

TRABAJO FIN DE GRADO

MUJERES CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE
INFECCIÓN VIH EN UN AREA SANITARIA DE
ZARAGOZA,
PERFIL Y DIFERENCIAS MAS IMPORTANTES
CON LA POBLACIÓN MASCULINA DURANTE EL
PERIODO 2008-2015.

PROFILE AND MOST IMPORTANT DIFFERENCES
WITH THE MALE POPULATION IN HIV NAÏVE
WOMEN DURING THE PERIOD 2008-2015 IN A
SANITARY AREA OF ZARAGOZA

Autor:
VIOLETA SAMPERIZ RUBIO

Director:
Isabel Sanjoaquin Conde

*Facultad de Medicina. Universidad de
Zaragoza
2017*

Agradecimientos:

La realización de este proyecto no habría sido posible sin la ayuda de la unidad de enfermedades infecciosas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Gracias al cual he podido tener acceso a todos los datos y herramientas necesarias para llevar a cabo este trabajo.

De forma personal, agradecer especialmente a la Dra. Sanjoaquín por la supervisión y tutorización de dicho estudio, así como por sus consejos y sugerencias. También al Dr. García Tello por su disponibilidad y por la ayuda prestada en la realización del análisis estadístico.

ÍNDICE

1. RESUMEN EN CASTELLANO	5
2. RESUMEN EN INGLÉS	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. JUSTIFICACIÓN.....	12
5. MATERIAL Y METODOS	13
6. RESULTADOS	15
7. DISCUSIÓN.....	26
8. CONCLUSIONES	31
9. BIBLIOGRAFIA	32

1. RESUMEN EN CASTELLANO

Objetivos: Conocer en nuestra área Sanitaria las características de las mujeres que se infectan por VIH e identificar los grupos de población femenina más vulnerables a la infección, para optimizar recursos dirigidos a prevención y diagnóstico precoz.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo en el Área Sanitaria III de Zaragoza cuyo Hospital de Referencia es el Clínico Universitario Lozano Blesa. Se revisaron todos los nuevos diagnósticos de infección VIH desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2015, incluyendo en el estudio los que iniciaron tratamiento antirretroviral. Se estudiaron las características de la población femenina y se analizaron las principales diferencias con la población masculina. Se aplicó una estadística descriptiva (distribución de frecuencias para las variables recogidas) y se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad acumulada de interrupción del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron un total de 138 pacientes. Analizando el perfil de las mujeres (72/138), tenían una media de edad de 33,19 años y el 80% era de nacionalidad extranjera. En el 60% el diagnóstico se hizo con retraso, asociando la mayor parte de las veces una enfermedad relacionada con el VIH. La demora en el inicio de la TAR fue de 8,47 meses. El 70% modificó el tratamiento en el 50% de los casos, el cambio fue motivado por algún tipo de toxicidad.

Discusión: En las mujeres de nuestro Área, en especial las inmigrantes, la infección VIH está infra diagnosticada, en esta población el VIH se detecta de forma casual y tardía; la gestación solo aflora el 20% de todos los casos. Estos datos justifican la necesidad de fomentar cribados en población vulnerable implicando a Trabajadores Sociales, ONGs, Atención Primaria, y Autoridades Sanitarias.

El perfil epidemiológico de la mujer en nuestra área sigue un patrón similar a los otros registros nacionales e internacionales. En general las mujeres son más propensas al abandono de la terapia y presentan con más frecuencia reacciones adversas a los medicamentos.

Palabras clave: VIH, naive, Mujer, Terapia antirretroviral.

1. RESUMEN EN INGLÉS

Aim: To analyze the characteristics of HIV naïve women in our Health Area; to know and identify the feminine groups most vulnerable to infection, in order to optimize resources for prevention and early diagnosis.

Methods: Retrospective observational study. All HIV infected patients who started an antiretroviral therapy in Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, reference of Area III in Zaragoza, were included. The patients were examined during the period between January 1st, 2008; and December 31st, 2015. Descriptive statistics were obtained using frequency tables. To study the cumulative probability of interrupting the treatment, Kaplan-Meier method was used.

Results: A total of 138 patients were included. Analyzing women profile (72/138), owned a medium average age of 33,19 years and the 80% percent of the total group were foreign. In the 60% of the cases the diagnosis was delayed, associating it most of the times with an HIV related illness. The delay in starting the treatment was of 8,47 months. 70% of the patients modified the treatment, and in the 50% of them the change was motivated by toxicity.

Discussion: In women of our area, especially the immigrants, the infection is underdiagnosed. In this population, HIV is found in a casual and belated way. Pregnancy only makes the illness emerge in the 20% of the cases. These data justify the need to encourage screening in vulnerable populations involving Social Workers, NGOs, Primary Care, and Health Authorities.

The epidemiological profile of women in our area follows a similar pattern than that of other national and international registries. In general, women are more likely to be withdrawn from therapy and develop, more frequently, adverse drug reactions.

Key words: HIV, naïve, women, Antiretroviral therapy.

2. INTRODUCCIÓN

Historia del Virus de la Inmunodeficiencia humana.

La historia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se inicia en la década de los 80, cuando infecciones oportunistas hasta ese momento infrecuentes, comienzan a aflorar. En junio de 1981 se diagnostican en Estados Unidos los primeros casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente llamado *carinii*)¹, al mes siguiente se registraron varios casos de sarcoma de Kaposi². Todos los afectados compartían un severo deterioro de la inmunidad celular, con niveles inadecuadamente bajos de Linfocitos CD4. En 1982, esta nueva enfermedad de elevada mortalidad, fue bautizada oficialmente como Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La mayoría de los primeros enfermos eran hombres homosexuales, identificando erróneamente a este colectivo como el único vulnerable. Pronto se sumaron otras poblaciones como la de los inmigrantes haitianos, los usuarios de drogas injectables y los receptores de transfusiones sanguíneas; en poco tiempo esta enfermedad se convierte en una pandemia universal que sigue activa³.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus que se integra en el ADN de los Linfocitos T CD4 perpetuando su existencia a la vez que destruye paulatinamente la inmunidad celular del individuo infectado.

En 1984, el aislamiento del virus VIH, y la identificación de las enzimas implicadas en su ciclo de replicación, permitió dar los primeros pasos en la investigación de moléculas capaces de bloquear la multiplicación viral.

El desarrollo de fármacos contra el virus VIH comienza en 1987⁴, con los Inhibidores de Trasncriptasa Inversa Análogos de Nucleósido (ITIAN). Estos antirretrovirales solos o en biterapia, conseguían beneficios, pero muy efímeros en el tiempo.

En 1996, surge la familia de los Inhibidores de la Proteasa (IP) y por primera vez se logran verdaderos cambios en la evolución de la infección VIH. A partir de esta fecha siguen apareciendo nuevas familias que se suman a las ya utilizadas. En 1997 nacen los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINN), en 2001 los Inhibidores de Fusión y en 2006 los primeros Inhibidores de Integrasa y los inhibidores de Receptores CCR5⁵. Hoy en día hay disponibles para su combinación 25 fármacos

distribuidos en 6 familias de Antirretrovirales (**ANEXO I**). La eficacia de los tratamientos actuales ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia del enfermo VIH y son casi superponibles a las de la población general. El buen control de la enfermedad exige, por otro lado, una correcta adherencia al tratamiento antirretroviral de forma indefinida⁶.

Los datos publicados por la OMS, aún con las mejoras de la supervivencia, reflejan que el VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial, que lleva cobradas más de 35 millones de vidas. En 2015, 1,1 millones de personas fallecieron a causa del VIH y se registraron 2,1 millones de nuevas infecciones.

A fecha actual hay 36,7 millones de personas que conviven con el VIH, de ellos 18,2 millones (46%) reciben terapia antirretroviral y se calcula que un 40% de las personas con VIH desconocen su estado serológico. Estas circunstancias favorecen que las nuevas infecciones y la mortalidad relacionada con la infección VIH siga siendo elevada⁷. Respecto a la prevención de la transmisión vertical, aproximadamente 8 de cada 10 embarazadas con VIH (1,1 millones de mujeres) recibieron los antirretrovirales.

Epidemiología de la infección VIH

A escala mundial la trasmisión VIH a través de relaciones heterosexuales aumenta exponencialmente en los países subdesarrollados⁸.

Europa en los últimos 5 años, registra el mayor número de personas infectadas desde el comienzo de la pandemia. El aumento de casos VIH se hace más notorio en la zona oriental del continente, dónde la tasa de infección se ha duplicado. La transmisión heterosexual y el uso de drogas intravenosas son los principales mecanismos de transmisión en Europa del Este, mientras que en el resto de la UE lo es el sexo entre hombres (HSH)⁹. La mitad de los infectados por VIH en la región europea, que abarca 53 países y casi 900 millones de personas, son diagnosticados tardíamente, y un 30% de los infectados no saben que lo están, ello multiplica los riesgos de mala salud, muerte y transmisión del virus. Hay que destacar la alta prevalencia de refugiados con

exclusión social que tienen un acceso limitado a la sanidad y en los que habitualmente el diagnóstico se hace con retraso.

En España entre 130.000 y 160.000 personas viven con VIH, de las que más del 20 % no está diagnosticada. Según datos del Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH (SINIVIH)¹⁰, en 2016 se han notificado 3.428 nuevos diagnósticos con una tasa de 9,44 por 100.000 habitantes, cifra muy superior a la media de los países de la UE y de Europa Occidental.

En nuestro país los hombres suponen el 85,9 % de los nuevos diagnósticos y la transmisión sexual es responsable del 79% de las infecciones. Al igual que en los países de la UE, predomina la transmisión entre HSH¹¹. La mayoría de los nuevos diagnósticos se encuentran en la franja de 30 a 39 años, el 11 % tiene entre 15 y 24 años y el 14,4 %, 50 años o más. Las relaciones sexuales no protegidas entre hombres, alcanzan el 53,6% de los nuevos diagnósticos, mientras que las relaciones heterosexuales no protegidas representan el 26% del total.

Un 46,5 % de los nuevos diagnósticos en 2015 se realizaron de forma tardía y el grupo que presenta mayor proporción es el de hombres heterosexuales (63,1 %). El retraso en la detección del virus aumenta con la edad llegando a un 63,2% en los mayores de 50 años¹².

Entre los nuevos diagnósticos desciende el porcentaje en inmigrantes que pasan del 40 % en 2009 al 30,3 % en 2015. Las regiones de procedencia más voluminosas siguen siendo Latinoamérica y África Subsahariana.

La cifra de linfocitos CD4 es un indicador del estado inmunológico. Se utiliza para estudiar la infección, evaluar el riesgo de comorbilidad y el riesgo de infecciones oportunistas, una cifra de CD4 al diagnóstico <350/mm³ implica un diagnóstico tardío, si las cifras de CD4 son < de 200/mm³ es un diagnóstico tardío con enfermedad avanzada. (ANEXO III)

Infección VIH en mujeres:

Un 51% de la población mundial que vive con VIH es mujer ³. La mayor parte de los nuevos diagnósticos entre mujeres se atribuyen a una relación heterosexual. De los

nuevos diagnósticos de VIH en mujeres en 2014 el 62% eran afroamericanas, 18% caucásicas y 16% latinas¹³

El 15% de las mujeres que viven con el VIH tienen entre 15 y 24 años de edad, de las cuales el 80% vive en el África subsahariana (ONUSIDA, 2014). Las mujeres jóvenes africanas de 15 a 24 años tienen tres veces más probabilidades de estar infectadas por el VIH que sus pares masculinos y este grupo de edad representa el 31% de todas las infecciones en África¹⁴.

Las mujeres en edad fértil continúan abarcando a la mayoría de las mujeres que viven con el VIH, sin embargo, un 30% de las mujeres con VIH tiene 50 años y este porcentaje aumenta cada año.

A pesar de los datos reflejados, las mujeres están muy poco representadas en los ensayos Clínicos. Solo un 19.2% de los estudios incluyen población femenina¹⁵. La cantidad de investigaciones publicadas acerca de mujeres que viven con VIH continúa siendo limitada, y son escasos los ensayos clínicos que buscan la participación de población femenina. La mayor parte de la investigación relacionada con la curación o con nuevas terapias tienen lugar en países desarrollados, donde la epidemia de VIH es predominantemente masculina. En Estados Unidos y Unión Europea una cuarta parte de las personas con VIH son mujeres.

La vulnerabilidad de las mujeres a la infección VIH se atribuye principalmente a factores fisiológicos y biológicos. Durante una relación heterosexual desprotegida la mujer tiene entre 2 y 4 veces más riesgo de infección.¹⁶

Diversos factores predisponen a la infección VIH:

- Las mujeres tienen un área de mucosa más amplia y más frágil a sangrados o desgarros.
- En la eyaculación se libera mayor carga viral que en las secreciones vaginales.
- Los fluidos permanecen durante más tiempo en la mucosa vaginal.¹⁷
- La inmadurez del cérvix en las mujeres jóvenes o la atrofia del mismo en las postmenopáusicas las hace más propensas a la infección.
- El embarazo duplica la probabilidad de trasmisión.
- La infección concomitante del virus herpes simple 2¹⁸ o del virus del papiloma humano (a los que las mujeres son más proclives) es una puerta de entrada para el VIH.

La debilidad de la mujer ante la infección VIH es más patente en países en los que la desigualdad de género está más presente, ya que la discriminación y la pobreza obliga a las mujeres a enfrentarse a situaciones como abuso sexual, violencia, prostitución o como se denomina en Sudáfrica (sexo transaccional).

La progresión viral y la distribución corporal del virus no es uniforme dependiendo de determinantes genéticos, fisiológicos y anatómicos. Las variaciones anatomo-fisiológicas hacen que las mujeres sufran menos síntomas en la infección primaria, favoreciendo con ello el retraso del diagnóstico¹⁹. Muchas de ellas son diagnosticadas en los controles rutinarios de embarazo o ya en el contexto de una enfermedad oportunista.

La diferencia entre géneros también se presenta en la respuesta a la terapia antirretroviral que varía según la farmacocinética, farmacodinamia o biodisponibilidad²⁰. El metabolismo de los fármacos se altera según la distribución corporal y la absorción intestinal²¹. Al igual que el peso y el volumen plasmático, el flujo sanguíneo de los órganos es diferente en las mujeres y el área bajo la curva (AUC) se modifica en los TAR. Los datos de seguridad y toxicidad de los antirretrovirales estudiados en los varones se han extrapolado a las mujeres, sin embargo, se hace necesaria la monitorización de las toxicidades en la mujer porque sufren más efectos secundarios asociados a la medicación que implican una menor adherencia terapéutica⁶. Entre las reacciones adversas relatadas se incluye: mayores síntomas depresivos, un riesgo significativamente más elevado de acidosis láctica²² y mayor toxicidad hepática²³. La necesidad de incluir a las mujeres en los ensayos clínicos es primordial para establecer un perfil de seguridad adecuado no solo en las mujeres en general, también en embarazadas, durante la lactancia o la menopausia.

Es preciso promover mejores enfoques para la prevención y tratamiento del VIH en las mujeres. Para entender los factores biológicos, sociales y estructurales que aumentan su vulnerabilidad hay que fomentar estudios que tengan en cuenta los diferentes estados biológicos (pubertad, edad fértil y menopausia), social y estructural.

3. JUSTIFICACIÓN

El objetivo del trabajo es analizar el perfil epidemiológico de las mujeres diagnosticadas de VIH durante el período 2008-2016 en el área III de Zaragoza que tiene como referencia el Hospital Clínico Lozano Blesa.

Los estudios sobre poblaciones centinela ayudan a identificar grupos con mayor riesgo de adquisición de la infección y ayudan a detectar las características de las personas con más alto riesgo.

Conocer las características y peculiaridades de la población VIH femenina de nuestra área, contribuirá a identificar los problemas más importantes que se deben resolver y puede facilitar la elección de mejores estrategias de prevención y tratamiento.

4. MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional y retrospectivo de perfil sociodemográfico y clínico. Se recogen todos los nuevos diagnósticos de infección VIH en el Área Sanitaria III de Zaragoza, desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2015. Se incluyen para el estudio todos los nuevos diagnósticos que durante ese período de tiempo comenzaron tratamiento antirretroviral con dispensación en la Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se analiza de forma individual las características el grupo de población femenina comparadas con la población masculina.

El Área III (ANEXO II) atiende a una población de 293.892 habitantes e incluye el centro Penitenciario de Daroca que alberga 500 presos varones. El Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa es el Referente para este Área Sanitaria.

La totalidad de los nuevos casos VIH se contrastaron con los notificados por el Departamento de Vigilancia epidemiológica de Aragón que, desde 2008, participa en el Sistema de Información y registro de Nuevas Infecciones VIH a nivel nacional (SINIVIH).

Se realizó la revisión de las historias clínicas y se recogieron las siguientes variables:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo, fecha de nacimiento, país de origen, prevalencia de VIH en país de origen, estado civil, situación laboral, prácticas de riesgo, nivel de estudios.
- Consumo de tóxicos: tabaco, alcohol, drogas.
- Variables relacionadas con la infección VIH: fecha de diagnóstico, motivo de dicha solicitud, contactos sanitarios previos al diagnóstico, mecanismo de transmisión, linfocitos CD4, porcentaje de CD4, linfocitos CD8, porcentaje de CD8, cociente CD4/CD8, carga viral plasmática VIH, tipo de VIH (1 o 2), HLA-B57, estudio de resistencias.
- Variables clínicas: comorbilidades, coinfección VHB, VHC, VHD, otras infecciones de transmisión sexual, enfermedades indicadoras o definitorias de SIDA, categoría VIH CDC.

- Variables de tratamiento antirretroviral: demora en el inicio de tratamiento desde el diagnóstico, fecha de inicio de TAR, combinación de TAR utilizada, fecha de cambio del TAR, nueva combinación utilizada y motivo de cambio.

Se define como pérdidas: aquellos pacientes que, siendo diagnosticados, no acudieron nunca a Consultas ni recibieron medicación en la comunidad de Aragón.

Se define como abandono de seguimiento: aquellos pacientes que, tras el inicio de tratamiento, no acuden a las visitas en un periodo superior a 6 meses.

Las diferentes combinaciones se clasificaron en: regímenes basados únicamente en ITIAN, regímenes basados en ITINN, regímenes basados en IP, y regímenes basados enINI.

Análisis estadístico descriptivo de las características de la población estudiada mediante tablas de frecuencia. Todos los datos fueron recogidos mediante el programa SPSS v 21.0. En un primer estudio se analiza el grupo de mujeres, posteriormente, se comparó este grupo con el resto de la muestra. Previo al análisis de los grupos se confirmó que seguían la normalidad. Los grupos se compararon mediante Chi Cuadrado, cuando las variables eran cualitativas y T de Student para aquellas variables cuantitativas.

5. RESULTADOS

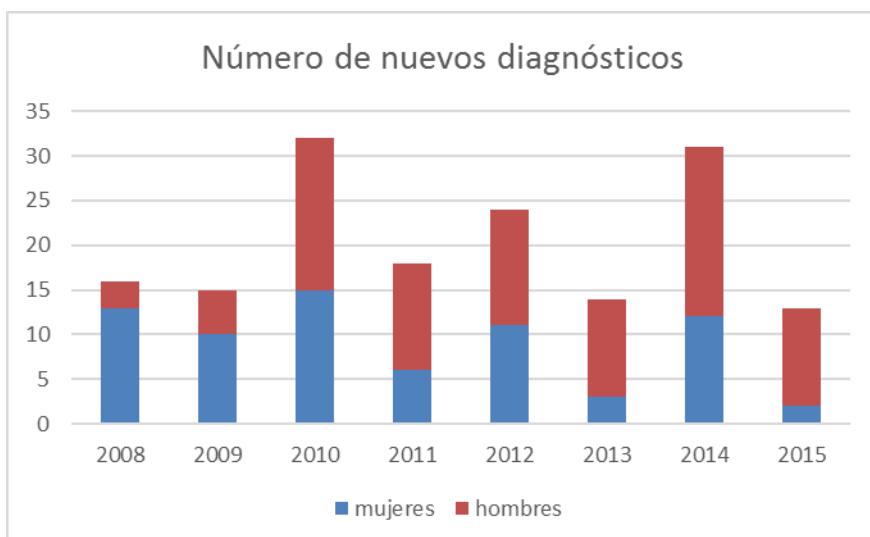
Desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2015 se han recogido para el estudio 138 pacientes con nuevo diagnóstico de VIH.

- **Sexo y edad.**

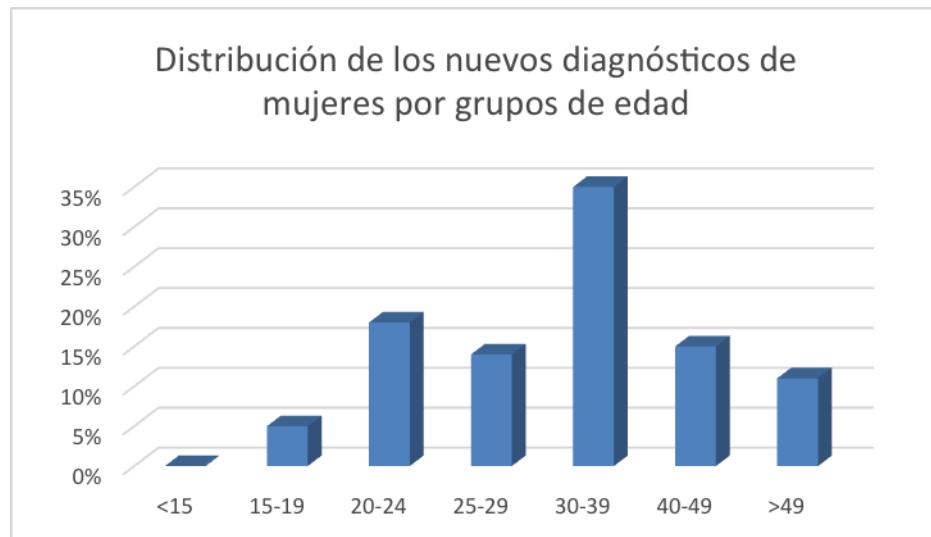
A lo largo de este periodo de 8 años se diagnosticaron un total de 138 pacientes naïve en el área III de Zaragoza. Los nuevos diagnósticos en cuanto al sexo se han distribuido de la siguiente forma: en un 56% del total correspondieron a hombres y un 44% a mujeres.



Analizamos la proporción de hombres y mujeres en el transcurso del estudio, observando una inversión en las frecuencias obtenidas. En los primeros años el porcentaje de mujeres supera al de hombres a diferencia de los últimos años.

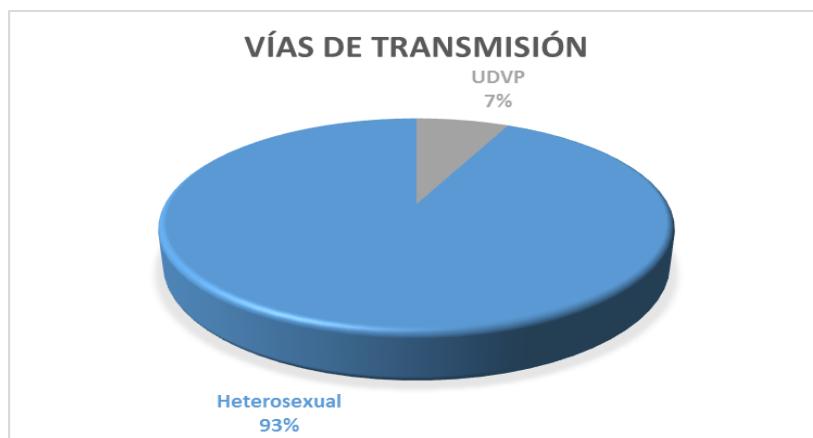


Centrándonos en las mujeres las clasificamos según la edad al diagnóstico, obteniendo que la mediana fue de 31 años. Realizamos la división en grupos de edad siguiendo el modelo de distribución más usado en estudios epidemiológicos hallando, que la mayoría de los nuevos diagnósticos se encontraba en el grupo de edad de 30-39 años alcanzando el 35% del total, seguido por el grupo de entre 20 y 24 con un 18% del total. Finalmente, solo el 11% de las diagnosticadas está en el grupo de más de 49 años.



- Vía de transmisión en las mujeres

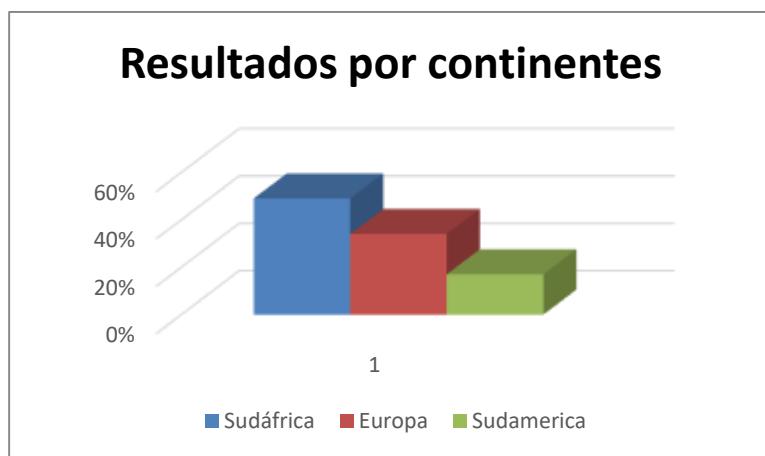
El modo de transmisión VIH más predominante en mujeres fue la vía heterosexual en el 92% de los casos. Le sigue el consumo de drogas vía parenteral, con un 7% de los diagnósticos. No hay registros de transmisión homosexual ni materno-infantil.



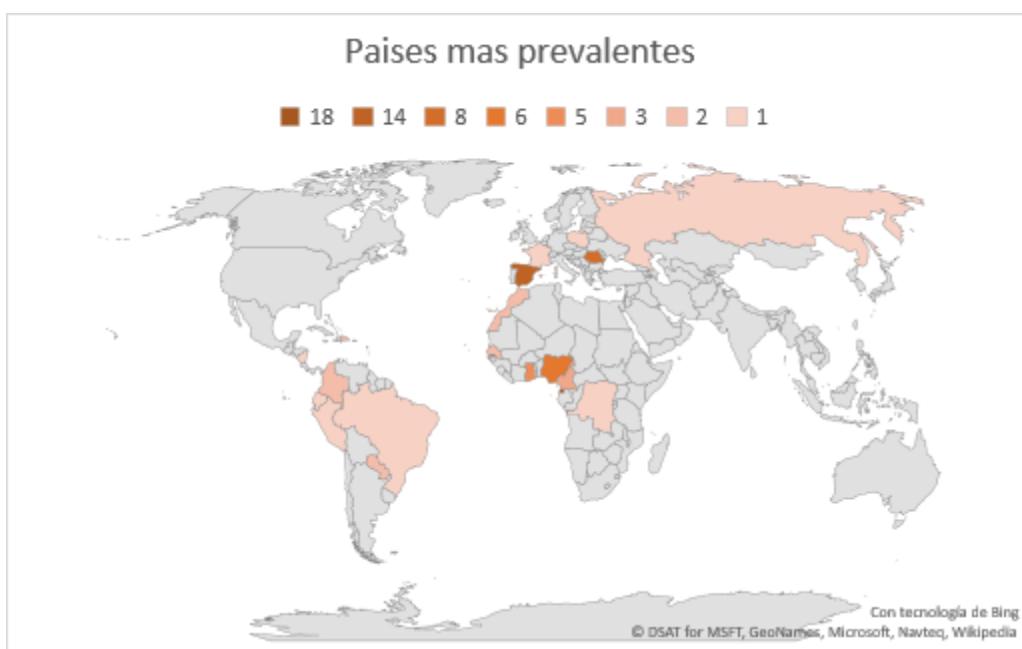
- País de procedencia de las mujeres VIH

De la población estudiada el 81% de las nuevas diagnosticadas de VIH son extranjeras, solo un 19% de la muestra es de origen español. El 45,8% de los nuevos diagnósticos en adultos entre 15 y 49 años, fueron de procedentes de países con prevalencias de más de 1%.

Al analizar los casos distribuidos por el continente de origen, se encontró un mayor porcentaje de nuevos diagnósticos provenientes de África con un 49% del total, seguido por Europa con 34% y, finalmente, Sudamérica con 17%.



Respecto al país de origen, el que mayor tasa de nuevos diagnósticos registra es Guinea Ecuatorial con un 25% del total de las mujeres, seguido por Rumanía con 11% y Nigeria con 8%. Dentro de los países europeos además de Rumania con 11% del total, se registran casos procedentes de Polonia 1% y Rusia.



- **Ambiente socio-económico de las mujeres**

Al analizar el ámbito socio económico de las mujeres, destaca la alta proporción que vive en familia, el 83% del total. El 70% de las pacientes analizadas residen en un entorno urbano.

En relación al estado civil, un 62,5% del total afirmaron tener pareja estable encontrando que el 44% de las pacientes están casadas, 40% solteras, 11% divorciadas y 4,4% viudas.

Respecto a la situación laboral apenas un 50% (51,9%) confirmaban un empleo en el momento del diagnóstico.

- **Hábitos tóxicos en las mujeres**

En cuanto a los hábitos tóxicos, un 33% de las pacientes fumaban a diario, un 13,3% tenían consumo alcoholico de riesgo, un 10,3% consumían algún tipo de droga no parenteral y un 3,4% eran consumidoras habituales de drogas parenterales.

- **Motivo de consulta en las mujeres**

En el 32 % de las pacientes diagnosticadas el motivo principal de consulta fue la aparición de una **enfermedad relacionada** con el VIH. De estas, la mayoría fueron remitidas de otros Servicios (Ginecología, Hematología, Medicina Interna...) donde estaban siendo estudiadas por neoplasia intracervical, síndrome constitucional (astenia, pérdida de peso) o candidiasis oral.

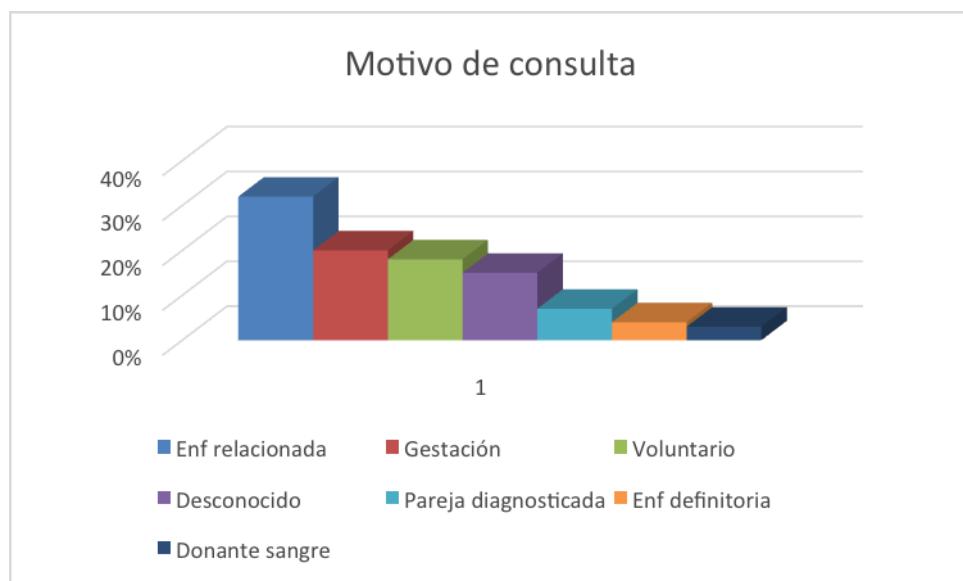
Otro 20% de los nuevos diagnósticos asociaban una enfermedad relacionada con VIH pero no fue este el motivo de consulta.

Como hallazgos analíticos más frecuentes se recogen alteraciones en el hemograma de la serie plaquetaria y linfocítica, gran parte presentaba también adenopatías generalizadas o herpes zoster.

Casi el 13% (9/72) tenían una enfermedad definitiva del SIDA al diagnóstico: El 22%, presentaba Salmonelosis de repetición, otro 22% había presentado algún tipo de infección por Citomegalovirus, otro 22% presentaba neumonía por Pneumocistis jiroveci en la placa inicial de tórax, un 10% asociaba un linfoma cerebral tipo B al diagnóstico y el 3% asociaban además infección por tuberculosis.

La gestación es motivo de diagnóstico en un 20% de nuestras mujeres, remitidas desde las consultas de Ginecología/obstetricia tras realizar el despistaje al diagnóstico del embarazo.

Solo el 18% sospechaban que podían haber sido infectadas y decidieron hacerse la serología.



Los centros de salud fueron el pilar principal en el diagnóstico, ya que en un 56,9% de los casos fue el médico de atención primaria el que remitió a la paciente al servicio de enfermedades infecciosas, seguido de consultas externas de otras especialidades médicas con un 22,2%, ingreso hospitalario 16,7% y por último desde el centro penitenciario (2,8%).

- **Diagnóstico tardío**

Comparamos los niveles de CD4 entre ambos sexos al diagnóstico obteniendo que el 44,2 % de los hombres presentaba una cifra menor de 350 CD4 a diferencia del 55,2% de las mujeres que se diagnosticaron con menos de 350 aunque estas diferencias no fueron significativas ($p=0.2$).

Observamos con más detalle algunos aspectos relevantes en cuanto al diagnóstico en las mujeres, como la carga viral plasmática (CVP) considerando indetectabilidad < 50 copias/ml y CVP elevadas >100.000 copias/mL. En nuestro estudio solo 30% de las pacientes estaba por encima de 100.000 copial/mL.

En el caso de las mujeres, el 50% de las registradas tenían CD4 por debajo de 350 células/ μ L (retraso del diagnóstico), de ellas el 37% no alcanzaban la cifra de 200 células/ μ L, (enfermedad avanzada). Solo en el 48 % del total, los CD4 se encontraban por encima de 500 células/ μ L.

- **Comorbilidades**

Casi un 28,8% del total de las pacientes incluidas en el estudio asoció alguna otra comorbilidad no relacionada con el VIH en el momento del diagnóstico.

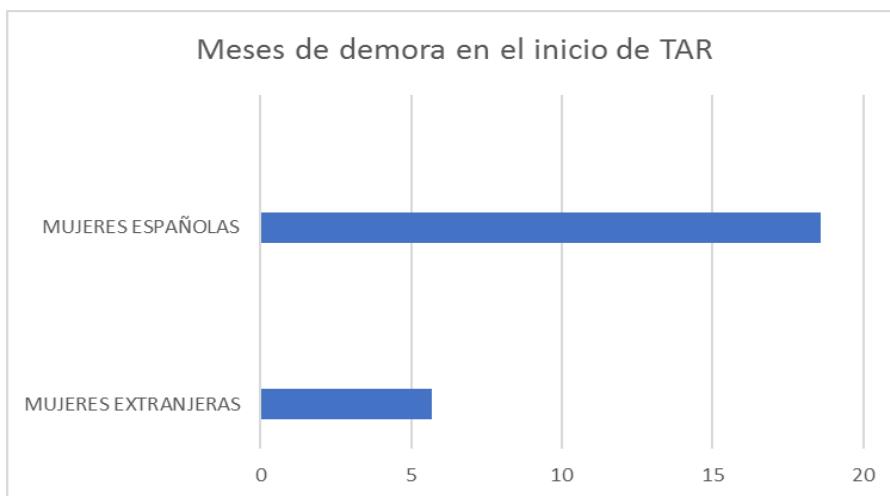
- El 33% asociaban una infección de transmisión sexual al diagnóstico siendo las más prevalentes lúes, 41.5% seguida por VPH 37,5%.
- El 16% había sido diagnosticadas de una neoplasia concomitante, la más frecuentemente registrada es la neoplasia intraepitelial de cérvix
- Algo más del 15% tenían infección del virus de la hepatitis B o C.
- El 8% asoció alguna patología psiquiátrica concomitante
- Respecto a los factores de riesgo cardiovasculares: Un 7% presentaron hipertensión arterial (HTA), un 3% dislipemia y únicamente un 1% asoció Diabetes mellitus (DM).

Al comparar hombres con mujeres, hasta un 56,1% de los hombres presentaba algún tipo de comorbilidad (HTA DM...) siendo en las mujeres un porcentaje inferior (28,8%). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas tras analizar dichos datos.

- **Tratamiento**

Al analizar el régimen terapéutico nos encontramos con varios obstáculos en el proceso. La demora en el inicio de la TAR es un hecho importante a examinar. Se contabilizaron los meses desde que se realizó el diagnóstico hasta que comenzó el tratamiento, la media en las mujeres fue de 8,47 meses (SD 16,03), sin embargo, en el caso de los hombres esta demora fue algo menor, 6,10 meses (SD 11,45) sin diferencias significativas ($p=0,36$).

Dividimos a las mujeres según el país de procedencia, concluyendo que el porcentaje de mujeres extranjeras que comienzan la TAR lo hacen con 5,7 meses de demora ($SD=11,49$) sin embargo las españolas inician el tratamiento con 18,58 meses de demora ($SD=25,029$) con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,14$).



El 41,7% de las españolas tenían menos de 350 CD4 al diagnóstico, a diferencia del 60% de las extranjeras sin diferencias significativas ($p=0,33$).

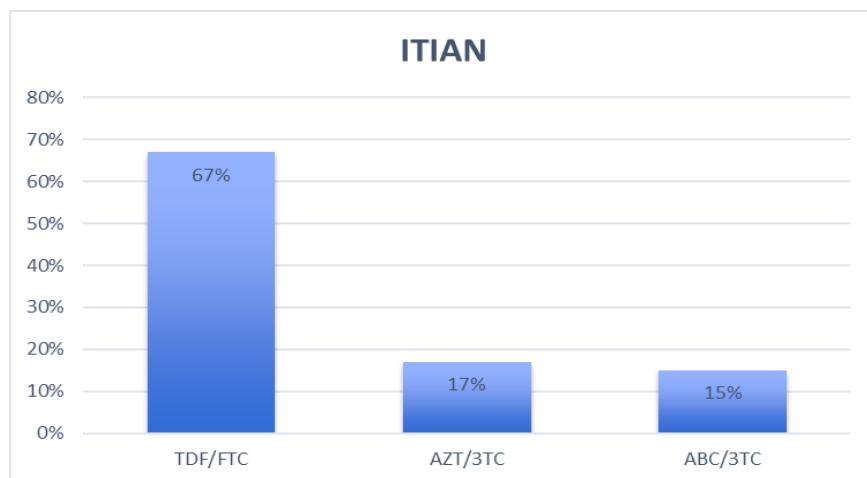
En el caso de las gestantes, la media de meses desde el diagnóstico al comienzo del tratamiento fue de 1,92 meses (SD 2,362). La del resto de mujeres fue de 11,72 meses

(SD 18,86). Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas, tiende a la significación. ($p=0,071$)

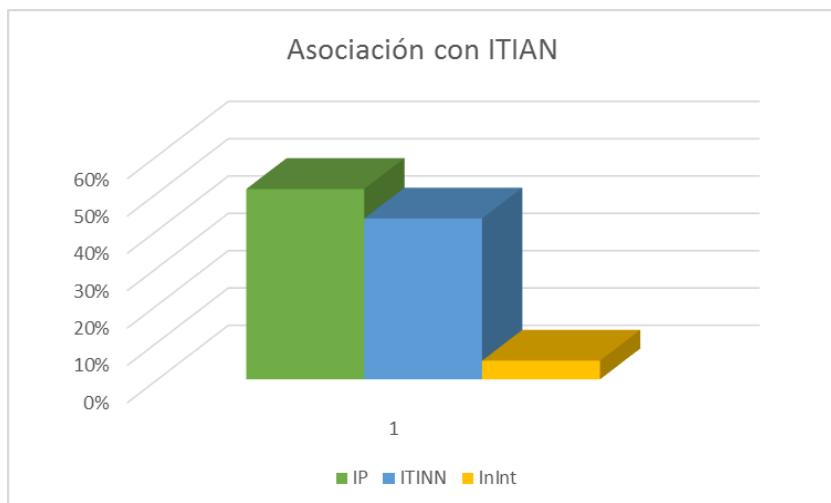
Comprobamos que, el 16,7% de las pacientes diagnosticadas no llegaron si quiera a iniciar la terapia antirretroviral y que no volvieron a nuestras consultas, o bien porque se trasladaron a otra área de salud o bien porque decidieron no continuar.

El 8,5% de las mujeres testadas fue HLA B57+ (proporción muy similar al resto de la población española donde varía entre el 6 y el 8%)¹⁷

A la hora de iniciar el tratamiento, se siguieron las pautas de TAR recomendadas en las guías de práctica clínica²⁴. Se asoció en todas las ocasiones un ITIANN donde el más usado, en el 67% de las ocasiones fue la combinación de Tenofovir/Emtricitabina (TDF/FTC), seguido de Retrovir/Lamivudina (AZT/3TC) en el 17% de los casos y Abacavir/Lamivudina (ABC/3TC) en el 15%.



Además de esta asociación, el 51% de las pacientes comenzaron la TAR con inhibidores de la proteasa (IP), el 43,1 % asociaron ITINN, donde el más usado fue Efavirenz (EFV) seguido de Nepiravina (NVP), el 5% iniciaron con un inhibidor de la Integrasa (Inint) donde el más usado fue el Raltegravir (RAL). En el caso de las gestantes, debemos tener muy presente los fármacos utilizados, en nuestro estudio el 100% las embarazadas comenzaron la TAR con la asociación de IP + 2 ITIANN.



Desde que se implantó la TAR hasta el final del estudio, en el caso de las mujeres, solo el 30% de las pacientes continuaban con el mismo tratamiento de inicio. Del 70% restante que ya no seguía con la misma TAR, un 88% modificó la pauta y el 12% restante abandonó el tratamiento por completo.

Respecto a la discontinuación de la terapia en casi la mitad de las pacientes, en el 47,9%, se propició por algún tipo de toxicidad, la más frecuente la gastrointestinal en un 21,4% provocada por el uso de IP, seguido con un porcentaje similar 21% toxicidad cutánea y con 14,3% toxicidad renal relacionada con TDF. El resto de las discontinuaciones en mujeres fueron en un 19,4% por simplificación del tratamiento y por fracaso o rebrote virológico en un 8,3%. El comienzo de una gestación supuso el 11,1% de los cambios. Las interacciones medicamentosas justificaron el 5,5% de las discontinuaciones, entre ellas el uso concomitante de quimioterápicos como la Adriamicina. La intolerancia fue otro motivo de discontinuación, alcanzando el 8,3%, en los hombres no se registraron intolerancias.



Estudiando a las pacientes que cambiaron la terapia antirretroviral, comprobamos que en el 5% se simplificó tratamiento a monoterapia usando como único fármaco Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) en el resto se continuó con terapia triple asociando a los ITIAN un IP en un 43,2%, un ITINN 40,5% y el 8 % inhibidores de la Integrasa (InInt).

Al finalizar el estudio comprobamos que el 79,2% de las pacientes continuaba sus consultas con el servicio de enfermedades infecciosas, 20,8% de las restantes ya no asistía a las revisiones en el Hospital Clínico Universitario. Bien porque se habían trasladado a otra área de salud cambiando así de lugar de consulta o porque habían desaparecido, 3 pacientes fallecieron, 2 a causa del SIDA, (1 linfoma cerebral 1 por encefalopatía por VIH (toxoplasmosis + coma) la 3^a por Neoplasia de ovario).

Realizamos el análisis estadístico tratando de asociar el abandono del tratamiento con algún factor desencadenante o precipitante, aunque no se alcanzó significación estadística ($p= 0,239$), la tendencia, al contrastar el grupo de las mujeres y el de hombres refleja que el número de abandonos en las mujeres es superior respecto a los hombres. En el caso de los hombres, un 2,6% del total abandonan el tratamiento y en el grupo de las mujeres un 12,5%.

En el grupo de mujeres que abandona tratamiento, encontramos los siguientes resultados:

- En cuanto al lugar actual de residencia, las que abandonan no presentan diferencias significativas ($p=0,716$) en función de pertenecer a un área urbana o no urbana.
- No influye el tener una pareja estable ($p=1$) ya que se obtienen porcentajes de abandono muy similares en ambos grupos.
- La situación laboral tampoco fue un factor determinante en el abandono de la TAR ($p=1$).
- De todas las que tenían estudios medios o superiores ninguna abandonó el tratamiento.
- En la asociación entre las que abandonan la TAR y el continente de origen destaca que 60% de las pacientes que abandonan son de origen africano.

6. DISCUSIÓN

La infección por VIH continúa siendo un problema a escala global de difícil control epidemiológico, con grados de afectación variables en función de aspectos sociales, culturales y económicos. Las particularidades de las poblaciones más afectadas, obliga a dirigir medidas de prevención, de diagnóstico precoz, así como estrategias de tratamiento muy diferentes según la población a la que se quiere acceder. Identificar los colectivos más desfavorecidos, con más dificultades de acceso sanitario y, por tanto, a la medicación antirretroviral juega un papel muy importante para interrumpir la propagación de la infección.

Las mujeres jóvenes, inmigrantes y procedentes de países con alta incidencia son una población vulnerable que merece la pena estudiar.

En general, en los países desarrollados la infección VIH predomina en el sexo masculino. Según informes recientes del SINIVIH 2016 en España, las mujeres representan sólo el 14% de los nuevos diagnósticos¹⁰, sin embargo, en los países con bajos o medios ingresos económicos, las mujeres son las principales afectadas; África alberga 2/3 de la población mundial infectada y las mujeres representan el 56% del total con una transmisión materno-infantil de VIH en las mal controladas, que oscila entre 15-45%.

En España viven 46.557.008 de personas. De ellos el 10% son inmigrantes (2.100.000 hombres y 2,049.000 mujeres). Predominan los procedentes de América central y América del Sur, seguidos de África subsahariana. De los países europeos predomina la población procedente de Rumanía. (INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA 2016)²⁵. Un 30% de los nuevos diagnósticos de VIH recae en población inmigrante.

Los datos analizados en nuestra Área Sanitaria difieren de los recogidos y publicados a nivel Nacional. SINIVIH 2016 (10)

En nuestra área Sanitaria la población inmigrante tiene mucho peso entre los nuevos diagnósticos (51%) y la mujer ocupa un lugar relevante 44% del total.

Aragón es una comunidad autónoma poco industrializada, con mucha dispersión demográfica y creciente despoblación rural. Predominan las explotaciones agrarias y ganaderas necesitadas de mano de obra joven no cualificada. Estas características atraen a población inmigrante joven que busca trabajo a su llegada a España. El Área Sanitaria III de Zaragoza cuyo Hospital de Referencia es el Clínico Universitario Lozano Blesa, abarca una población urbana y rural dónde la población inmigrante está muy representada. El 51% de los nuevos diagnósticos de VIH son inmigrantes.

Sólo el 19% de las mujeres de nuestra muestra son españolas, la mayoría son jóvenes en edad fértil y proceden de países de renta baja. Predominan las que no tienen trabajo y dependen económicamente de sus parejas o familiares. No solicitan asistencia médica salvo en el contexto de un embarazo o cuando existe una enfermedad con gran deterioro físico. En el 20 % el diagnóstico se realiza en el contexto de una gestación, lo que demuestra la importancia de los test de cribado en poblaciones centinela. Un 60% se diagnostica de forma tardía por enfermedad relacionada o enfermedad definitiva y casi nunca por screening poblacional o a petición de la afectada. Este porcentaje es lo suficientemente importante para plantear la prueba diagnóstica a mujeres procedentes de países de alta incidencia, aunque estén asintomáticas o no reconozcan prácticas de riesgo. Sensibilizar a los médicos de Atención Primaria y de Especialidades Médicas, así como facilitar desde Trabajo Social y ONGs, que colectivos de inmigrantes accedan a los test de cribado básicos disminuiría las ocasiones pérdidas y con ello las nuevas infecciones.

Los mecanismos de transmisión predominantes también difieren según el país de procedencia. En la población española predomina la transmisión sexual, destacando el grupo de los HSH. Los inmigrantes que proceden de los países del este europeo¹⁹, tienen como vías de transmisión más importantes el uso de drogas parenterales (PID) y la transmisión heterosexual. En las mujeres africanas el 92% de las infecciones es por transmisión sexual. Destacar que en el Área Sanitaria III, son inexistentes los nuevos diagnósticos fruto de transmisión materno-infantil, lo que demuestra la rentabilidad de las intervenciones de prevención organizada. La OMS recomienda una serie de medidas de prevención de la transmisión vertical, que incluyen la administración,

tanto a la madre como a su hijo, de antirretrovíricos durante el embarazo, el parto y el puerperio o, en la mujer embarazada seropositiva, incluso de por vida, con independencia de su recuento de células CD4.

Al comparar las enfermedades definitorias de SIDA al diagnóstico observamos una mayor prevalencia de la TBC a nivel europeo (24%), solo el 3% de nuestras mujeres asociaron TBC. Nuestras pacientes en su mayoría, se diagnosticaron y trataron con retraso, asociando así gran cantidad de comorbilidades relacionadas con la infección. El 13% de las pacientes que difirieron el tratamiento asociaron una complicación grave o un evento definitorio de SIDA. Una explicación a este retraso es que la mayoría son extranjeras con importante barrera lingüística, nivel cultural más bajo y dependencia de familiares o parejas para la toma de decisiones.

El estudio START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment)²⁶ demuestra la mejor evolución de la enfermedad si el tratamiento antirretroviral se inicia de forma precoz frente a demorarlo. Ello exige el tener capacidad para sospecharlo y diagnosticarlo en las poblaciones diana. Sin embargo, el retraso en el diagnóstico está presente en nuestra área como en la mayoría de los estudios tanto a nivel nacional como europeo. Entre los hombres el diagnóstico se realiza antes, con cifras de CD4 más altas y CVP inferior en la primera analítica.²⁷

Encontramos que, en el caso de las mujeres de nacionalidad extranjera, en nuestra área, la media de meses de demora es menor que en el caso de las españolas (5,7 meses frente a 18,47 meses). Se explica porque hasta 2015, no era prioritario tratar en el momento del diagnóstico salvo que lo requiriese la situación inmunovirológica o la mujer fuera gestante, En las mujeres del segundo grupo, la inmunodepresión no era tan significativa lo que propiciaba dilatar el comienzo de la TAR y en el caso de las embarazadas se inicia la TAR al mes de hacer el diagnóstico.

En referencia a otras infecciones de transmisión sexual, se comprueba la asociación el HPV con el VIH ya que las mujeres asocian una inflamación vaginal que las hace más vulnerables a la infección casi el 20% era HPV + y 13,8 % tenía infección por lúes. 15,3% asociaban virus de la hepatitis B o C, %, 13,8 %, Lúes

Respecto a los tratamientos en nuestras mujeres en edad fértil se observa una tendencia a utilizar la triple terapia basada en IP compatibles con la gestación (actual o futura) el 100% de las embarazadas asociaron IP y 2 ITIAN y sólo un 19.4% recibió EFAVIRENZ previniendo así posibles efectos teratogénicos.

La presencia de un HLA B57+ al diagnóstico contraindica el tratamiento con Abacavir (ABC) por riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad, fiebre, exantema, mialgia... El 8,5% de nuestras mujeres es HLA B57+ (proporción muy similar al resto de la población española donde varía entre el 6 y el 8%)¹⁷ a pesar de ello solo 11,1% recibió Abacavir en su régimen terapéutico.

La elevada tasa de cambios del tratamiento, casi en el 70% de las pacientes, se puede explicar por el mayor número de efectos adversos en las mujeres en comparación con los hombres, lo que disminuye la adherencia terapéutica y favorece el abandono. Se ha identificado el ser mujer como factor de riesgo para desarrollo de hiperlactacidemia, con más de casos de anemia, neuropatía y pancreatitis en mujeres. Casi el 50% de las mujeres de nuestro estudio el motivo principal de cambio de la TAR fue la toxicidad y aunque no encontramos grandes diferencias al comparar la toxicidad de la TAR hombres frente a mujeres, si comprobamos que el abandono del tratamiento es más frecuente en el caso de las mujeres. Y que dentro de este grupo las inmigrantes abandonan con más frecuencia.

Hay pocos ensayos clínicos de seguridad y eficacia antirretroviral que incluyan mujeres. El estudio GRACE²⁸, ensayo clínico abierto, con una participación femenina del 67% comparaba las diferencias entre hombres y mujeres basadas en la eficacia y seguridad del Darunavir/Ritonavir (DRV/RTV) comprobando que los hombres con los mismos tratamientos asociaban mejor respuesta viral y menos discontinuaciones. Hay otros dos ensayos clínicos en los que solo incluyeron mujeres: el WAVES²⁹, estudio randomizado, a doble ciego en el que comparaba la eficacia de ATV/r + FTC/TDF frente a la de EVG/COBI/FTC/TDF en mujeres naïve infectadas por el VIH y el ARIA³⁰ estudio de fase IIIb, abierto, internacional y multicéntrico, que ha estudiaba eficacia de DTG/ABC/3TC, comparado con ATV/r+TDF+FTC en 495 mujeres naïve infectadas por el VIH. En ambos se ha demostrado un mayor éxito virológico de las combinaciones con

inhibidores de integrasa, un menor número de efectos adversos y menor discontinuación en el tratamiento.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de implantar el tratamiento en una mujer es la interacción de la TAR con anticonceptivos orales u otra terapia hormonal. En nuestro estudio no hay constancia de modificaciones directas en el tratamiento por ese motivo, pero pueden no haber sido relatados. Los fármacos con menor riesgo de interacciones hormonales son los ITIAN, RPV, DTG y RAL.³¹

El tratamiento con IP en monoterapia en pacientes con larga historia de la enfermedad no ha demostrado grandes diferencias respecto al uso concomitante de ITIAN pero pueden usarse cuando se quieran eliminar los efectos adversos de estos o por simplificación de la TAR³². Hoy en día la monoterapia ha sido sustituida por biterapia (IP/r+3TC o IP/r + ITINN o dolutegravir+ 3TC) entre nuestras pacientes solo en el 5% se simplificó el tratamiento a monoterapia.

Destaca la importancia de las medidas de prevención protocolizada en poblaciones centinela y la instauración de las medidas de la OMS en la prevención de la transmisión vertical, que incluyen la administración, tanto a la madre como a su hijo, de antirretrovíricos durante el embarazo, el parto y el puerperio o, en la mujer embarazada seropositiva, incluso de por vida, con independencia de su recuento de células CD4.

7. CONCLUSIONES

Hoy en día entender el contexto socio-cultural de cada país es crítico para preparar adecuadamente las campañas de prevención y control del VIH. Merece la pena identificar y facilitar el cribado de VIH en los grupos de población con peor acceso sanitario entre los que destacan las mujeres inmigrantes procedentes de países subdesarrollados. La implementación de las estrategias existentes y el desarrollo de nuevas, exige la colaboración entre diferentes estamentos sanitarios y el apoyo de las Autoridades Sanitarias.

En las mujeres que inician TAR el número de abandonos y toxicidades supera a la población masculina. Promover estudios específicos en mujeres en vida real, teniendo en cuenta sus diferentes etapas hormonales, la toxicidad, la tolerancia y la eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas aprobadas, permitirá optimizar los tratamientos para mejorar respuesta, durabilidad y calidad de vida.

8. BIBLIOGRAFIA

- ¹ From the Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles, 1981. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1996;276(13):1020-1022.
- ² Center for Disease Control and prevention. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep ;1981 3; 30 (25): 305-8
- ³ UNAIDS. UNAIDS report on global AIDS epidemic 2016. Global AIDS Update 2016 [Internet] 2016 [Citado el 12 marzo] Disponible en: <http://www.unaids.org/documents>
- ⁴ Medicamentos del VIH autorizado por la FDA. Infosida;[internet] Actualización 18/5/2016. [Citado el 14 marzo] Disponible en: <https://infosida.nih.gov/>
- ⁵ Torre D, Speranza F, Martegani R. Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. HIV Med. 2005;6(2):66–78.
- ⁶ Beer L, Skarbinski J. Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in the United States. AIDS Educ Prev. diciembre de 2014;26(6):521-37.
- ⁷ ONUSIDA. *El SIDA en cifras.Uniads.org. Ginebra : 2015*
- ⁸ OMS VIH/SIDA 2016 [Internet] 2016. [Citado el 12 marzo] Disponible en: www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs360/es/ - 46k
- ⁹ European Center for disease prevention and control WHO Regional Office for Europe. *Highest number of new HIV cases in Europe ever*. Stockholm: ECDC; 2015
- ¹⁰ Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2016.
- ¹¹ HIV/AIDS surveillance in Europe 2015 [Internet] 2015. [Citado el 12 marzo] Disponible en: www.ecdc.europa.eu www.euro.who.int
- ¹² Carnicer-Pont D, Vives N, Casabona i Barbarà J. Epidemiología de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Retraso en el diagnóstico. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011;29(2):144-151.
- ¹³ Hechos y cifras: el VIH y el SIDA | ONU Mujeres 2017 [internet]. [Citado el 12 marzo] Disponible en: <http://www.unwomen.org/es/what-we-do/hiv-and-aids/facts>
- ¹⁴ K. Stobenau, L. Heise, Revising the understanding of "transactional sex" in sub-Saharan Africa. A review and synthesis of the literature. *Social Science & Medicine*. 2016; 168: 186-197
- ¹⁵ Mirjam J. Curno, S. Rossi, A systematic review of the inclusion (or exclusion) of women in HIV research: From clinical studies of antiretrovirals and vaccines to cure strategies J Acquir Immune Defic Syndr: 2016;71:181–188
- ¹⁶ WHO. Gender inequalities in HIV. [Internet].2008 [citado 15 Mayo] Disponible en: http://www.who.int/gender/hiv_aids/en/.

¹⁷ Dioninah de la Caridad Oliva Venéreo, C. S.. Las mujeres y el VIH/SIDA ¿Por qué un problema? *Revista habanera de ciencias médicas*: 2009; pp. 113-120

¹⁸ S. Rajagopal, A. Margaret. Incidence of Herpes Simplex Virus Type 2 Infections in Africa: A Systematic Review Open Forum Infect Dis. 2014;1

¹⁹ Meditz AL, MaWhinney S, Allshouse A, Feser W, Markowitz M, Little S, et al. Sex, race, and geographic region influence clinical outcomes following primary HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2011;203(4):44-51

²⁰ 8. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt R, Blaschke T. SEX DIFFERENCES IN PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 2004;44(1):499-523.

²¹ Moore AL, Mocroft A, Madge S, Devereux H, Wilson D, Phillips AN, et al. Gender differences in virologic response to treatment in an HIV-positive population: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 ;26(2):159-63

²² Boulassel MR et al. Gender and long-term metabolic toxicities from antiretroviral therapy in HIV-1 infected persons. *Journals of Medical Virology :* 2006; 78:1158-63

²³ E. De Lazzari, A. Leon, J. Arnaiz Risk of hepatotoxicity in virologically suppressed HIV patients switching to nevirapine according to gender and CD4 count. *HIV Medicine:* 2008; 9(4):221-6

²⁴ Panel de expertos de GeSIDA, Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida (Actualización 2017) Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2017

²⁵ Instituto Nacional de Estadística. Instituto Nacional de Estadística[Internet]. 2017[citado 1 May 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/>

²⁶ The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.

²⁷ Delmas MC, Jadand C, De Vincenzi I, Deveau C, Persoz A, Sobel A, et al. Gender difference in CD4+ cell counts persist after HIV-1 infection. SEROCO Study Group. *AIDS.* 1997;11(8):1071-3

²⁸ Squires K, Feinberg J, Bridge D, Currier J, Ryan R, Seyedkazemi S et al. Insights on GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) from the Patient's Perspective: GRACE Participant Survey. *AIDS Patient Care and STDs.* 2013;27(6):352-362.

²⁹ Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *The Lancet HIV.* 2016;3(9):e410-e420.

³⁰ Estudio ARIA. Orrell C et al. *AIDS 2016, Durban, Abs. THAB0205LB ; 2016*

³¹ National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Drug interactions with hormonal contraception. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012 Jan 01. [cited 2017 Jun 02]. Available: <https://guideline.gov>

³² Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, noninferiority trial. *Lancet HIV* 2015;2:e417-26.

ANEXOS

ANEXO I Guía GESIDA de terapia antirretroviral 2017.

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas[†]

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios [‡]
Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.		
INI	ABC/3TC/DTG	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TFV [*] /FTC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TFV [*] /FTC+RAL	
	TAF/FTC/EVG/COBI*	<ul style="list-style-type: none"> - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser sin embargo de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
ITINN	TFV [*] /FTC/RPV	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL (más eficaz que TDF/FTC/EFV) en especial si se desea priorizar la simplicidad - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Se debe tomar siempre con una comida
IP potenciado	TFV [*] /FTC+DRV/p**	<ul style="list-style-type: none"> - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
INI	TDF/FTC/EVG/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI - No indicado en pacientes con FGe <70 mL/min. Usar con precaución en pacientes con FGe <90 mL/min - Puede considerarse de elección en el tratamiento de mujeres (más eficaz que TDF/FTC+ATV/r) y en especial si se desea priorizar la simplicidad
Otras pautas posibles. Estas pautas también han demostrado eficacia pero, o bien la evidencia se considera insuficiente, o tienen desventajas respecto a las pautas consideradas preferentes o alternativas		
INI	ABC/3TC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables
ITINN	TDF/FTC/EFV o TAF/FTC+EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas. - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede ser de elección en pacientes muy inmunodeprimidos especialmente si se desea priorizar la simplicidad (si está disponible en preparado coformulado). - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN
IP potenciado	TFV [*] /FTC+ATVp**	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ < 200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	ABC/3TC+DRV/p**	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Evaluar posibles interacciones
	RAL+DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> - No utilizar en pacientes con recuento de CD4 <200 células/μL - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TFV ni ABC - Mayor potencial de interacciones que otras pautas

ANEXO II

SECTOR ZARAGOZA III

El Sector Sanitario de Zaragoza III forma, junto con el Sector de Calatayud, el Área de Salud III. Tiene una población de 293 892 habitantes²⁸ que representa un incremento del 9,86% respecto a la población del 2003: 148 248 varones y 145 644 mujeres. El 15,1% de la población es menor de 15 años; el 13,2%, mayor de 65 años; y el 5,5%, mayor de 80 años.

Este Sector incluye 22 zonas de salud, cada una de las cuales está dotada de su correspondiente centro de salud y de los consultorios locales necesarios para la prestación de una asistencia sanitaria primaria adecuada a las necesidades de salud de la población y a las características sociodemográficas de cada zona básica de salud. En todas ellas, la atención sanitaria es prestada por el Equipo de Atención Primaria y sus correspondientes unidades de apoyo.

ZONA DE SALUD	POBLACIÓN	VARONES	MUJERES
Alagón	14 953	7 687	7 266
Borja	10 862	5 622	5 240
Cariñena	8 839	4 727	4 112
Caseta	13 136	6 718	6 418
Ejea de los Caballeros	17 441	9 084	8 357
Épila	10 214	5 339	4 875
Gallur	8 602	4 465	4 137
Herrera de los Navarros	1 463	800	663
La Almunia de Doña Godina	14 454	7 626	6 828
María de Huerva	13 254	7 017	6 237
Sádaba	4 538	2 324	2 214
Sos del Rey Católico	1 090	589	501
Tarazona	14 596	7 303	7 293
Tauste	8 769	4 426	4 343
Utebo	17 809	9 082	8 727
Zaragoza Bombarda	16 010	7 824	8 186
Zaragoza Delicias Norte	25 005	12 066	12 939
Zaragoza Delicias Sur	24 286	11 654	12 632
ZGZ Miralbueno-Garrapinillos	12 656	6 310	6 346
Zaragoza Oliver	13 507	6 760	6 747
Zaragoza Universitás	33 001	16 075	16 926
Zaragoza Valdefierro	9 407	4 750	4 657
POBLACIÓN TOTAL	293 892	148 248	145 644

Además, en el Sector de Zaragoza III están localizados los siguientes recursos de Atención Especializada públicos:

- Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
- Hospital Geriátrico San Jorge
- Centro de Especialidades Inocencio Jiménez
- Centro de Rehabilitación Psicosocial Ntra. Sra. del Pilar
- Centro Asistencial Psiquiátrico de Sádaba
- Equipo de Salud Mental Cinco Villas
- Equipo de Salud Mental Delicias
- Equipo de Salud Mental Hospital Clínico Universitario
- Equipo de Salud Mental Infanto-Juvenil

ANEXO III: Sistema de Clasificación revisada de 1993 de la CDC para infección por VIH y definición de SIDA entre adultos y adolescentes

Tabla 5. Sistema de clasificación para la infección por VIH en adolescentes y adultos (1993), según el CDC

Categorías de linfocitos CD4	Categorías clínicas		
	A Infección aguda, infección asintomática o LGP	B Infección sintomática no A o C	C Condiciones indicadoras de SIDA
(1) $\geq 500 \text{ cel}/\mu\text{L}$	A1	B1	C1
(2) 200 a $499/\mu\text{L}$	A2	B2	C2
(3) $< 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

Convenciones: *CDC*: Centers for Disease Control and Prevention; *LGP*: linfadenopatía progresiva.

Categoría A: se define como una o más de las siguientes condiciones, en un adolescente o adulto con infección por VIH documentada, con la condición de que las entidades listadas en la categorías B y C no se hayan presentado:

- Infección por VIH asintomática
- Infección aguda (primaria) con enfermedad acompañante
- Linfadenopatía persistente generalizada

Categoría B: se define como la presencia de condiciones sintomáticas, en un adolescente o adulto, que no se encuentren incluidas en las condiciones listadas en la categoría C y que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- Las condiciones son atribuibles a la infección por VIH o indican un defecto en la inmunidad mediada por células
- Las condiciones que se presentan son consideradas por los médicos como una complicación de la infección por VIH en cuanto a su curso clínico o su necesidad de tratamiento

Algunos ejemplos incluyen:

Angiomatosis bacilar
 Candidiasis orofaríngea
 Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde pobremente a la terapia
 Displasia cervical (moderada o severa)/carcinoma cervical in situ
 Síntomas constitucionales, como fiebre ($>38,5^\circ\text{C}$) o diarrea de >1 mes de duración
 Leucoplasia vellosa oral
 Herpes zoster, que se haya presentado al menos en 2 ocasiones o con compromiso de >1 dermatoma
 Púrpura trombocitopenica idiopática
 Listeriosis
 Enfermedad pélvica inflamatoria, particularmente si se complica con absceso tubo-ovárico
 Neuropatía periférica

Categoría C: incluye las condiciones que cumplen con los criterios para la definición de SIDA

Candidiasis de bronquio, traquea o pulmones
 Candidiasis esofágica
 Cáncer cervical invasivo
 Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
 Criptococcosis extrapulmonar
 Criptosporidiosis crónica intestinal (>1 mes de duración)
 Enfermedad por Citomegalovirus (diferente de la de hígado, bazo o ganglios linfáticos)
 Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de la visión)
 Encefalopatía asociada a VIH
 Herpes simplex: úlcera(s) crónica (>1 mes de duración), bronquitis, neumonía o esofagitis
 Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
 Isosporiasis crónica intestinal (>1 mes de duración)
 Sarcoma de Kaposi
 Linfoma de Burkitt
 Linfoma primario cerebral
 Infección por complejo *Mycobacterium avium* o *M. Kansasi* diseminada o extrapulmonar
 Infección por *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar o extrapulmonar
 Infección por otras especies de *Mycobacterium* diseminada o extrapulmonar
 Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes, *carinii*)
 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Septicemia recurrente por *Salmonella*
 Toxoplasmosis cerebral
 Síndrome de desgaste asociado al VIH (pérdida de peso involuntaria $>10\%$ asociada con diarrea crónica o con debilidad crónica y fiebre documentada >1 mes de duración)

ABREVIATURAS

3TC:Lamivudina

ABC:Abacavir

ATV:Atazanavir

COBI:Cobicistat

CVP: Carga viral plasmática

d4T:Estavudina

ddl: Didanosina

DRV:Darunavir

DTG:Dolutegravir

EFV:Efavirenz

ENF:Enfuvirtida

ETR:Etravirina

EVG:Elvitegravir

FAR: Fármacos antirretrovirales

FTC:Emtricitabina

FV: Fracaso virológico

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

IDV:Indinavir

IF: Inhibidores de la fusión

INI, InInt: Inhibidores de la integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

IP/r: Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir

ITIAN: Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido

ITINN: Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido.

LPV:Lopinavir

MVC:Maraviroc

NVP:Nevirapina

QD: Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día

RAL:Raltegravir

RPV:Rilpivirina

RTV:Ritonavir

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SINIVIH: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH.

SQV:Saquinavir

SNC: Sistema nervioso central

STR: Single Tablet Regimen. Comprimido único.

TAR: Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia

TDF:Tenofovir (disoproxilfumarato)

TPV:Tipranavir

VIH-1: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

VIH-2: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2

ZDV, AZT: Zidovudina