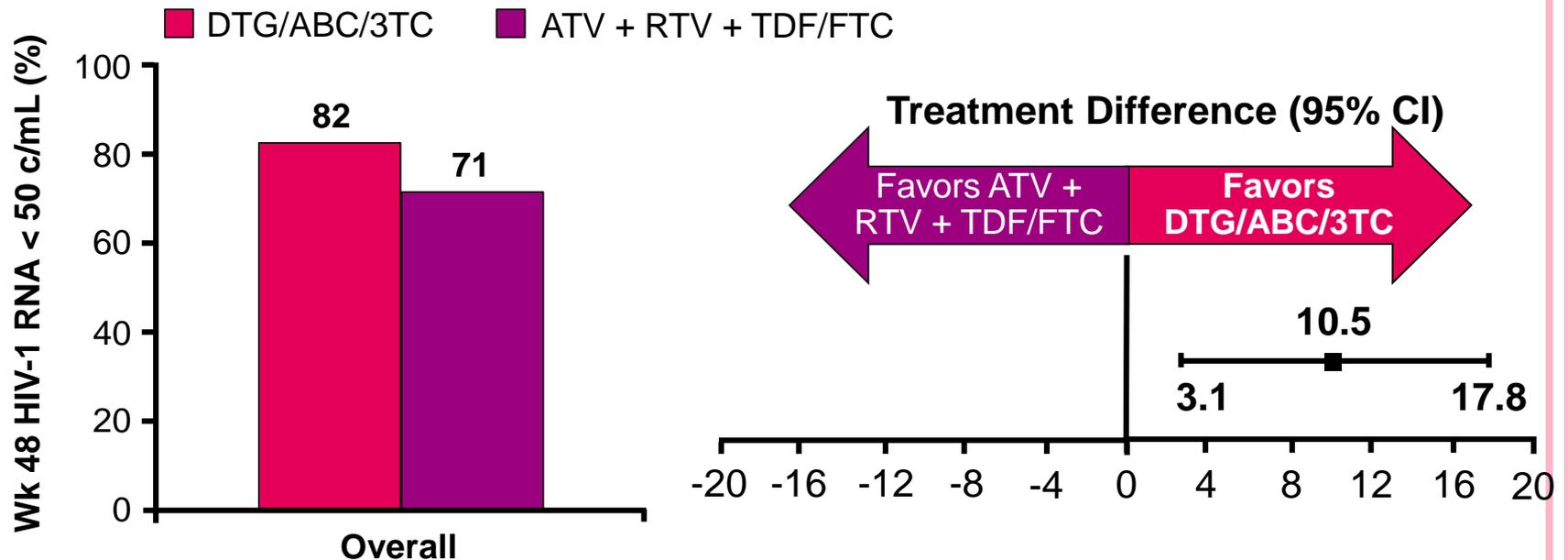
- EVG/COBI/FTC/TDF had superior efficacy to ATV+RTV+FTC/TDF
 - Virologic success achieved with high and low baseline virologic load and CD4 cell count
 - No women on EVG/COBI/FTC/TDF developed resistance
- EVG/COBI/FTC/TDF was well tolerated
 - Safety profile consistent with prior EVG/COBI/FTC/TDF clinical trials
 - Less discontinuations due to AEs than with ATV+RTV+FTC/TDF
 - Less icterus and hyperbilirubinemia
 - Small increases in serum creatinine, with no discontinuations due to renal AEs
 - Comparable changes in spine and hip BMD at Week 48
 - Comparable changes in fasting lipids to ATV+RTV+FTC/TDF
- WAVES provides important information to guide ART regimen

ARIA: DTG/ABC/3TC vs ATV + RTV + TDF/FTC IN TREATMENT-NAIVE WOMEN

- Randomized, open-label phase IIIb trial in women in North America, European Union, Argentina, Puerto Rico, Russian Federation, South Africa, Thailand
 - Primary endpoint: Wk 48 HIV-1 RNA < 50 copies/mL

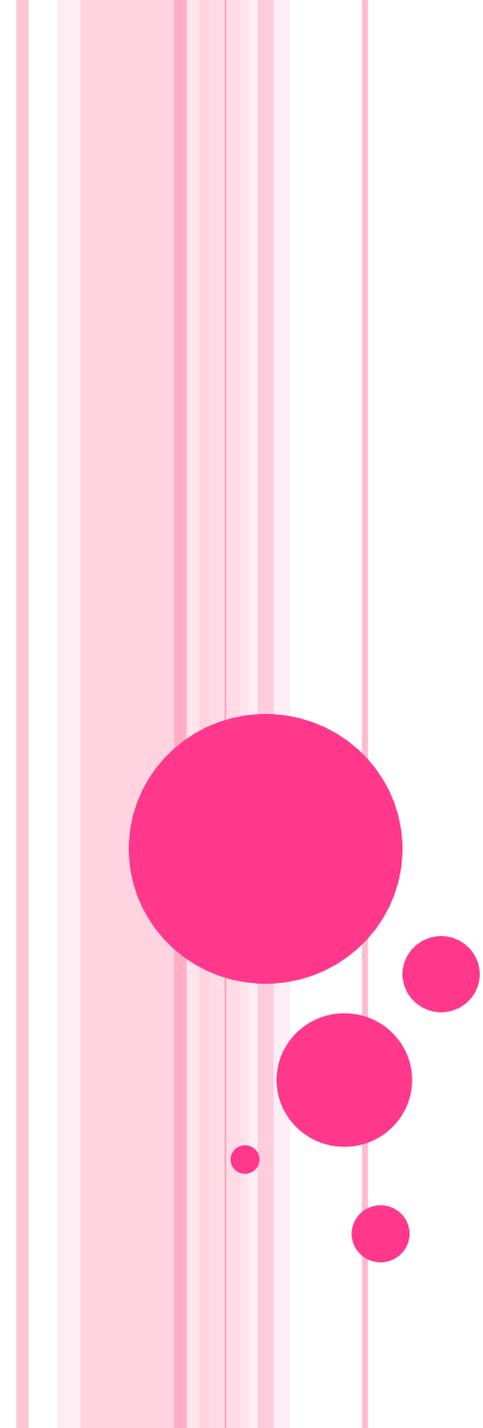


ARIA: DTG/ABC/3TC SUPERIOR TO ATV + RTV + TDF/FTC AT WK 48



- Superior efficacy driven by fewer discontinuations due to AEs and fewer virologic failures

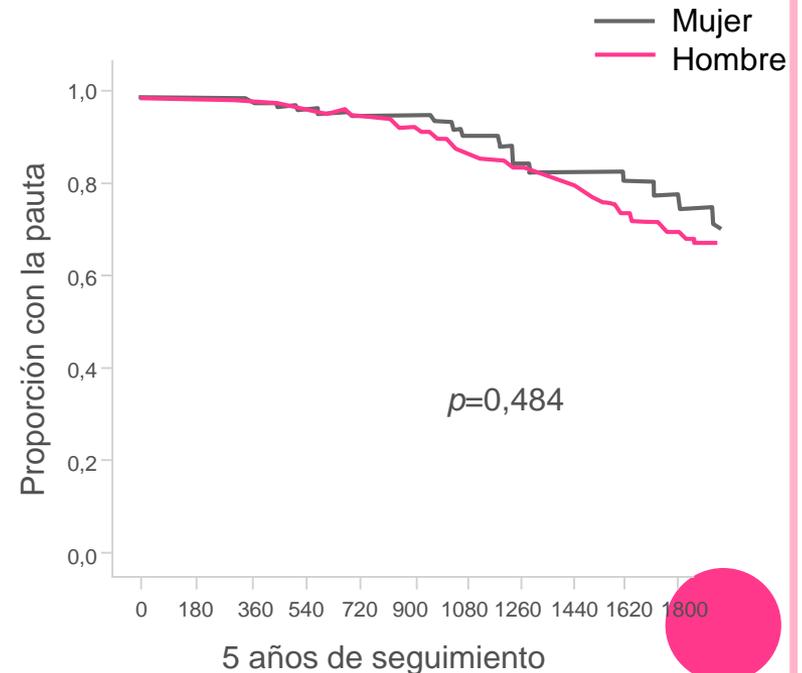
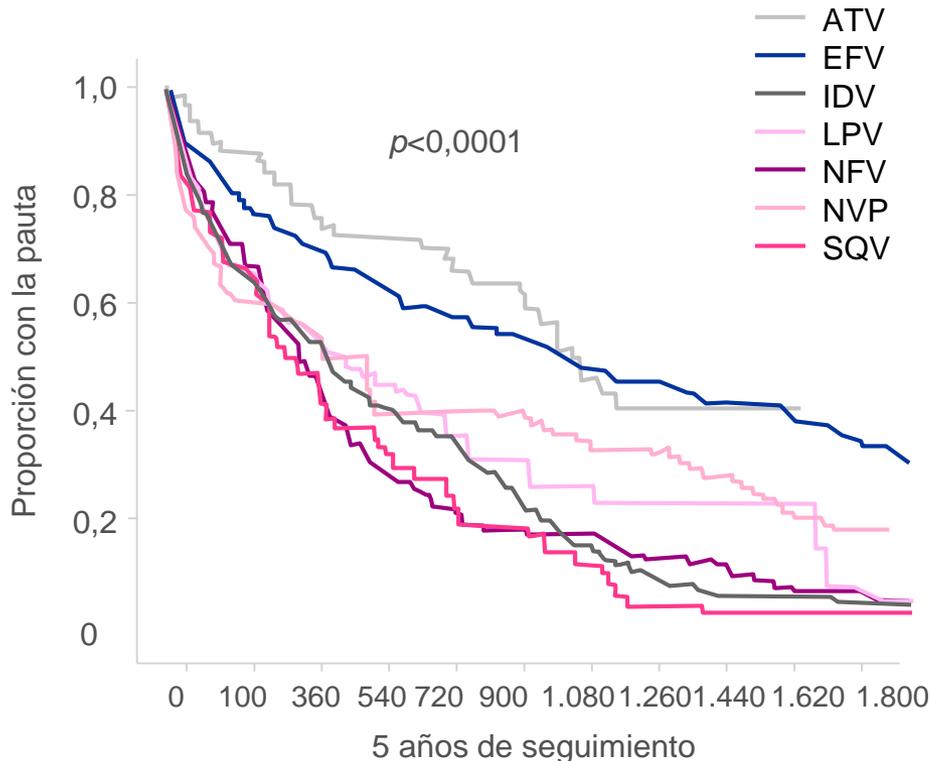
Outcome, %	DTG/ABC/3TC (n = 248)	ATV+RTV+TDF/FTC (n = 247)
Discontinuations due to AEs	4	7
Virologic failure	6	14



Y a medio-largo plazo?

EFICACIA DEL TAR A LARGO PLAZO

- Datos de 1.236 pacientes (257 mujeres) VIH+ que iniciaron una pauta con, al menos, tres fármacos ARV entre los años 1998 y 2008
 - La probabilidad de permanecer con tratamiento depende del ARV
 - La probabilidad de permanecer con tratamiento no varió según el género

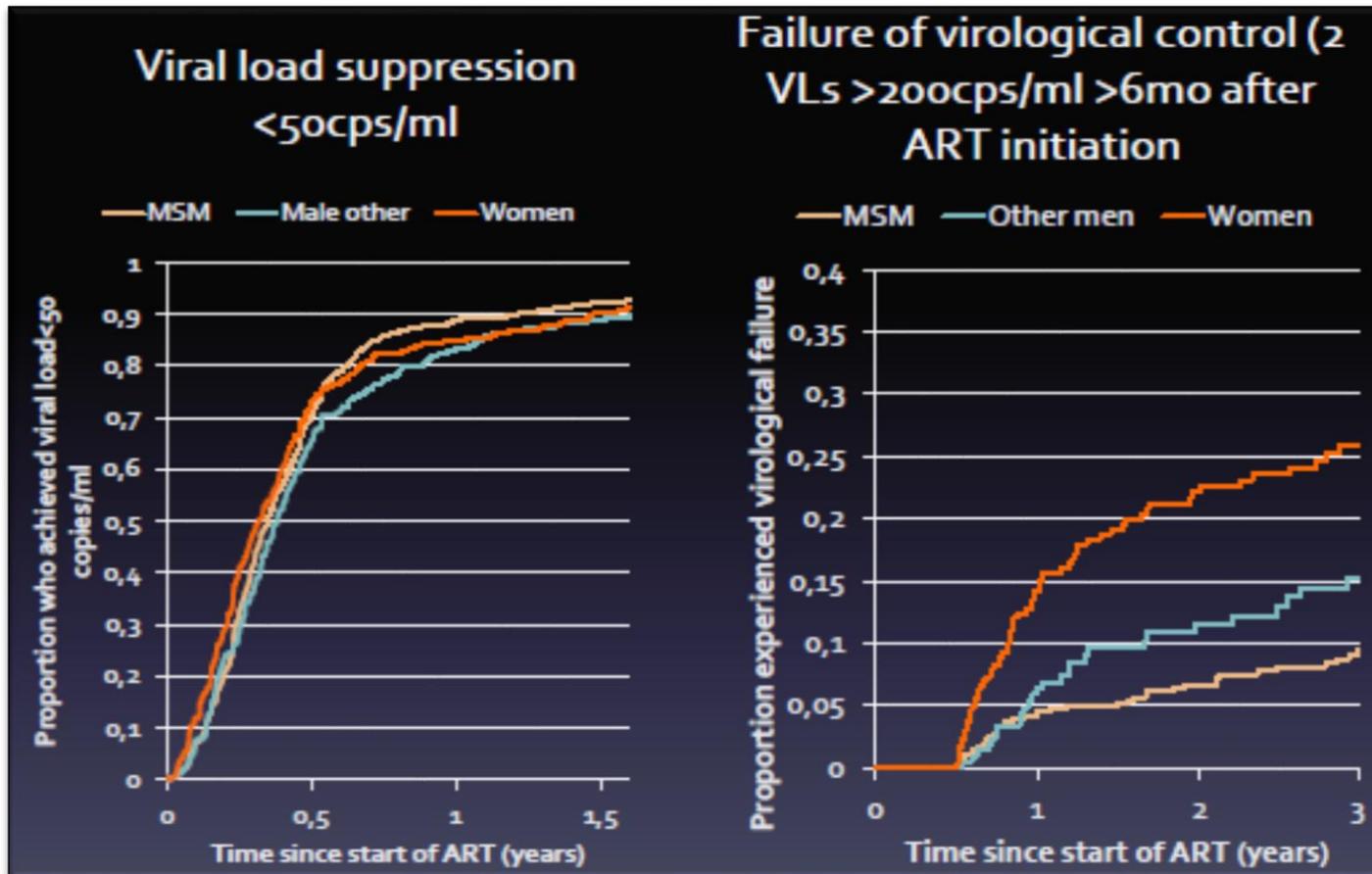


RESULTADOS A MEDIO PLAZO SEGÚN SEXO EN UNA COHORTE DE LONDRES QUE INICIA TAR A PARTIR DEL 2006

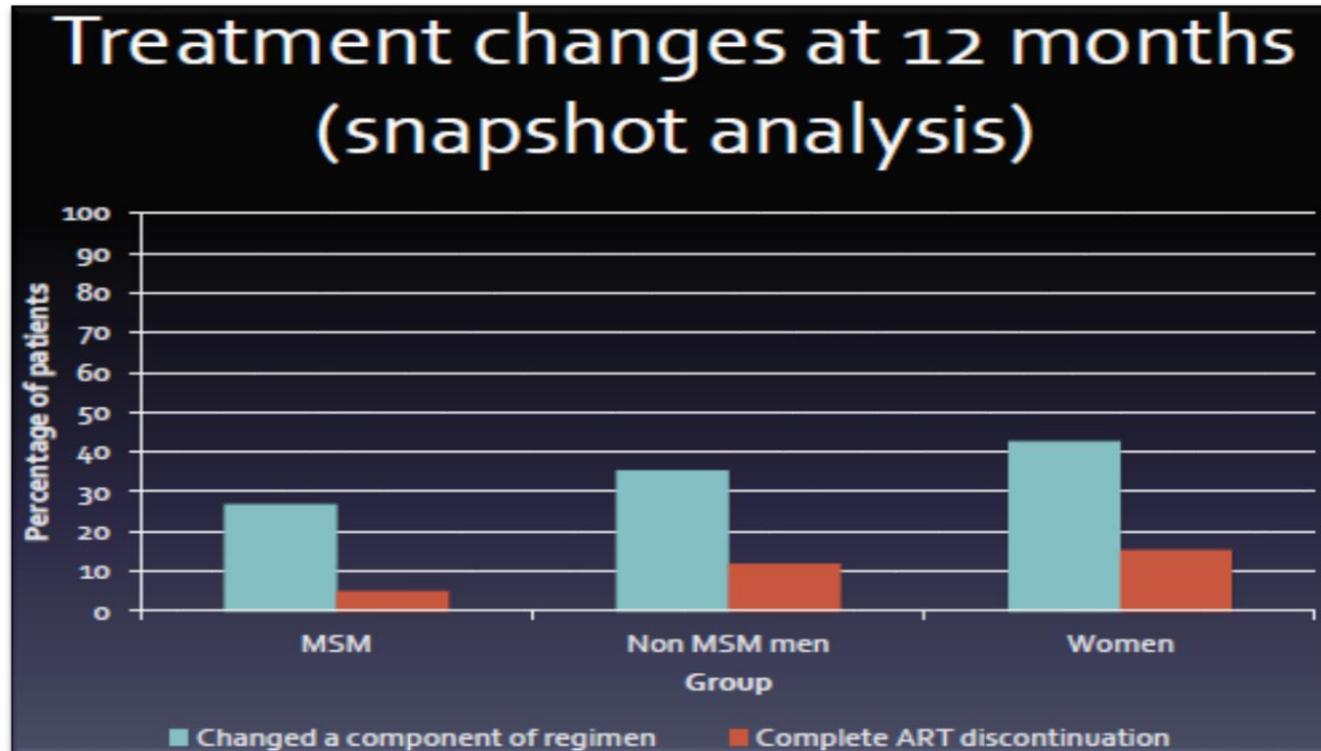
		MSM	Non-MSM Men	Women
Age at ART (years)	Median (IQR)	39 (33,44)	41 (35,49)	37 (32, 43)
Ethnicity	White	459 (82%)	84 (35%)	56 (17%)
	Black African	7 (1%)	105 (44%)	196 (60%)
	Other	97 (17%)	52 (21%)	75 (23%)
HIV Risk for acquisition	MSM	563 (100%)	0	0
	IDU	0	19 (8%)	8 (2%)
	Heterosexual	0	207 (86%)	316 (97%)
	Other/Unknown	0	15 (6%)	3 (1%)
Year started ART	Median	2008	2008	2008
Previous AIDS diagnosis	Yes	70 (12%)	72 (30%)	71 (22%)
Total follow up (years)	Median (IQR)	3.0 (1.7, 4.6)	2.8 (1.2, 4.2)	2.9 (1.3, 4.6)
Use of NRTI backbone	FTC/TDF	84%	73%	64%
	ABC/3TC	9%	15%	15%
Use of third component	EFV	42%	45%	38%
	NVP	4%	4%	4%
	LPV	20%	20%	35%
	Boosted PI	32%	32%	22%
Pregnant when started ART	Yes	0	0	32 (10%)



LAS MUJERES TIENEN MÁS RIESGO DE PÉRDIDA MÁS TEMPRANA DEL CONTROL VIROLÓGICO

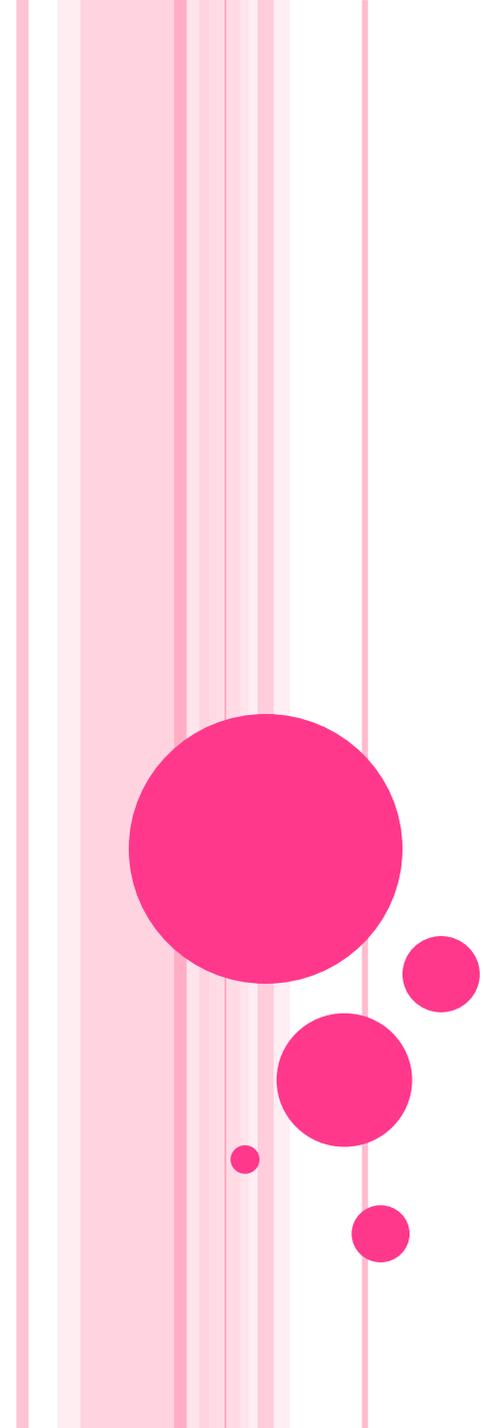


LAS MUJERES TIENEN MAS RIESGO DE CAMBIO DE TAR O DISCONTINUACIÓN



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





**¿ y cuáles son los motivos de
suspensión?....**

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LOS ARV EN LAS MUJERES

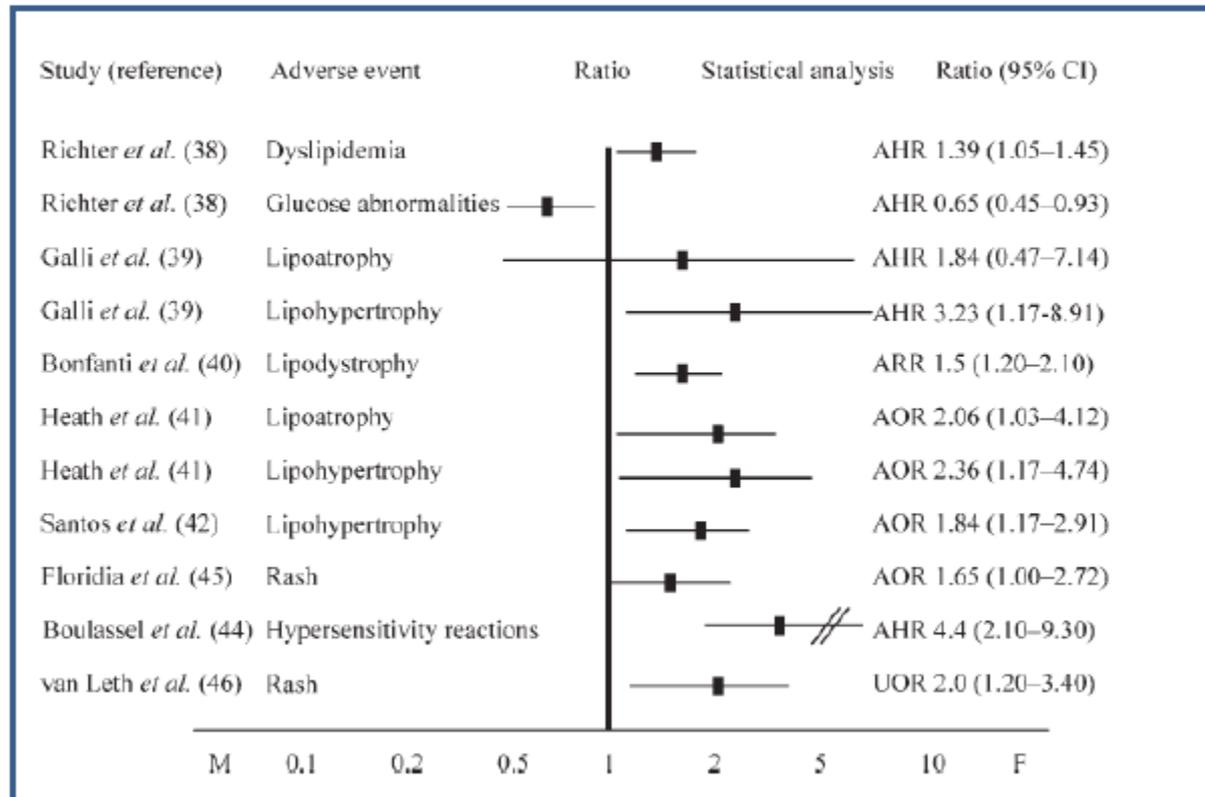
- Existen **pocos datos** sobre la relación entre el género y la farmacocinética y farmacodinámica de los ARV¹
 - La mayoría de los estudios son **retrospectivos o evalúan pocos parámetros**
- Los estudios disponibles sugieren que las mujeres consiguen concentraciones plasmáticas más altas de algunos antirretrovirales que los hombres^{1,2}
 - Tendencia a favor de una **exposición más elevada del antirretroviral con los inhibidores de la proteasa (IP) potenciados¹**
 - Un reciente estudio retrospectivo no ha encontrado diferencias en la farmacocinética de LPV entre hombres y mujeres, pero sí una **exposición más alta de RTV en las mujeres** que en los hombres²
- No se conoce bien la significación clínica de estos hallazgos^{1,2}



1. Ofotokun et al. Gend Med 2007;4:106–19.

2. Umeh et al. J Clin Pharmacol 2011;51:1665–73.

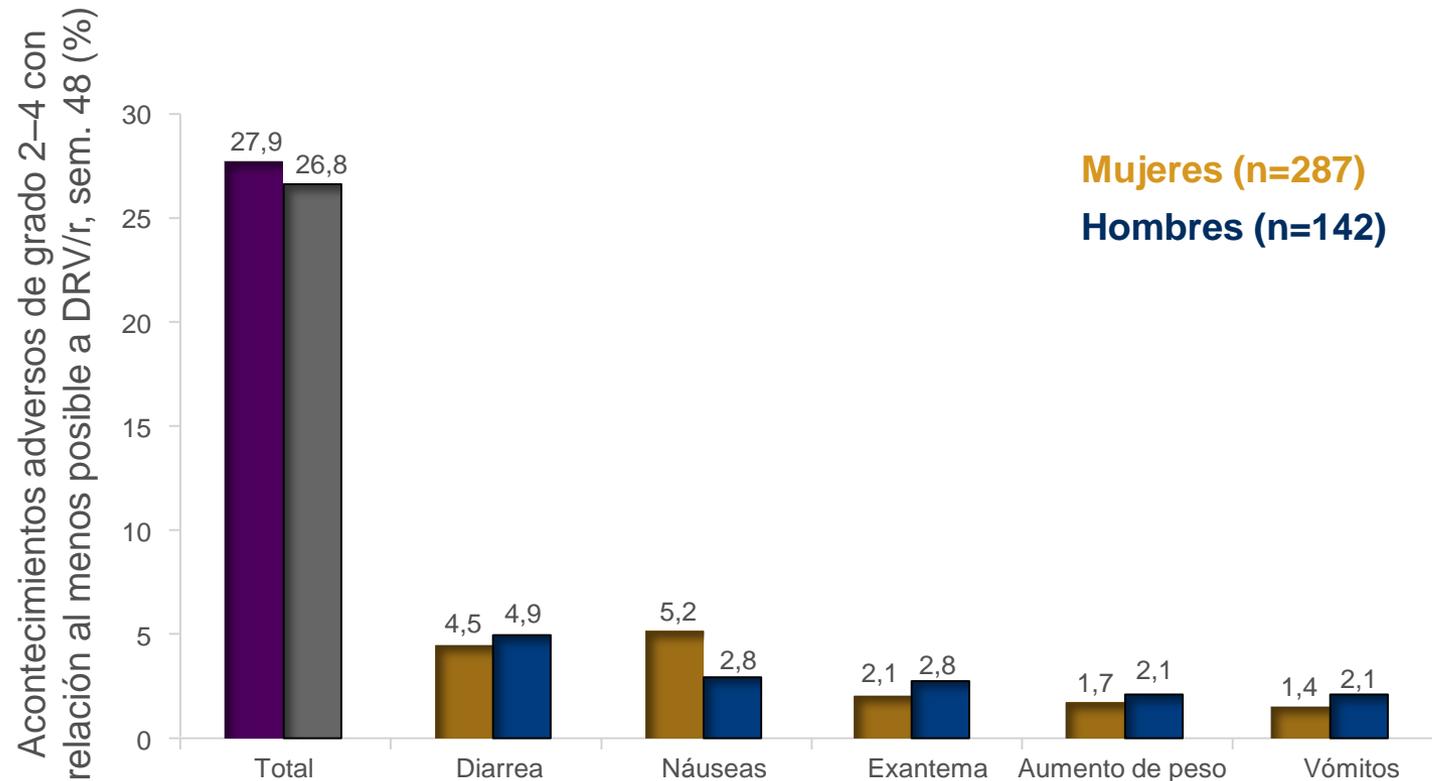
Male/female gender ratio (with the respective 95% CI) according to the occurrence of different adverse events during HAART in selected original manuscripts published in 2002–07.



Nicastrì et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 60, 724–732



ESTUDIO GRACE – TASAS SIMILARES DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EN MUJERES Y HOMBRES

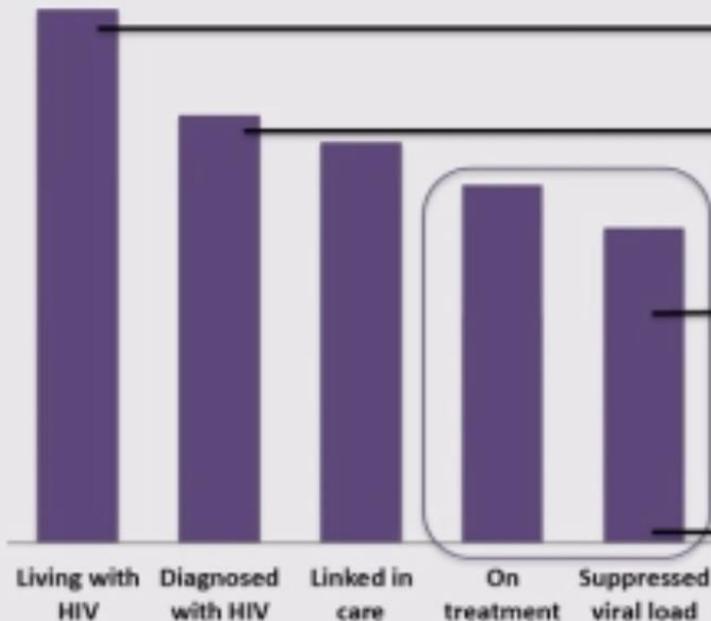


Mujeres (n=287)
Hombres (n=142)

- Los AA de grado 2-4 más frecuentes y considerados, al menos, posiblemente relacionados con DRV/r BID en mujeres y hombres fueron: náuseas (5,2% y 2,8%, respectivamente), diarrea (4,5% y 4,9%) y exantema cutáneo (2,1% y 2,8%)
- Ausencia de diferencias significativas en las suspensiones del tratamiento por AA entre las mujeres (7,7%) y los hombres (4,2%) ($p = 0,175$)



Gender and socioeconomic factors: UK



Higher prevalence in socioeconomically vulnerable areas; MSW and women vs MSM test less in sexual health setting; higher prevalence in Black African Women vs men (71 vs 41 /1000); Black African MSW present late compared to all other groups¹

Conflicting evidence for VL outcomes: no difference^{1,2}; worse outcomes for women and MSW vs MSM³; higher VL failure for MSW vs women⁴

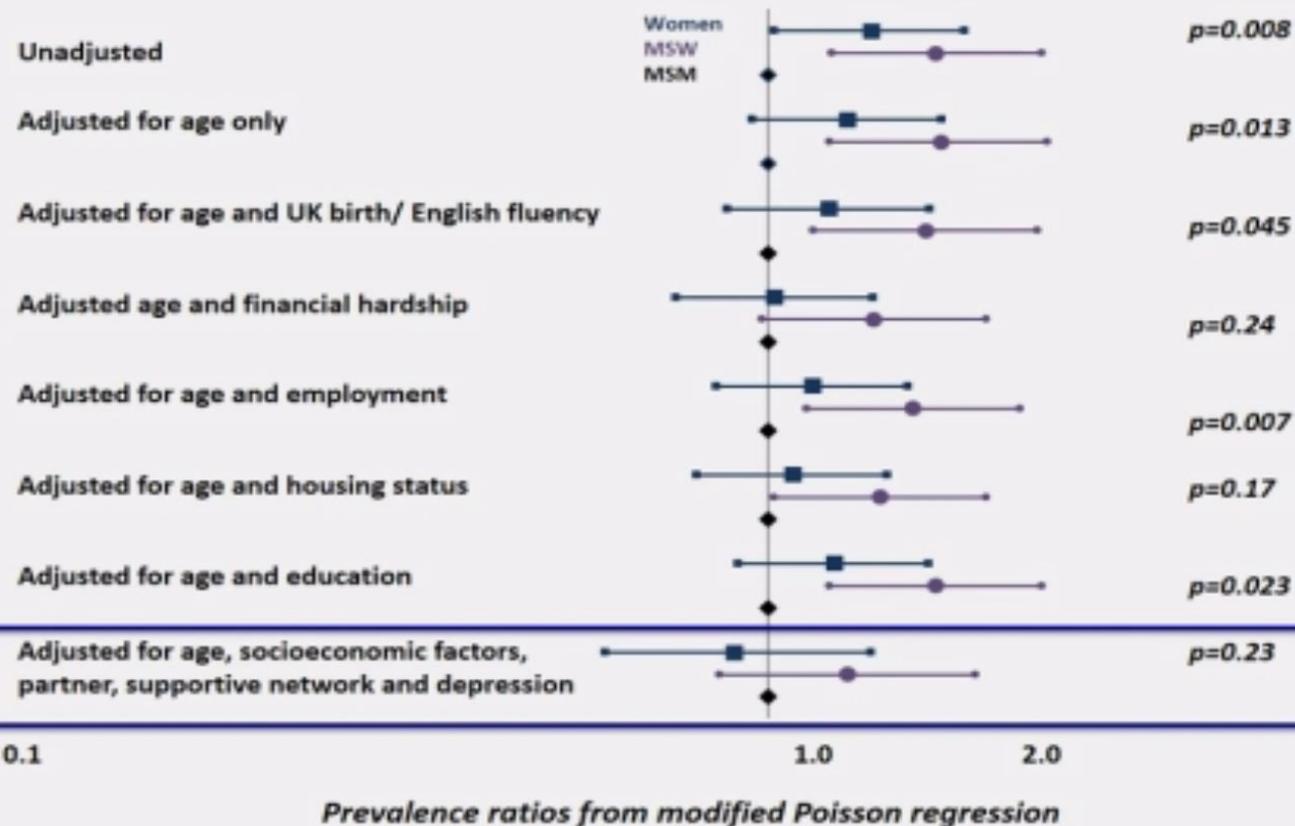
Socioeconomic stress factors associated with viral load rebound despite universal treatment access⁵

1. Zheng Yin et al *HIV in the United Kingdom 2014 Report*;
2. Sherr L, et al. *Women Health*. 2012;52(3):214-33.
3. Saunders P et al; *HIV Med*. 2015.
4. Barber TJ et al *Antiviral Ther* 2011;16(6):805-14
5. Burch et al *CROI 2015 Poster 560*



Do socioeconomic factors explain gender differences in virological response to ART in the UK?

Cross sectional analysis: comparing VL>50 c/ml in MSM to MSW and women



Diferencias de género con respecto al TAR^{1,2}

Respuesta
clínica

Reacciones
adversas

adherencia

Respuesta
inmunoviroológica

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. Florida et al. Pharm Res 2008;58:173–82.

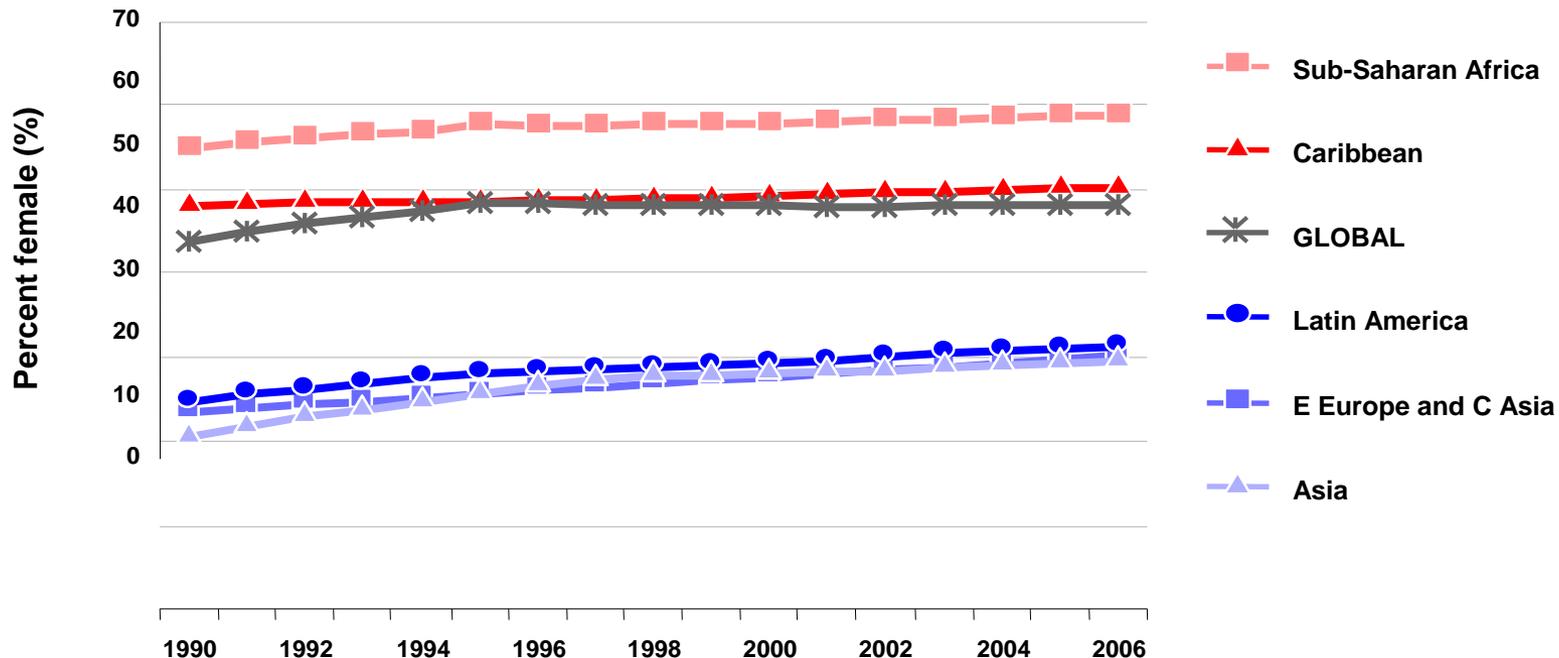
Mujer VIH+ y embarazo

Qué hacer para prevenir la transmisión vertical



HIV Y EMBARAZO: EPIDEMIOLOGÍA

- Cada año quedan embarazadas dos millones de mujeres infectadas por el VIH en todo el mundo¹
- Entre 1/4 y 1/3 transmiten la enfermedad a sus bebés ya sea durante el embarazo, el parto o la lactancia¹
 - 2,000 niños nacen infectados cada día



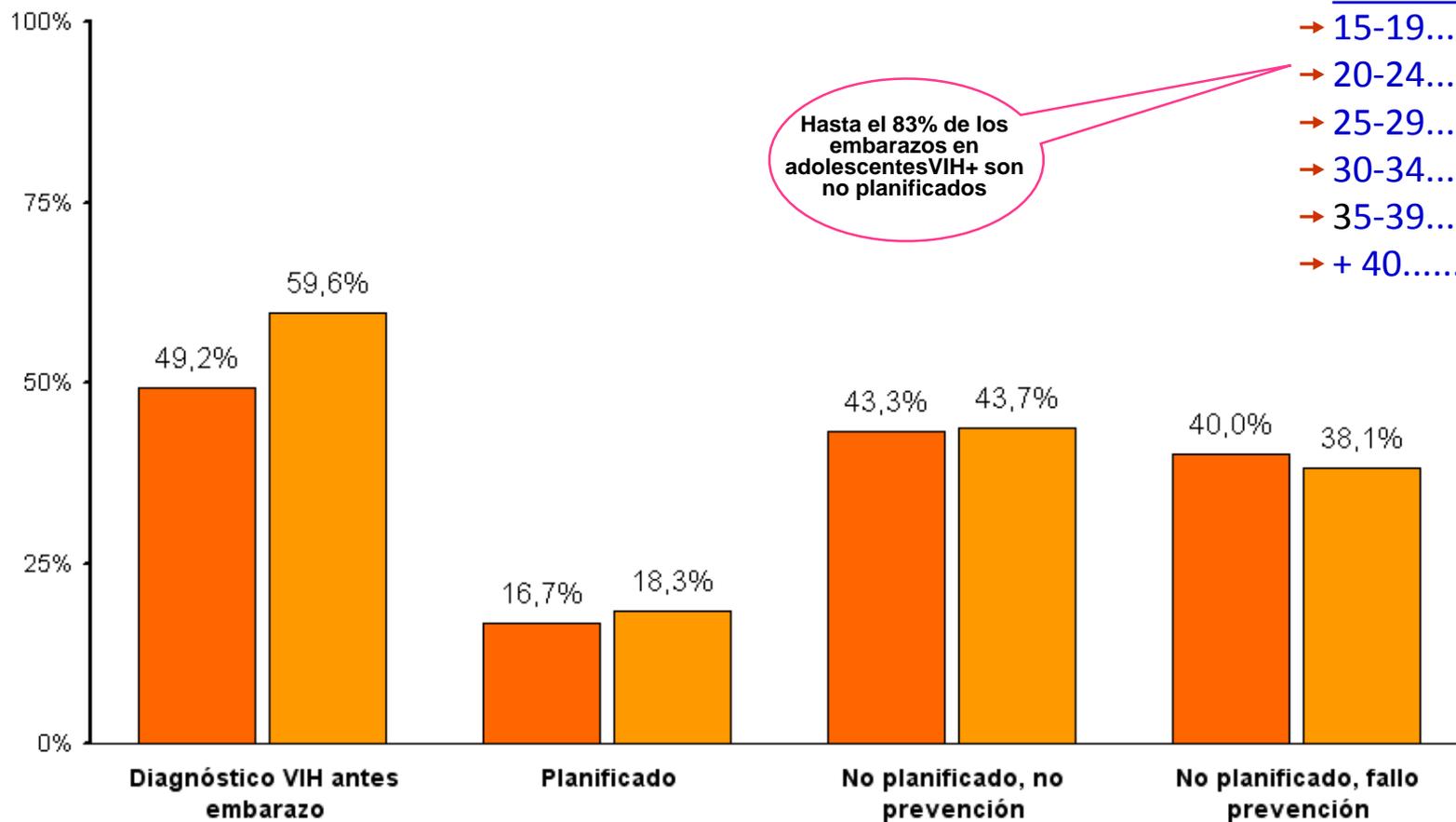
ALTO PORCENTAJE DE EMBARAZOS NO PLANIFICADOS

Planificación embarazo mujeres VIH+ (USA)

■ 13 - 21 años (n= 61)
 ■ >22 años (n= 273)

Embarazos en VIH+ no planificados edad

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



TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH, EN QUÉ MOMENTO SE PRODUCE?

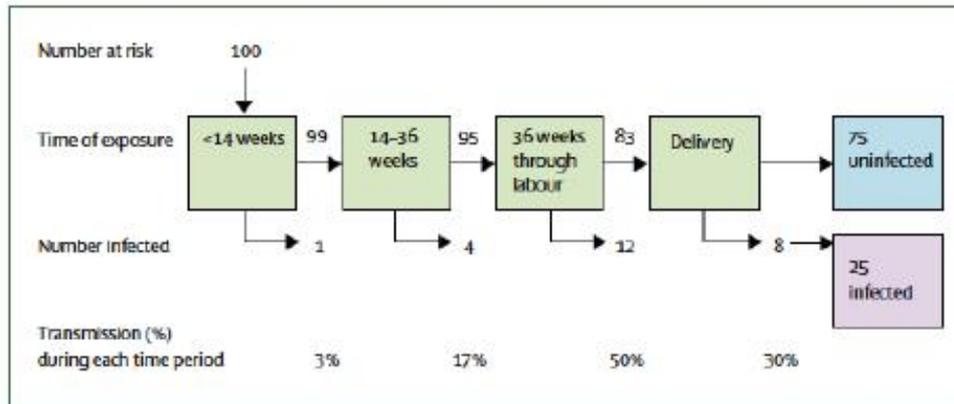


Figure 2: Estimation of timing of mother-to-child HIV-1 transmission in a non-breastfeeding population. Estimates are based on a hypothetical cohort of 100 children born to HIV-infected women without any interventions. Upper line numbers indicate number of children at risk for infection. Adapted from reference 6.

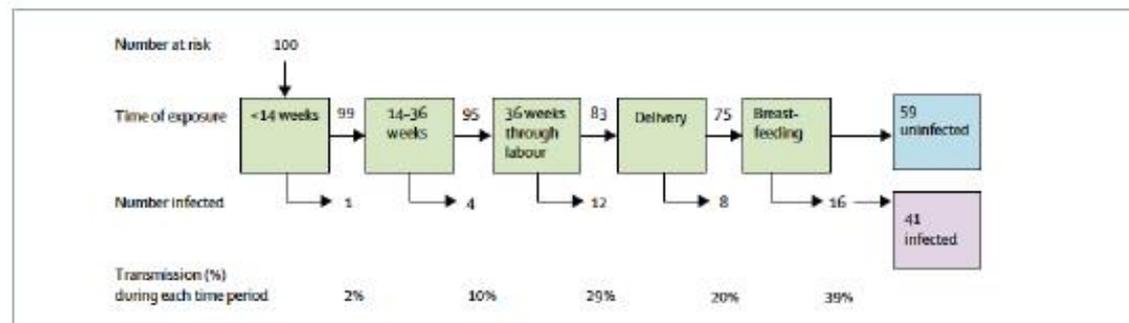


Figure 3: Estimation of timing of mother-to-child HIV-1 transmission in a population that practises prolonged breastfeeding of 18-24 months. Estimates are based on a hypothetical cohort of 100 children born to HIV-infected women without any interventions. Upper line numbers indicate number of children at risk for infection.



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

Por tanto, es imprescindible que tanto las mujeres embarazadas como aquellas que planifiquen un embarazo, conozcan su posible condición de infectadas por el VIH. Es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH. Este primer paso es básico para poder disminuir la transmisión vertical (TV).

Cualquier profesional de la salud que atienda a una mujer que planifique quedarse embarazada debe explicarle la trascendencia del conocimiento de su seroestado frente al VIH y ofrecerle la realización de la prueba antes de la concepción. La serología frente al VIH se debe indicar en la primera visita, tras ofrecerle una información adecuada al respecto, y ha de realizarse lo antes posible. Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas.



Diagnóstico de la infección VIH en la gestación

Es obligatorio **ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH:**

- La serología debe indicarse en **la primera visita** y realizarse lo antes posible
- Si no se conoce la situación serológica VIH en el momento del parto o postparto inmediato, se debe realizar con carácter urgente
- **Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre de gestación**
- A las mujeres con **prácticas de riesgo** durante la gestación, además de indicar medidas preventivas, debe repetirse la prueba **cada trimestre** y si no es posible, hacer un test ELISA urgente previo al parto o PCR para evitar falsos negativos en el periodo ventana

Grupo de expertos de la SNPS, GeSIDA, SEGO y SEIP.
Enferm Infecc Microbiol Clin 2014 ;32:310.e1-310.e33



Estrategias para prevenir la transmisión perinatal del VIH:

1. Diagnóstico precoz de la infección VIH a la mujer que planifique un embarazo o que esté embarazada
2. TAR durante el embarazo,
3. AZT intraparto y profilaxis AR neonatal
4. Cesárea electiva cuando esté indicado
5. Lactancia artificial



Tasas de transmisión vertical han disminuido de 25- 40% a < 2% (1-3)

1. Forbes JC, et al. AIDS. 2012;26:757-63
2. Townsend CL, et al. AIDS. 2008;22:973-81
3. Warszawski J, et al AIDS. 2008;22:289-99



ASPECTOS A REVISAR

1. ¿Puedo tener hijos? Y si es así ¿les voy a transmitir la infección? ¿puedo contagiar a mi pareja?
2. Valoración preconcepcional
3. Seguimiento durante el embarazo. Aspectos específicos
4. Tratamiento antirretroviral de la mujer embarazada
5. Tratamiento del niño expuesto



ASPECTOS A REVISAR

1. ¿Puedo tener hijos? Y si es así ¿les voy a transmitir la infección? ¿puedo contagiar a mi pareja?



NO HAY NINGÚN PROBLEMA SI

- Tratamiento antirretroviral correcto y carga viral indetectable
- Control estricto durante el embarazo
- Parto programado
- No lactancia materna
- Profilaxis postexposición al bebé



EMBARAZO SEGURO

- Si el hombre es el infectado
 - Lavado seminal con reproducción asistida
- Concepción natural
 - Solo en circunstancias muy concretas:
 - Miembro infectado en TAR combinado con buen cumplimiento y carga viral indetectable
 - Descartar ITS asociadas
 - Realizar estudio previo de fertilidad
 - Relaciones sexuales no protegidas en los días de mayor fertilidad
 - No prolongar las relaciones no protegidas más de 12 meses
 - Profilaxis preexposición periconcepcional
- Si la mujer es la infectada:
 - Autoinseminaciones
- Si ambos infectados



Parejas serodiscordantes

- Autoinseminación vaginal
- Técnica de reproducción asistida



- Lavado seminal con técnica de reproducción asistida asociada
- Concepción natural

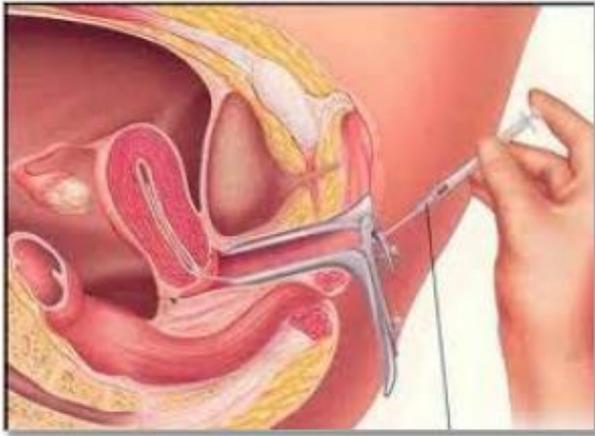
Parejas concordantes



- Autoinseminación vaginal
- Concepción natural
- Lavado seminal con técnica de reproducción asistida asociada



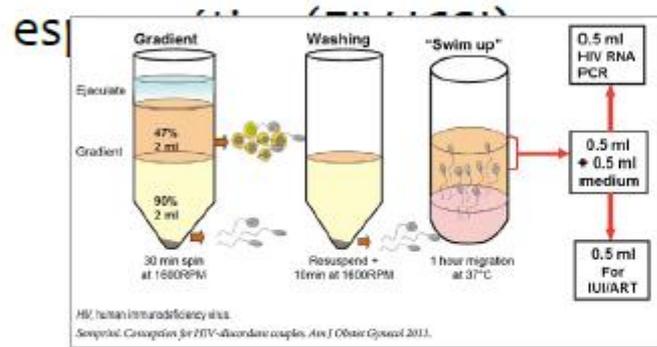
- **Autoinseminaciones vaginales**



- En caso de infertilidad o fracaso de las autoinseminaciones vaginales tras un año, se derivará a la pareja hacia la **técnica de reproducción asistida** más adecuada (inseminación intrauterina (IIU), donación de ovocitos, fecundación in vitro...)



- Lavado seminal con técnica de reproducción asistida asociada: inseminación intrauterina (IIU) ó fecundación in vitro con/sin microinyección**



Estudio previo a la aplicación de técnica de reproducción asistida asociada a lavado seminal

Hombre

Análítica general con serologías (VHC, VHB y lúes)
 CV y poblaciones linfocitarias
 Seminograma basal y pruebas de funcionalismo espermático
 Cultivos uretrales (gonococo, *Chlamydia*, herpes)

Mujer

Análítica general con serologías (VHC, VHB y lúes)
 Perfil hormonal basal (FSH, LH, estradiol en el tercer día del ciclo)
 Cultivos endocervicales (gonococo, *Chlamydia*, herpes)
 Citología cervicovaginal actualizada
 Histerosalpingografía
 Ecografía transvaginal



▪ **Concepción natural: Requisitos:**



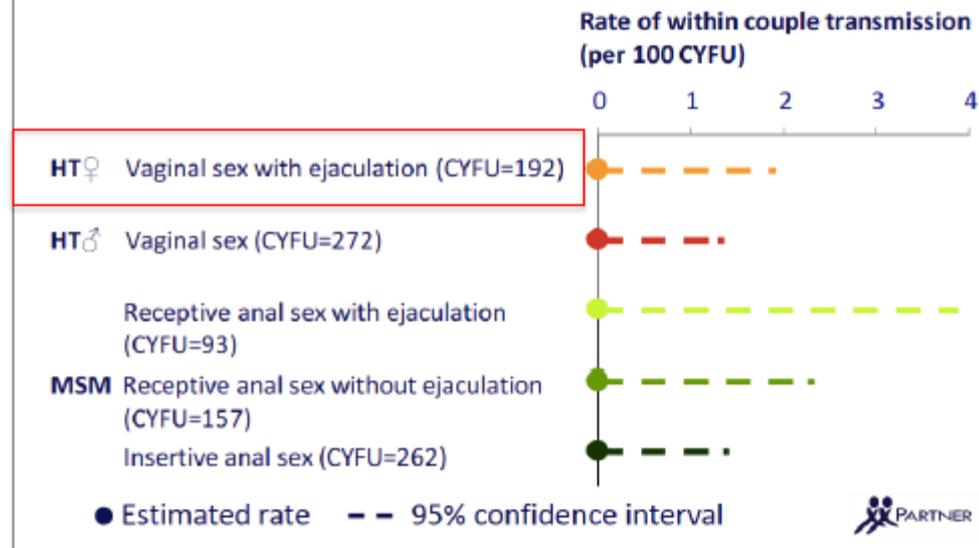
- Miembro infectado en TAR combinado con buen cumplimiento y CV indetectable durante más de 6 meses.
- Realizar cultivos uretrales en el hombre y endocervicales en la mujer para descartar infecciones de transmisión sexual asociadas.
- Realizar estudio previo de fertilidad
- Restringir las relaciones sexuales no protegidas a los períodos potencialmente más fértiles, que se pueden establecer mediante un test de ovulación.
- No prolongar las relaciones no protegidas durante más de 12 meses.



HIV transmission risk through condomless sex if the HIV positive partner is on suppressive ART: PARTNER study

Overall 1,110 couples were recruited by 1st Nov 2013, of which 767 couples contributed 894 eligible CYFU

Rate of HIV transmission according to sexual behaviour reported by the negative partner



Profilaxis preexposición periconcepcional

Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child

Vernazza P L et al. AIDS 2011, 25:2005–8

GENERAL GYNECOLOGY

Achieving safe conception in HIV-discordant couples: the potential role of oral preexposure prophylaxis (PrEP) in the United States

Margaret A. Lampe, RN, MPH; Dawn K. Smith, MD, MS, MPH; Gillian J. E. Anderson, MPH; Ashley E. Edwards, MPH; Steven R. Nesheim, MD

Am J Obstet Gynecol 2011;204:488.e1-8.

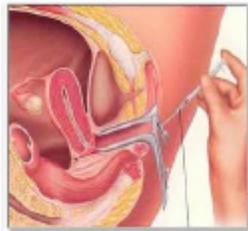
Interim Guidance for Clinicians Considering the Use of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Heterosexually Active Adults

MMWR. 2012;61:586–9.

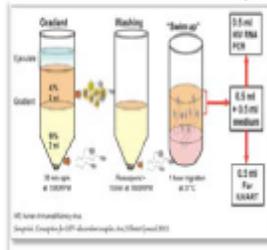




Concepción natural



Autoinseminación vaginal

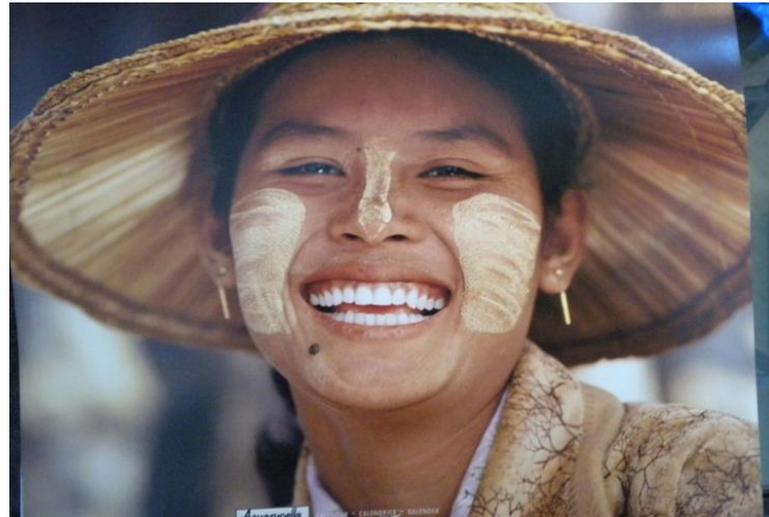


Lavado seminal cuando el patrón de resistencias sea distinto para evitar la superinfección de la pareja



ASPECTOS A REVISAR

2. Valoración preconcepcional



PUNTOS QUE DEBE INCLUIR

- Contracepción efectiva
- Consejo sobre hábitos saludables
- Optimizar el control clínico
- Información sobre el riesgo de transmisión vertical
- Prevenir la transmisión sexual
- Información y consejo especializado
- Valoración básica de la fertilidad



ASPECTOS A REVISAR

3. Seguimiento durante el embarazo. Aspectos específicos



RECOMENDACIONES

1. En toda mujer embarazada con infección por el VIH se recomienda en la primera visita realizar una determinación de la carga viral del VIH en plasma **(A-I)** y un recuento de linfocitos CD4 **(A-I)**. Durante el seguimiento se realizará una determinación de CD4 trimestralmente **(B-III)**.

Se recomienda realizar una carga viral durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, ésta última lo más cercana al parto **(A-I)**.

2. Se deberá realizar una ecografía para determinar edad gestacional **(A-II)**.
3. En caso que fuera necesario realizar una amniocentesis, se deberán ofrecer las condiciones óptimas (tratamiento ARV efectivo, carga viral indetectable y no paso transplacentario). **(B-III)**
4. Se recomienda la realización de un cribado de malformaciones especialmente en aquellas mujeres que hubieran estado en tratamiento previo con fármacos antiretrovirales con posibles efectos teratogénicos tales como el efavirenz. **(B-III)**
5. Se hará un seguimiento minucioso durante la gestación para identificar las posibles complicaciones secundarias a la terapia antirretroviral. **(A-III)**
6. En mujeres con CD4 < 200 cel/mm³ se iniciará profilaxis de infecciones oportunistas valorando los posibles efectos secundarios de los fármacos a utilizar para las mismas **(A-II)**.



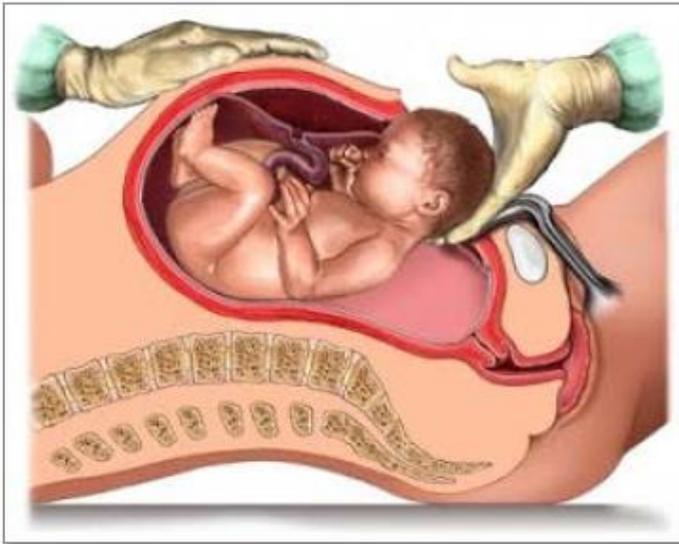
RECOMENDACIONES

1. Dadas las posibles alteraciones en los marcadores séricos de cromosomopatías en las gestantes con infección por VIH (provocadas por la disminución en las cifras de linfocitos CD4+, la carga viral o la medicación antirretroviral) se recomienda el cribado combinado bioquímico-ecográfico del primer trimestre (**B-II**).
2. En caso de que se precise realizar algún procedimiento invasivo durante el embarazo (amniocentesis, cirugía fetal, etc...) se recomienda valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio y realizarlo bajo tratamiento antirretroviral optimizado y con carga viral indetectable. (**A-III**).

Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical



Cesarea programada o Parto Vaginal?



5.2.1 Recomendaciones sobre la elección de la vía de parto:

CESAREA ELECTIVA (SEM 38)	PARTO VAGINAL
CV plasmática materna desconocida (A-II) o > 1000* c/ml (B-II)	CV materna indetectable (B-II)
No TAR o monoterapia con AZT durante el embarazo o pautas antirretroviral distinta a la triple terapia (A-II)	TAR (triple terapia) durante el embarazo (B-II)
Deseo de la paciente, no acepta parto vaginal (C-III)	Buen control gestacional (B-III)
Se valorará realizar cesárea si ante necesidad de inducir el parto con prontitud (por RPM o sospecha de sufrimiento fetal, por ejemplo) las circunstancias son desfavorables para un parto vaginal (p.e índice de Bishop \leq 4, macrosomía fetal, etc). Si son otras las indicaciones de la inducción (por ejemplo, ante gestaciones cronológicamente prolongadas), se puede proceder de la forma habitual (maduración cervical previa con prostaglandinas, administración de oxitócicos con bolsa íntegra, etc.) (C-III)	Inducción si Bishop favorable (B-III)

*En el grupo de pacientes que habiendo recibido TAR durante el embarazo la carga viral permanece en valores detectables (entre 50 y 1.000 copias cerca del momento del parto) aunque es inferior a 1.000 c/ml, no está claro el beneficio de la cesárea electiva respecto a la transmisión del virus, por tanto, es necesario individualizar los casos explicando los riesgos asociados a la cirugía frente a los potenciales beneficios, llegando a una decisión consensuada entre obstetra y madre (B-III).



ASPECTOS A REVISAR



4. Tratamiento antirretroviral de la mujer embarazada



CLASIFICACIÓN DE LA FDA – TOXICIDAD

ANTIRRETROVIRAL DE LOS TERCEROS AGENTES

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 riesgo²

Fármaco antirretroviral*	Clasificación en el embarazo según la FDA
Atazanavir	B
Nelfinavir	B
Ritonavir	B
Saquinavir	B
Maraviroc	B
Nevirapina	B
Rilpivirina	B
Darunavir	C
Fosamprenavir	C
Indinavir	C
Lopinavir/r	C
Tipranavir	C
Raltegravir	C
Zidovudina	C
Efavirenz	D



1. Public Health Service Task Force Perinatal GL 2009. Disponible en la página Web: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> .Fecha de acceso agosto de 2011
2. Fichas Técnicas de fármacos antirretrovirales de los fármacos antirretrovirales disponibles en la página Web: <http://www.ema.europa.eu>. Fecha de acceso, agosto de 2011

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

Cohorte perinatal francesa ANRS; n=5.967¹

TMI muy infrecuente cuando las mujeres reciben de forma precoz TARGA, especialmente cuando consiguen niveles de CV indetectables¹

TARGA	Antes de la concepción		Primer trimestre <14 semanas		Segundo trimestre 14-27 semanas		Tercer trimestre >28 semanas		p
	%	n	%	n	%	n	%	n	
Carga viral próxima al parto									
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 positivas²

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 riesgo³

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

TAR en el embarazo

- **Indicado en todas las embarazadas independientemente del nivel de CD4.**
- Hacer siempre estudio de resistencia en naives y fracaso virológico
- Posibles escenarios:
 - **Mujer que planifica un embarazo estando en TAR:** Si está tomando EFV cambiarlo por un ITINAN (NVP) ó un IP potenciado (LPV/r ó ATV/r) por el riesgo de defectos del tubo neural en las 8 primeras semanas del embarazo
 - **Mujer naive que se queda embarazada**
 - **Mujer que se queda embarazada estando en TAR**
 - **Mujer que se diagnostica de VIH después de la semana 28**
 - **Mujer con infección VIH desconocida en el parto**



Tabla 14. Recomendaciones de uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo

	Recomendados	Alternativos*	No recomendados (salvo que no exista otra alternativa)
ITIAN	Lamivudina Abacavir ¹ Tenofovir ² Emtricitabina	Zidovudina ³	Didanosina Estavudina ⁴
ITINN		Rilpivirina ⁶	Nevirapina Etravirina ⁷ Efavirenz
IP/r**	Lopinavir/r, 400/100 BID Atazanavir/r ⁸ 300/100 ⁹ QD	Darunavir/r, 600/100 BID	Fosamprenavir/r Saquinavir/r, 1000/100 BID
Inhibidores de la entrada y la fusión			Enfuvirtide ⁷ Maraviroc ⁷
INI	Raltegravir 400 c/12 h.		Elvitegravir ⁷ Dolutegravir ⁷

*Usar cuando no puedan utilizarse los fármacos de 1ª elección. No hay datos para etravirina, rilpivirina, elvitegravir, dolutegravir, tipranavir ni enfuvirtida

** **Desaconsejados con cobicistat por ausencia de datos**

1. Si el alelo HLA-B*5701 es negativo, aunque con pequeño riesgo de hipersensibilidad

2. Riesgo potencial de alteraciones renales y óseas y alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, tanto en animales



Tabla 13. Manejo del TAR en la gestación en distintas situaciones

	Semana inicio TAR	Fármacos	Comentarios
Gestante sin tratamiento ¹	Inicio lo más precoz posible	IP/r (o RAL)+ 2 ITIAN	Si al diagnóstico la gestación está avanzada es preferible usar RAL
Gestante en TAR	Mantener TAR	Sustituir fármacos teratogénicos (EFV). Evitar combinaciones con riesgo elevado de toxicidad (d4T+ddl) o menor eficacia (3 ITIAN)	En pautas de TAR con LPV/r se debe administrar BID Si ATV/r se acompaña de TDF o fármacos anti-H2, aumentar la dosis de ATV a 400 mg/día en el 2º y 3º trimestre
Gestante con antecedentes de abandono del TAR ¹	Inicio lo más precoz posible	Pauta de TAR según el estudio de resistencia y TAR previos. Si coinfección por VHB, considerar TDF+FTC	Utilizar como primera opción los FAR con mayor experiencia, siempre que sea posible
Gestante con primo-infección por VIH ¹	Inicio en el momento del diagnóstico	IP/r (o RAL) + 2ITIAN. Ajustar en cuanto se conozca el genotipado	Si el diagnóstico es en el tercer trimestre, programar cesárea electiva si la CVP en el parto es >1000 copias/ml
Gestante con infección por VIH-1 desconocida en el parto	Realizar test rápido para VIH	Si positivo, administrar ZDV IV, a lo que se pueden asociar fármacos con buen paso de la barrera, como NVP y RAL. Proceder con cesárea electiva	Consultar documento específico para ver tratamiento a administrar al RN y cómo seguir el TAR en la madre
Mujer en TAR que desea quedar embarazada	Evitar EFV		Insistir en la adherencia y en mantener la CVP indetectable previa al embarazo.

1 Cuando en esta situación, la presentación es próxima al parto, se puede valorar también la adición de raltegravir (siempre y cuando no se sospeche resistencia y no se hubiera utilizado previamente), dado su rápido paso placentario, a dosis de 400 mg/12 horas, aunque la experiencia con este fármaco es escasa, y/o de NVP oral al menos dos horas antes del parto asociada a ZDV iv (véase documento específico para ampliar la información).



Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

(Actualización enero 2017)

- El TAR está indicado en todas las gestantes, independientemente del número de linfocitos CD4+ y de la CVP que presenten con el objetivo de mantener una CVP indetectable durante el mayor tiempo de gestación posible, especialmente en el tercer trimestre y en el momento del parto (A-I)
- La elección de los FAR concretos se basará en el estudio de resistencias, en la seguridad de los mismos (véanse tablas 12, 13 y 14). Si no hay resistencias, el TAR de elección es TDF o ABC + 3TC o FTC + LPV/r o ATV/r (A-I) o DRV/r (A-II) o RAL (A-II); en caso contrario podrán recibir cualquiera de los FAR “recomendados” o “alternativos” tras una valoración individualizada (A-III). En la tabla 13 se recoge la actitud recomendada ante diferentes situaciones.
- El tratamiento intraparto con ZDV por vía intravenosa estará indicado únicamente en mujeres con CVP >1000 copias o desconocida en el momento del parto, con independencia del TAR que hubiese llevado previamente la paciente (A-I)
- La cesárea electiva está indicada, en la semana 38, en mujeres cuya CVP previa al parto es >1000 copias/mL (A-II)
- Las madres deben abstenerse de forma absoluta de lactar a sus hijos y deberán alimentarlos con una fórmula adaptada (A-I)



ASPECTOS A REVISAR

5. Tratamiento del niño expuesto



Tabla 11. Factores de riesgo de TV.

1. El TAR en el embarazo disminuye el riesgo de TV: riesgo de TV en madres con carga viral <1000 copias/ml con TAR es $<1\%$ y del 9.8% si no lo recibe.
1. Prematuridad (< 37 semanas, especialmente si $< 32s$)
2. Mala situación clínica de la madre
3. Mayor tiempo de bolsa rota (riesgo considerable $> 8 -12$ horas)
4. Tipo de parto: el parto vaginal supone más riesgo
5. La presencia de sangrado durante el parto
6. Infección del tracto genital concomitante.



Tabla 14. Infecciones maternas que muestran mayor incidencia y mayor riesgo de transmisión vertical en la gestante con co-infección VIH.

- Herpes simple genital.
- Citomegalovirus.
- Lúes.
- Toxoplasma.
- Tuberculosis.
- Virus de la hepatitis C.
- Virus de la hepatitis B.
- Virus del papiloma humano.
- Enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*).
- Malaria.



¿y qué pasa si la mujer es mayor?



PROPORCIÓN IMPORTANTE DE NUEVOS CASOS DE VIH/SIDA EN PERSONAS MAYORES

- La eficacia del tratamiento no es la única razón que conduce a este incremento
- La tasa de infecciones y nuevos diagnósticos en personas mayores está aumentando¹⁻³
 - En Europa, la proporción de mujeres ≥ 50 años entre los nuevos dx ha aumentado de 6% en 2002 a casi 10% en 2006¹
 - En UK, representan un cuarto de todos los casos de infección en ≥ 50 años pese a la baja tasa de testado⁵
 - Diagnósticos en aumento en mayores de 50 aunque los clínicos no son conscientes de que pertenecen a un grupo de riesgo⁴

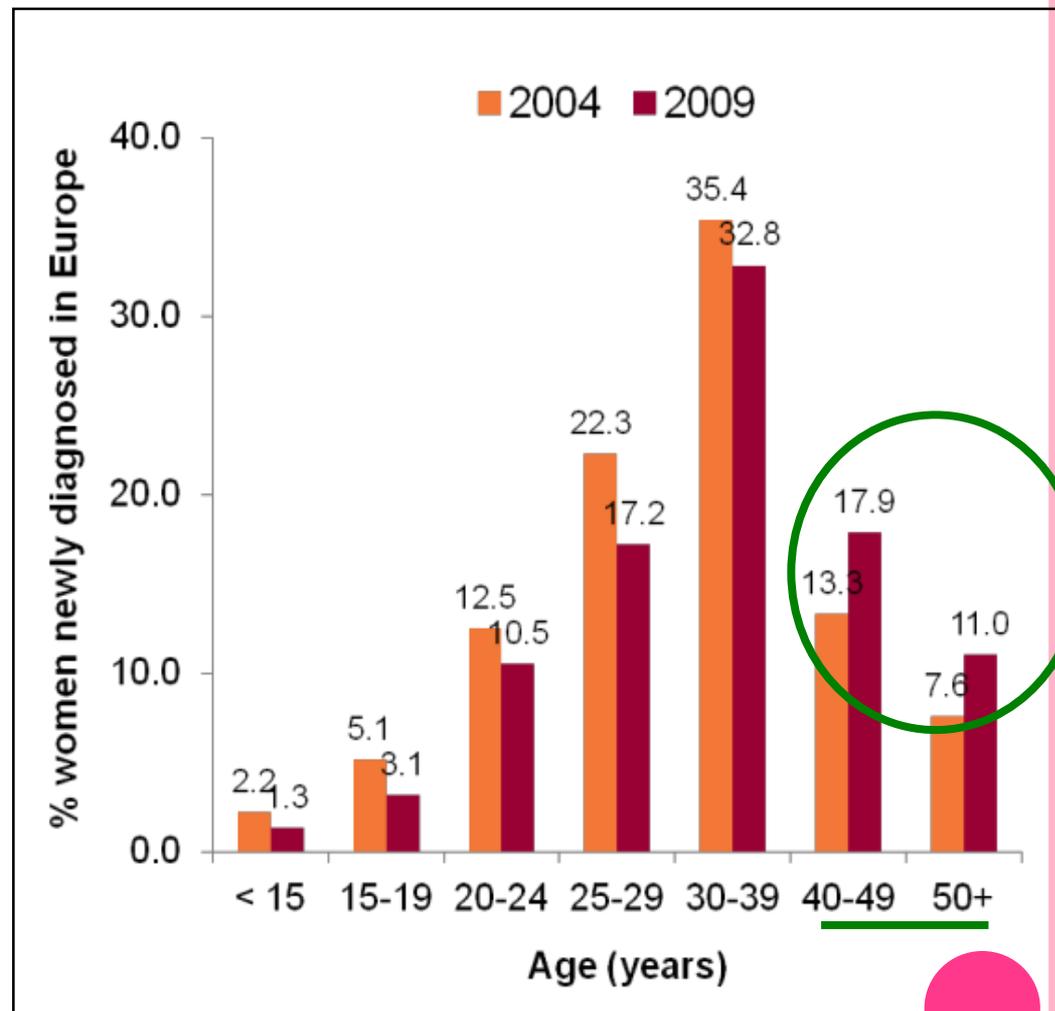
1. http://www.eurohiv.org/reports/report_75/pdf/report_eurohiv_75.pdf; 2. Simone MJ et al. *Geriatrics* 2008;63(12):6-12; 3. Dougan S et al. *Epidemiol Infect* 2004;132(6):1151-1160; 4. Smith R et al. *HIV Medicine* 2010;11(S1):O3; 5. Pratt G et al. *Age and ageing* 2010;39:289-294.



ENVEJECIMIENTO EN LA POBLACIÓN VIH

↑ ESPERANZA DE VIDA →

- Mas ttos crónicos
- Mas comorbilidades²
- Implicaciones en el TAR



Mujer VIH+ en la edad madura

- Estamos asistiendo a un incremento del número de mujeres en las que se presenta a una edad superior a los 50 años: (1)
 - La edad en la que se suele presentar la menopausia es entre los 48 y 52 años.
- Entre los nuevos diagnósticos, la proporción de mujeres mayores de 50 años ha aumentado de forma significativa que representó el 1,8% en 1996 y alcanzó un 4,2% en 2008. (2)
- Viven más tiempo con la infección y tienen que exponerse por tiempo más prolongado a los tratamientos antirretrovirales (TAR), con el riesgo de presentar mayor toxicidad y disminuir el nivel de adherencia al tratamiento.
- Existen pocos estudios que evalúen el efecto de la menopausia en la cifras de CD4 y de carga viral en las mujeres seropositivas: (4)
 - Cohorte Suiza: tendencia a tener una menor cifra de CD4 en mujeres con menopausia frente a mujeres sin ella (333 frente a 399 cel/mL, $p < 0,09$), atribuida al cambio en los niveles de hormonas sexuales, mientras que no parecía haber diferencias en la caída de la carga viral en relación con la edad.

(1) Grupo de Trabajo ONUSIDA/OMS. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA, 2010.

(2) Pérez Elías MJ, et al. AIDS Research Network Cohort (CoRis, 1996-2008). CDC0280.

(3) Tumbarello M, et al. AIDS 2003; 17:128.

Menopausal status and symptoms in women living with HIV in the UK: results from the PRIME Study

Shema Tariq, Alexandra Rolland, Eiona Burns, Caroline Sabin, Richard Gilson

METHODS

UCL, London, UK



- An analysis of data from the first 640 participants recruited to the PRIME Study⁴; a prospective study of WLHIV aged 45-60.
- Median age of participants was 49 years (interquartile range [IQR] 47-52); the majority were peri or postmenopausal (44.4% and 34.7% respectively), with low rates of smoking (9.3%), recreational drug use (2.9%), and hepatitis B and C co-infection (7.0% and 3.8% respectively). See table 1 for other characteristics.

Table 1: Characteristics of women in the PRIME Study by menopausal status

	Premenopausal n (%)	Perimenopausal n (%)	Postmenopausal n (%)	p-value
Ethnicity				
Black African	101 (77.1)	189 (68.5)	150 (70.8)	0.068
Caucasian	3 (2.3)	26 (9.4)	22 (10.4)	
Other	27 (20.6)	61 (22.1)	40 (18.9)	
Employment status				
Employed	94 (71.8)	188 (67.9)	131 (62.1)	0.157
Not employed	37 (28.2)	89 (32.1)	80 (37.9)	
Smoking status				
Non-smoker	125 (94.7)	241 (88.3)	199 (91.3)	0.106
Current smoker	7 (5.3)	32 (11.7)	19 (8.7)	
On ART				
Yes	130 (99.2)	270 (96.8)	206 (96.7)	0.299
No	1 (0.8)	9 (3.2)	7 (3.3)	
Current CD4 (cells/uL)				
≥500	69 (63.3)	179 (73.7)	113 (61.1)	0.072
200-499	32 (29.4)	52 (21.4)	57 (30.8)	
<200	8 (7.3)	12 (4.9)	15 (8.1)	
Current HIV viral load				
Undetectable	110 (91.7)	246 (90.1)	171 (87.7)	0.499
Detectable	10 (8.3)	27 (9.9)	24 (12.3)	

Table 2: Menopausal symptoms by menopausal status

	Premenopausal n (%)	Perimenopausal n (%)	Postmenopausal n (%)	p-value
Somatic symptoms	94 (71.2)	259 (93.2)	206 (94.1)	<0.001
Psychological symptoms	86 (66.2)	232 (83.5)	169 (78.6)	<0.001
Urogenital symptoms	61 (48.0)	203 (74.6)	146 (70.5)	<0.001

Figure 1: Prevalence of any menopausal symptoms by symptom domain

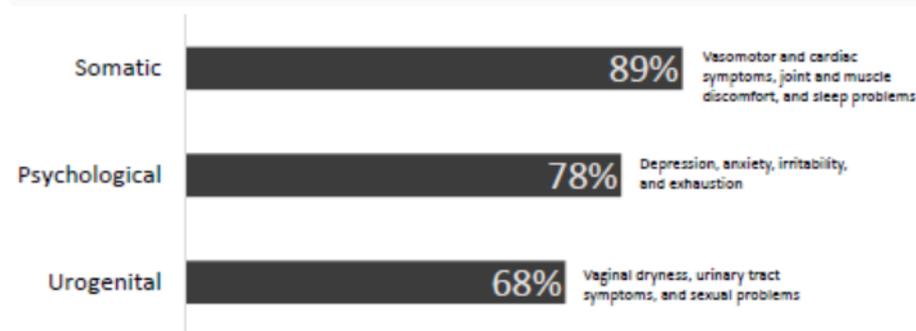
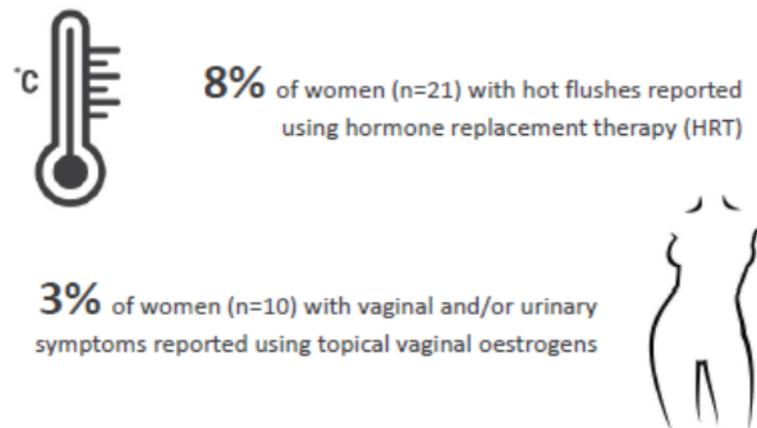


Figure 2: Use of hormonal treatment in women with vasomotor and urogenital symptoms



Menopausal status and symptoms in women living with HIV in the UK: results from the PRIME Study

Shema Tariq, Alexandra Rolland, Fiona Burns, Caroline Sabin, Richard Gilson

Research Department of Infection & Population Health, UCL, London, UK



RESULTS

- Median age of participants was 49 years (interquartile range [IQR] 47-52); the majority were peri or postmenopausal (44.4% and 34.7% respectively), with low rates of smoking (9.3%), recreational drug use (2.9%), and hepatitis B and C co-infection (7.0% and 3.8% respectively). See table 1 for other characteristics.
- Women reported high levels of somatic, psychological and urogenital symptoms (figure 1); the most frequently reported symptoms were physical and mental exhaustion (64.1%), muscle and joint problems (68.0%), sleep disturbance (63.6%) and hot flushes (63.9%).
- Peri and postmenopausal women reported symptoms more frequently than those who were premenopausal (table 2); there was no association between symptoms in any domain, and either current CD4 or HIV viral load (all $p > 0.2$).
- Among those with symptoms, use of hormonal replacement therapy and topical vaginal oestrogens was low (figure 2).
- Nearly half of all participants ($n=277$, 46.8%), stated they had not received sufficient information about the menopause.

CONCLUSIONS

- We present the largest study to date of menopause symptomatology in women living with HIV in the UK.
- We report high levels of somatic, psychological and urogenital symptoms in this population, with peri and postmenopausal women most likely to report symptoms in all domains.
- We found no association between HIV-related factors and menopausal symptoms in any domain.
- It is striking that despite high levels of somatic and urogenital symptoms, very few peri and postmenopausal women living with HIV were using hormonal treatment; we also found evidence of significant informational need about the menopause.
- We suggest development of services to provide information and support to women living with HIV through the menopause transition.

Experience of Hormone Replacement Therapy (HRT) in postmenopausal women living with HIV

M Samuel¹, L Hamzah¹, J Welch¹, A Yamoah², H Hamoda², Chris Taylor¹

Department of Sexual Health and HIV¹, Department of Gynaecology², Kings College Hospital NHS Foundation Trust, London U.K.

Methods

Retrospective case note review of post-menopausal women with HIV attending the medical gynaecology clinic between 1st Jan 2011-31st Dec 2016. Menopause was classified by age at menopause as: premature (<40 years); early (40-45 years); natural (>45 years). Baseline characteristics were summarised and demographic and HIV characteristics compared between menopause categories using chi-squared, Fishers exact or Wilcoxon rank-sum tests, according to the distribution of variables and management described.

Results

Of the 579 women referred to HIV medical gynaecology, 73 (12%) were postmenopausal; 11 (15%) had premature and 15 (21%) early menopause. The age range for presentation of menopause was between 36-53 years. There was no evidence of a difference between demographic/HIV characteristics between menopause categories ($P < 0.5$ for all). There was a trend to higher parity among those with natural menopause compared to early or premature ($p = 0.02$). 49 (71%) of women were offered HRT, of which 25 requested continuous or sequential oestrogen patch or gel plus micronized progestogen and 3 requested local oestrogen alone. 58% required oestrogen up-titration to improve symptoms. 4 experienced side effects (bleeding $N = 3$, mood disturbance $N = 1$). All women had symptomatic relief within 6 months of starting HRT; 4 discontinued due to side effects and anxiety about breast cancer. 24 underwent bone mineral density evaluation, 15 (62.5%) were osteopenic and 2 (8%) had osteoporosis.



Experience of Hormone Replacement Therapy (HRT) in postmenopausal women living with HIV

M Samuel¹, L Hamzah¹, J Welch¹, A Yamoah², H Hamoda², Chris Taylor¹

Department of Sexual Health and HIV¹, Department of Gynaecology², Kings College Hospital NHS Foundation Trust, London U.K.

Table 1: Baseline demographics

Variable	Category	Statistic	Menopause category				p-value for comparison of menopause categories
			All N=73	At expected age N=47	Early N=15	Premature N=11	
Ethnicity	Black	N (%)	64 (88)	41 (64)	13 (20)	10 (16)	0.9
	White/other	N (%)	9 (12)	6 (67)	2 (22)	1 (11)	
Age at menopause	Years	Median (IQR)	46 (41, 50)	49 (47, 50)	41 (40, 44)	38 (37, 39)	0.0001
Parity	Number	Median (IQR)	2 (1, 2)	2 (1, 2)	1, (0, 2)	1 (0, 1)	0.02
Current smoker		N (%)	1 (1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	-
Current drug/alcohol use		N (%)	3 (4)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	-
CD4 count	Current	Median (IQR)	630 (435, 780)	611 (417, 796)	665 (516, 709)	652 (428, 930)	0.9
	Nadir	Median (IQR)	259 (111, 396)	248 (131, 392)	292 (72, 404)	182 (45, 404)	
On antiretroviral therapy		N (%)	71 (97)	47 (66)	13 (18)	11 (15)	0.06
Undetectable viral Load		N (%)	69 (95)	45 (65)	13 (19)	11 (16)	0.2
Duration of HIV	Years	Median (IQR)	13 (8, 17)	14 (9, 18)	10 (7, 18)	9 (8, 15)	0.2
FSH level	IU/mL	Median (IQR)	63 (49, 83)	64.5 (47, 83)	59.5 (50, 81.5)	53 (45, 71)	0.8
Offered HRT		N (%)	49 (71)	32 (65)	9 (18)	8 (16)	0.9
Accepted HRT		N (%)	28 (38)	16 (57)	5 (17)	7 (25)	0.2

Experience of Hormone Replacement Therapy (HRT) in postmenopausal women living with HIV

M Samuel¹, L Hamzah¹, J Welch¹, A Yamoah², H Hamoda², Chris Taylor¹

Department of Sexual Health and HIV¹, Department of Gynaecology², Kings College Hospital NHS Foundation Trust, London U.K.

Figure 1: Symptoms

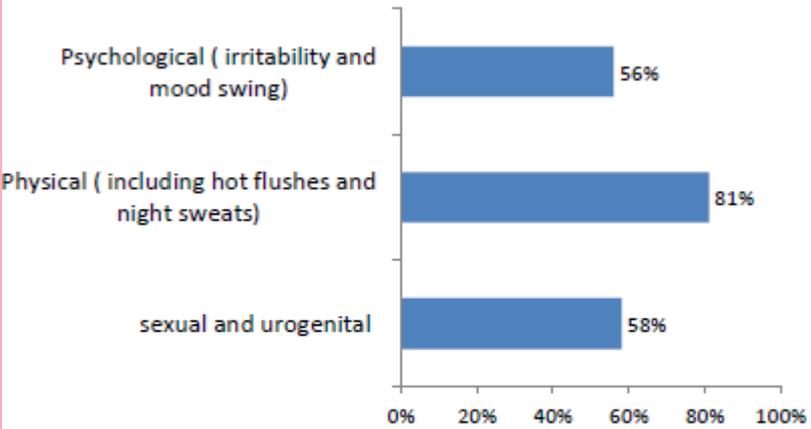
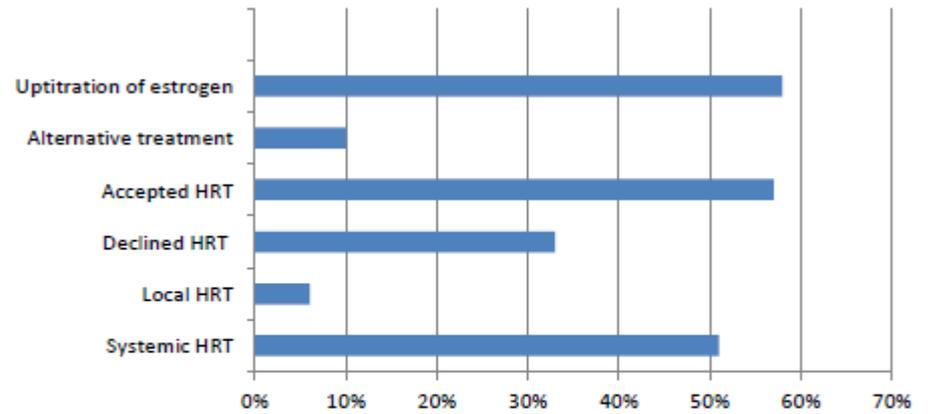


Figure 2: Management of postmenopausal HIV positive women



Conclusion

HRT was acceptable to the majority of women with HIV who were counselled and offered treatment. All women had symptomatic improvement and adverse effects were rare. Dose adjustments were required in the majority of patients to achieve good outcome.



Revisiones Periódicas en la Mujer VIH en la Menopausia

Procedimiento	Frecuencia
Evaluación ginecológica Visualización de genitales externos, vagina y cervix. Examen pélvico bimanual y tacto rectal	Basal, anual o con mayor frecuencia si hay problemas
Citología vaginal de cervix	Basal y a los 6 meses, después anual mientras sea normal
Cribado (Papanicolaou test)	Las citologías anormales se repetirán cada 3-6 meses o hasta tener 2 citologías normales
Citología anal	Basal y anualmente en mujeres con historia de condilomas anogenitales o citología patológica vaginal o cervical
Citología de cervix tras histerectomía	Anual si: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La histerectomía se realizó por displasia de alto grado, VPH anigential, displasia de cerviz o carcinoma ▪ En histerectomía supracervical ▪ En histerectomía de causa desconocida ▪ Si persiste cualquier tejido cervical
Cribado de ITS	RPR o VDRL para sífilis con confirmación de los positivos por una prueba específica Basal y anual: cada 3 meses en pacientes con comportamiento de alto riesgo activo. Gonorrea y Chlamydia: basal y anual
Mamografía	Anual desde los 40 años
Densidad mineral ósea (DMO)	Basal en la menopausia y después de los 50 años. La frecuencia posterior no está determinada
Riesgo cardiovascular	Cálculo del riesgo
Alteraciones cognitivas	Cribado 1 vez al año si no existe deterioro
Evaluación depresión y ansiedad	Cribado 1 vez al año si no existe clínica

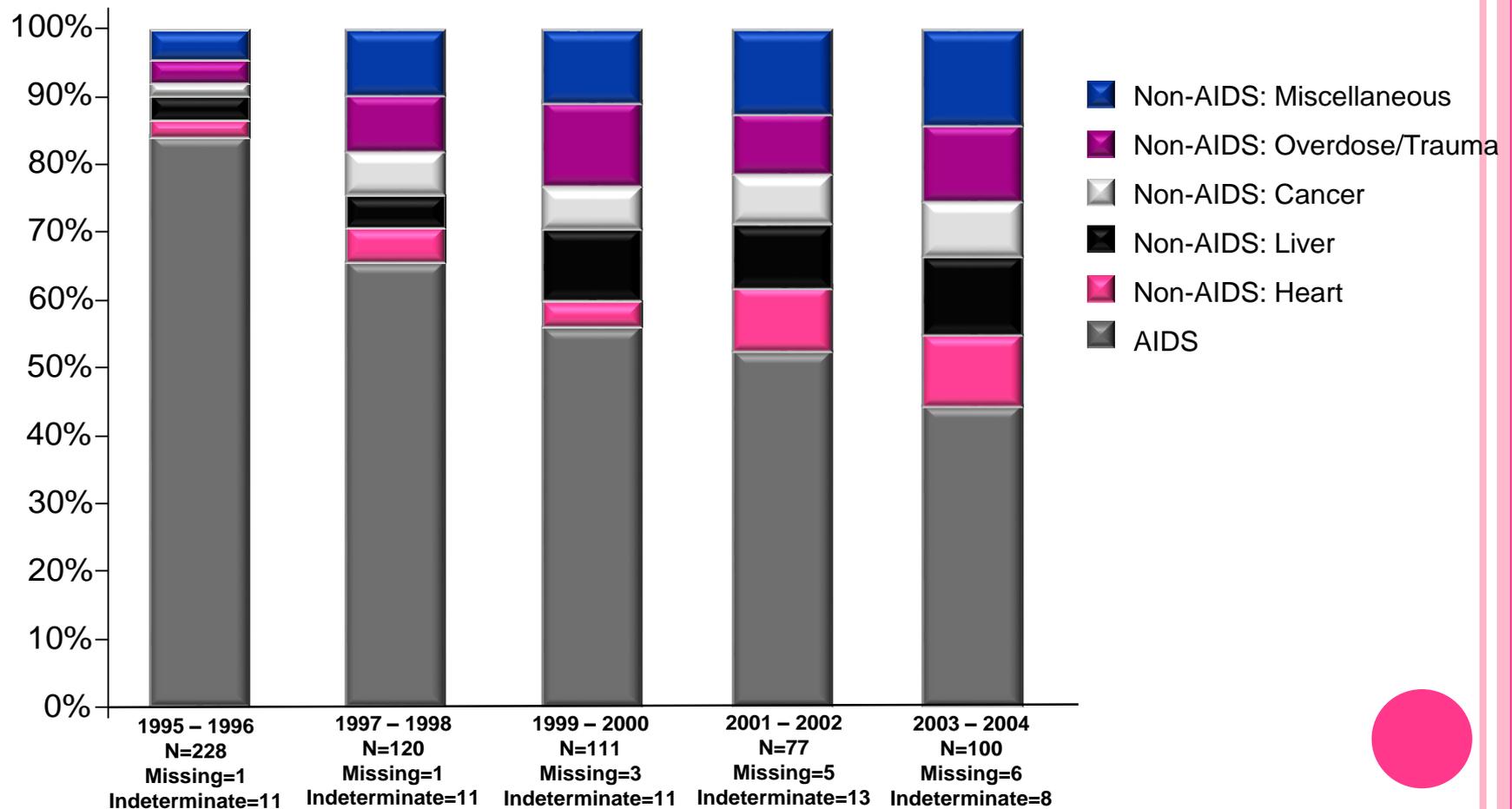


COMORBILIDADES: ¿Qué sabemos?



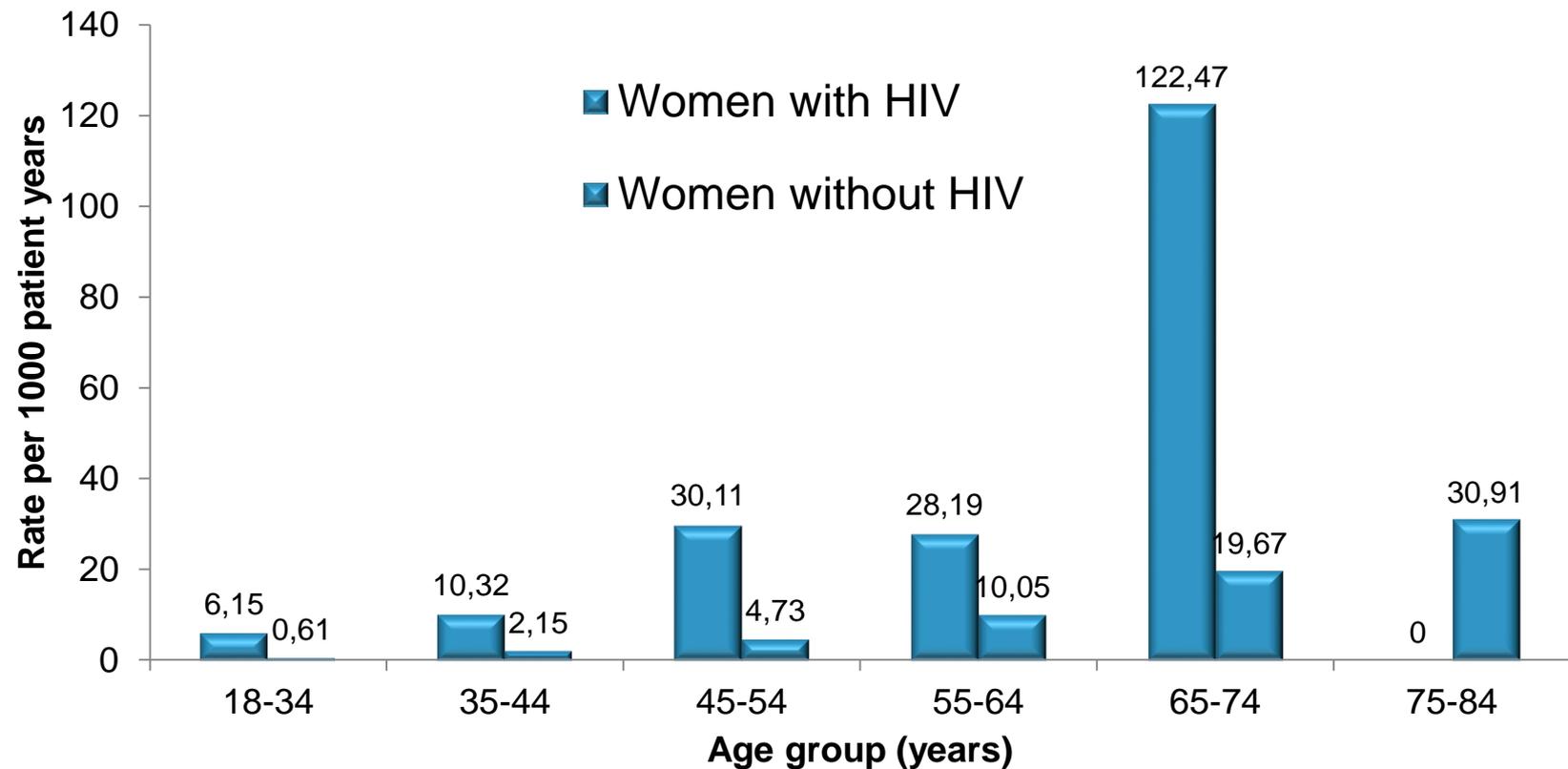
INCREMENTO EN LA MORTALIDAD NO SIDA EN MUJERES

Cause of death in 706 of 2792 HIV-infected patients from the Women's Interagency HIV Study (a representative US cohort) who died during the period 1995-2004



Adapted from French AL, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;51;399-406.

MAYOR RIESGO DE IAM EN MUJERES CON VIH



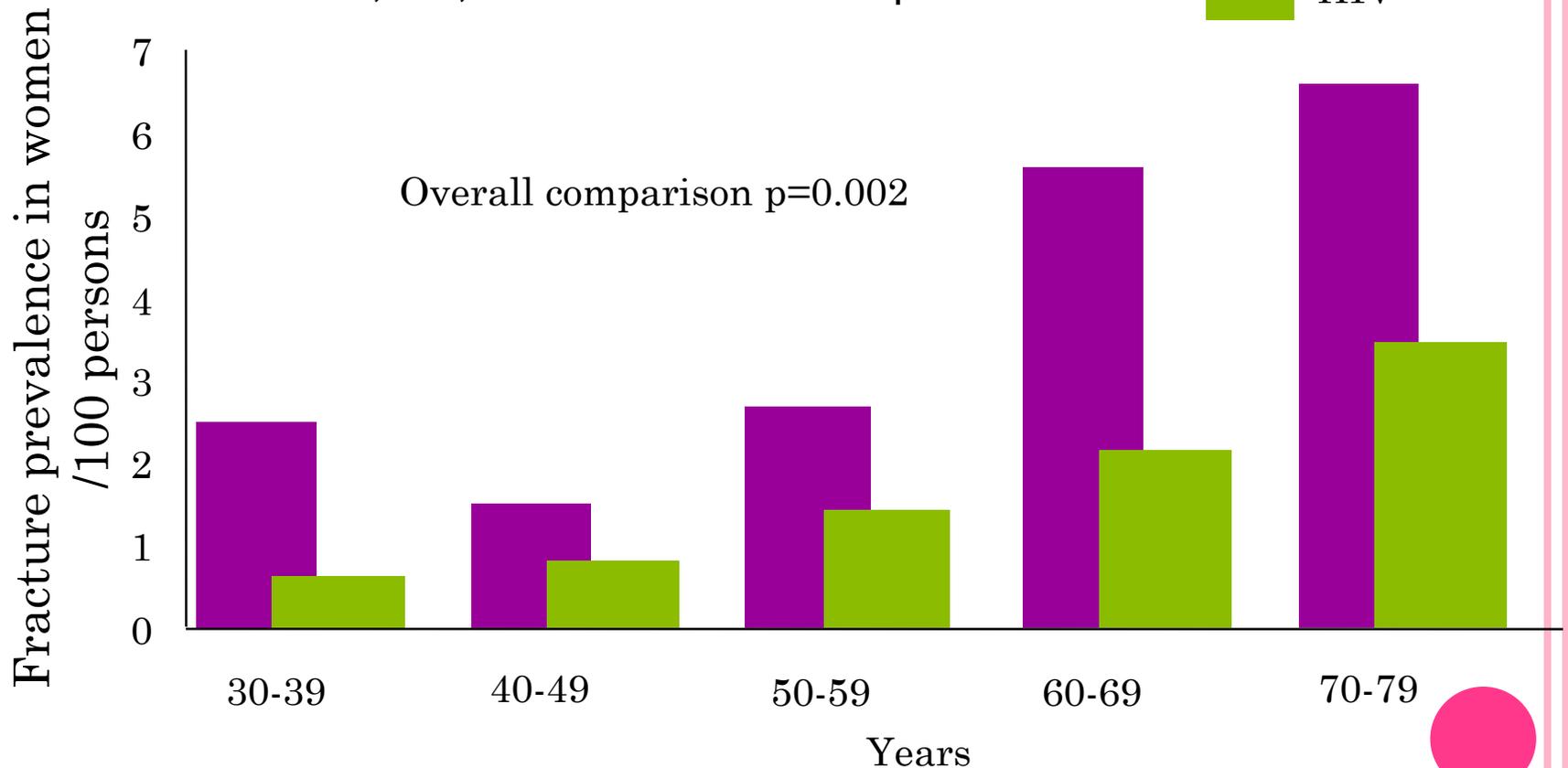
Large data registry with 3,851 HIV and 1,044,589 non-HIV patients.

RIESGO ELEVADO DE FRACTURAS EN MUJERES

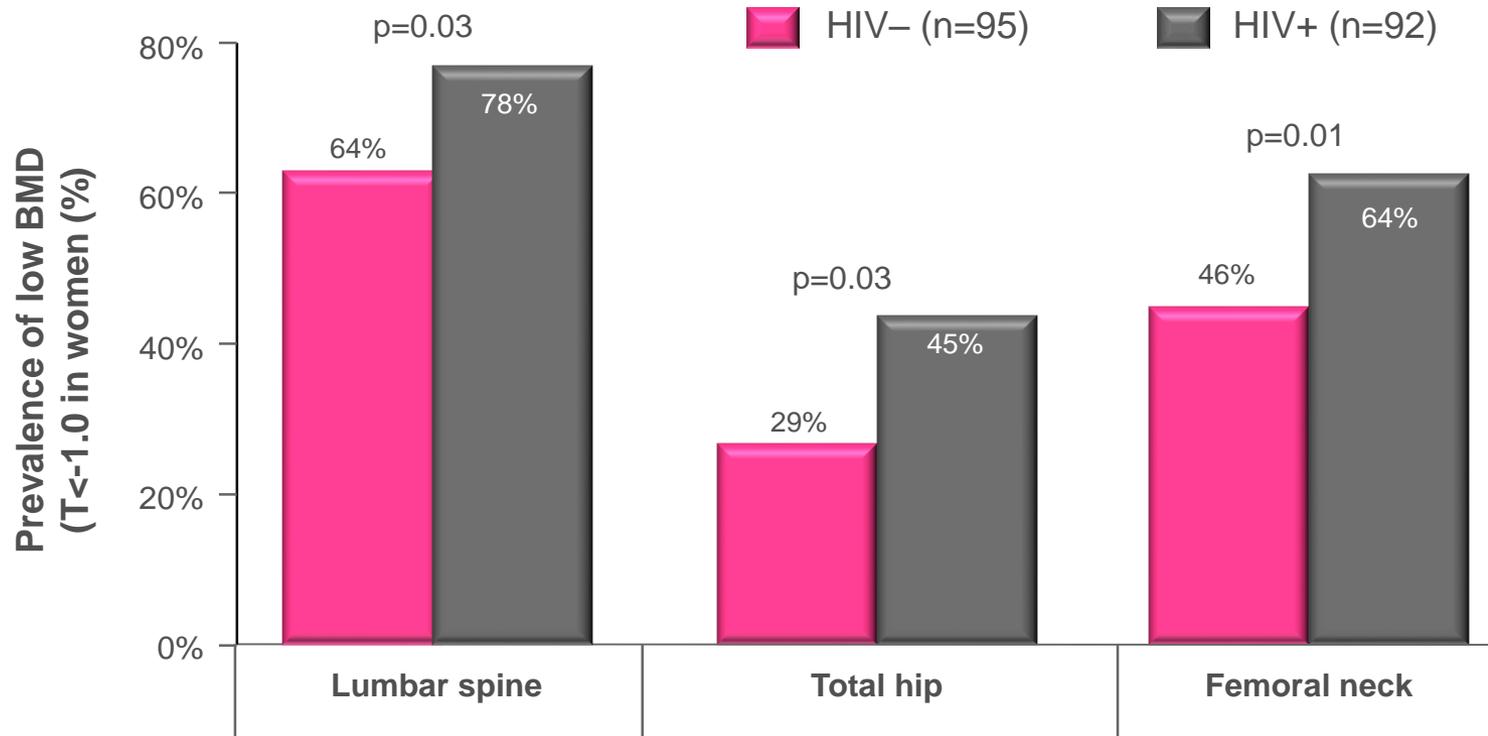
Healthcare registry study:

8,525 HIV-infected patients

2,208,792 non HIV-infected patients



RIESGO AUMENTADO DE BAJA DMO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON VIH

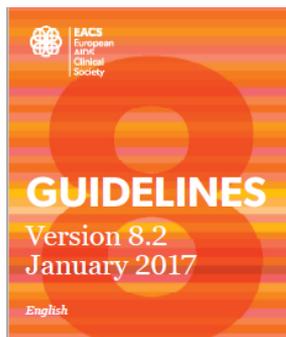


- Postmenopausal women with HIV (vs without HIV) had lower BMD, higher prevalence of low BMD, and higher levels of bone turnover markers
- These factors are associated with increased risk for bone fracture

*Women >40 years and postmenopausal, or >55 years regardless of FSH and estrogen.
BMD=bone mineral disease

NEOPLASIAS: DESPISTAJE

Problem	Persons	Procedure	Evidence of benefit	Screening interval	Additional comments
Anal cancer	MSM	Digital rectal exam ± anal cytology	Unknown; advocated by some experts	1-3 years	If anal cytology abnormal, anoscopy
Breast cancer	Women 50-70 years	Mammography	↓ Breast cancer mortality	1-3 years	
Cervical cancer	Sexually active women	Liquid based cervical cytology test	↓ Cervical cancer mortality	1-3 years	Target age group should include the 25 to 64 years at least. HPV testing may aid screening.
Colorectal cancer	Persons 50-75 years	Faecal occult blood test	↓ Colorectal cancer mortality	1-3 years	Flexible sigmoidoscopy at 55-years is an alternative
Hepatocellular carcinoma	Persons with cirrhosis & Persons with HBV irrespective of fibrosis stage	Ultrasound and alpha-foetoprotein	Earlier diagnosis allowing for improved ability for surgical eradication	Every 6 months	
Prostate cancer	Men > 50 years	Digital rectal exam ± prostate specific antigen (PSA)	Use of PSA is controversial	1-3 years	Pros: ↑ early diagnosis. Cons: overtreatment; ambiguity about size of ↓ cancer-related mortality



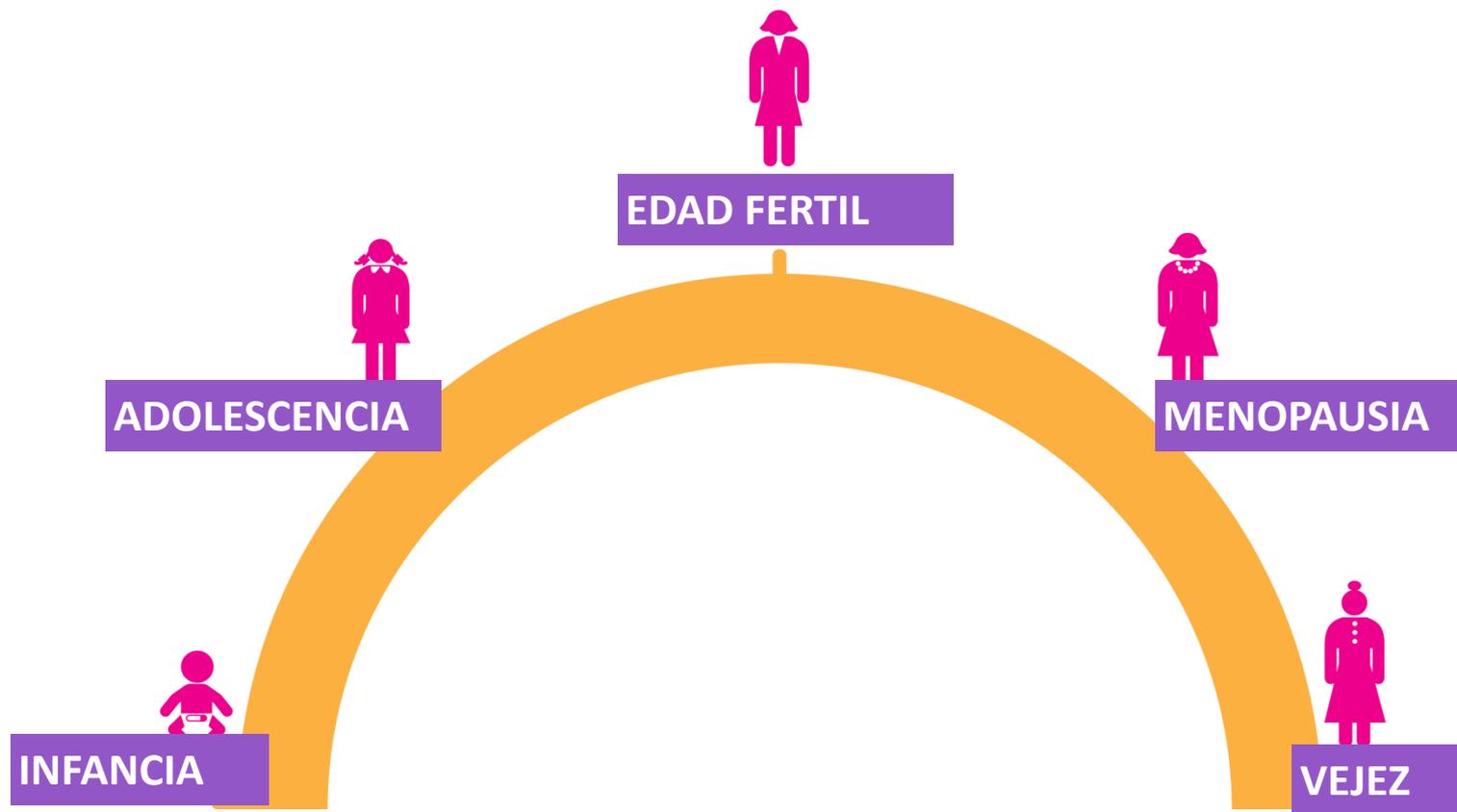
Eacs guidelines 2017

- i Screening recommendations derived from the general population. These screenings should preferably be done as part of national general population-screening programmes. Although non-Hodgkin's lymphoma has a higher incidence in HIV-positive persons than in the general population, it is currently unknown whether it can be screened. Careful examination of skin should be performed regularly to detect cancers such as Kaposi's sarcoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma.

conclusiones



LA TRAVESÍA VITAL DE LA MUJER QUE VIVE CON VIH

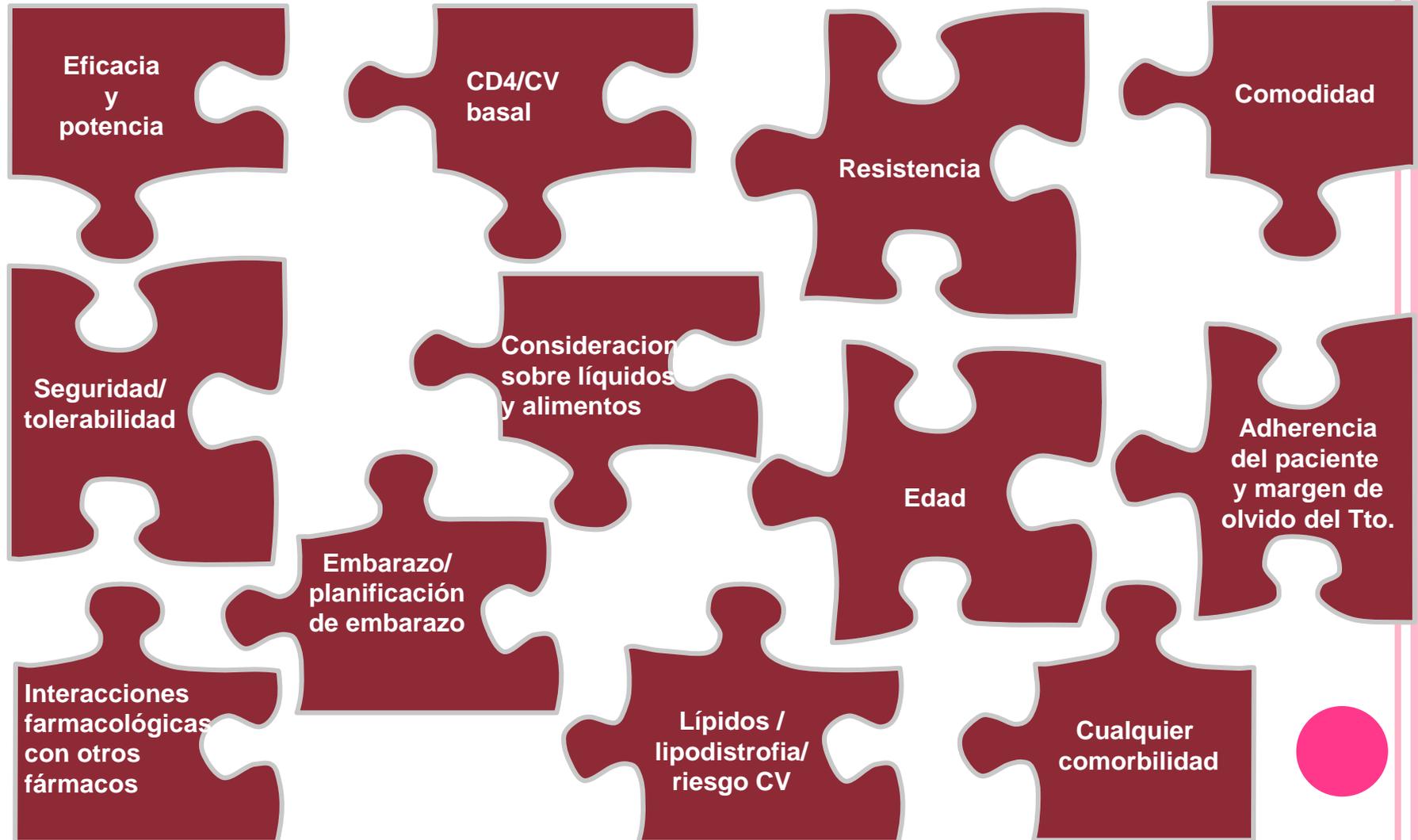


- **VIH afecta a la mujer en cada una de las etapas de su vida**
- **Ser mujer con VIH supone desafíos específicos, diferentes a los de los hombres**
- **Cada vez disponemos de más datos, pero existen aún muchas lagunas para entender la base biológica y las consecuencias clínicas de estas diferencias**

MUJERES - INFECTADAS Y AFECTADAS

- Las mujeres se enfrentan con varias barreras a la prevención, las pruebas y la orientación en materia del VIH, incluyendo:
 - Vergüenza, miedo al rechazo y el estigma,
 - La objeción de la pareja a la pruebas
 - Falta de acceso a los recursos financieros, tiempo y transporte
 - Falta de acceso a información o servicios de salud fidedignos
 - Hasta hace poco, se excluía a las mujeres de la mayor parte de los ensayos clínicos de tratamiento antirretrovírico (ARV) y otros medicamentos, y se han financiado más investigaciones con hombres.
 - La desigualdad en el acceso de las mujeres a la atención médica, la orientación y la información significa que tienen menos probabilidades que los hombres de recibir el pronóstico y tratamiento precoz y exacto de la infección por el VIH.
- 

FACTORES PRINCIPALES A VALORAR



EN CUANTO AL TRATAMIENTO

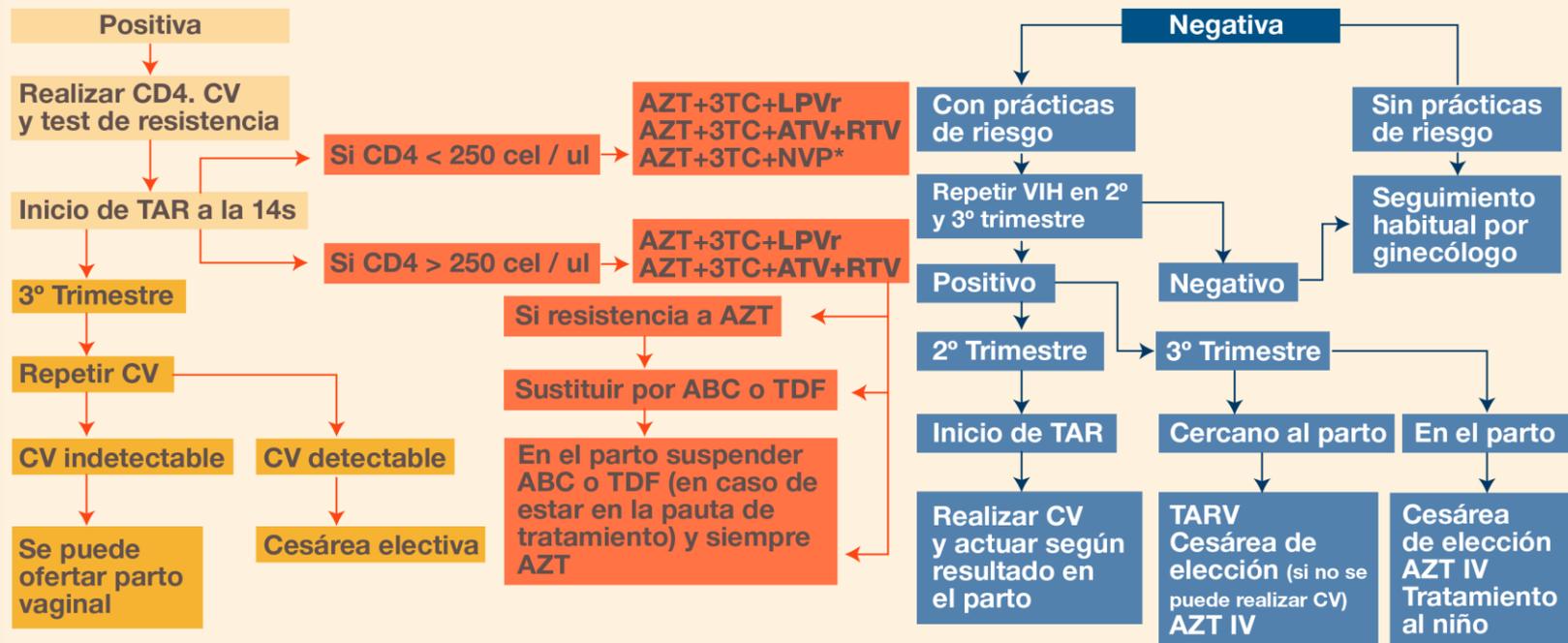
- ★ Generalmente las mujeres están infra-representadas en los ensayos clínicos
- ★ Muchos ensayos clínicos no tienen potencia suficiente para detectar diferencias de sexo
- ★ Hay resultados conflictivos que comparan las respuestas virológicas, inmunológicas y clínicas al TAR en hombres y mujeres, aún así, las pautas para inicio y cambio de TAR se aplican de la misma manera a hombres y mujeres
- ★ Se conoce poco sobre la forma en que el sexo afecta a complicaciones tales como la lipoatrofia y la densidad ósea y si esos cambios se deben a los tratamientos o a la enfermedad



MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA MUJER EMBARAZADA CON INFECCIÓN DE VIH

Algoritmo en mujer con deseo de embarazo³⁰

Mujer con deseo de Embarazo



Adaptado de: Panel de expertas y expertos del Plan nacional de SIDA y de GESIDA⁸

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

Por tanto, es imprescindible que tanto las mujeres embarazadas como aquellas que planifiquen un embarazo, conozcan su posible condición de infectadas por el VIH. Es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH. Este primer paso es básico para poder disminuir la transmisión vertical (TV).

Cualquier profesional de la salud que atienda a una mujer que planifique quedarse embarazada debe explicarle la trascendencia del conocimiento de su seroestado frente al VIH y ofrecerle la realización de la prueba antes de la concepción. La serología frente al VIH se debe indicar en la primera visita, tras ofrecerle una información adecuada al respecto, y ha de realizarse lo antes posible. Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas.



**DOCUMENTO DE CONSENSO PARA EL
SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH
EN RELACION CON LA REPRODUCCIÓN,
EMBARAZO, PARTO Y PROFILAXIS DE LA
TRANSMISION VERTICAL DEL NIÑO EXPUESTO**

Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

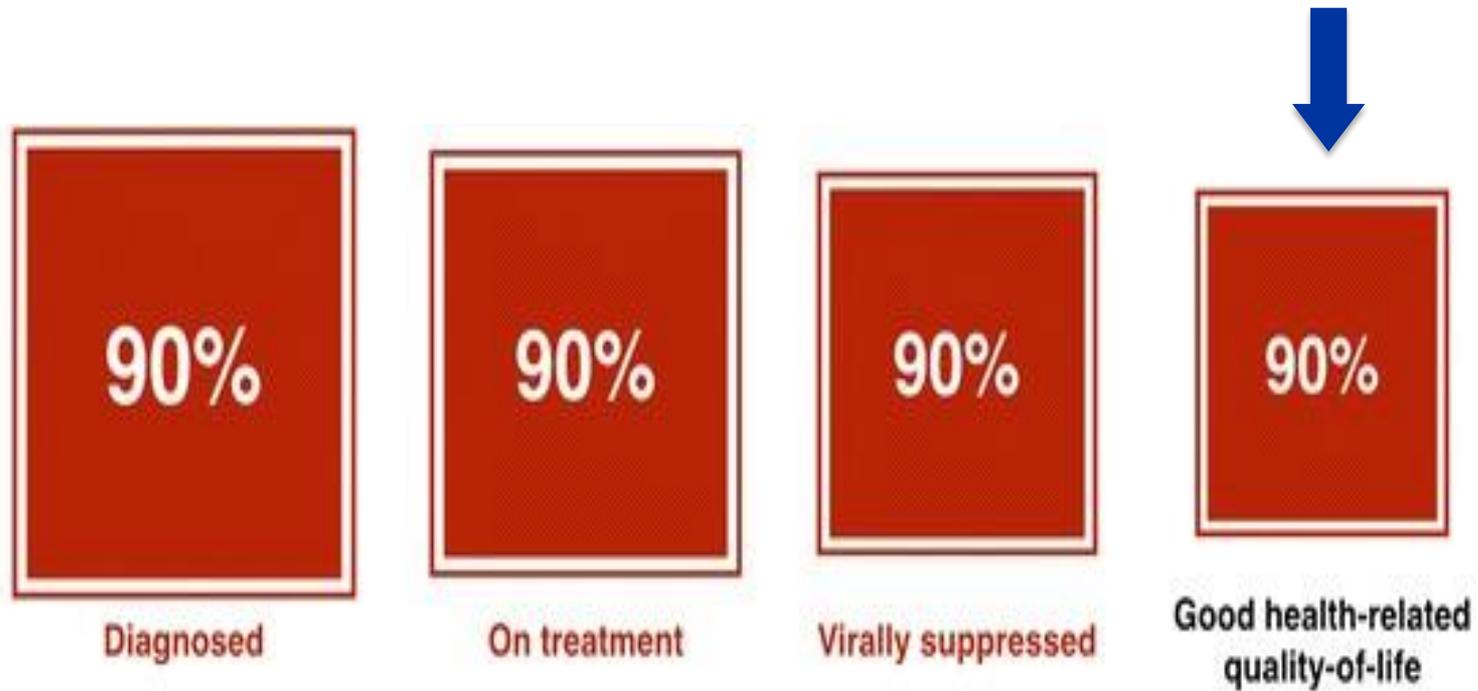
(Publicación: Marzo 2013)



**Documento de consenso de la Secretaría del Plan
Nacional sobre el Sida y Grupo de Estudio de Sida,
sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres
con infección por el VIH
Marzo de 2013**



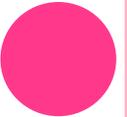
Adding a new indicator for treatment success

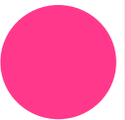


*Adapted from: UNAIDS. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Available at http://unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. Accessed on 25 April 2016 *From Lazarus J et al, BMC Medicine 2016; 14:*

“Penicillin cures, but wine makes people happy”









gracias

Do not regret growing older.
It is a privilege denied to many.

Author Unknown

