

VIH y menopausia

Dolores Merino y Josefa Romero

Unidad de Enfermedades Infecciosas Intercentro de los Hospitales Juan Ramón Jiménez e Infanta Elena de Huelva.

E-mail de correspondencia: merinolola080@gmail.com

RESUMEN

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAR) en 1996 hemos asistido a un significativo descenso en la morbilidad y mortalidad de las personas que viven con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de manera que el número de personas con VIH que alcanzan edades avanzadas es cada vez mayor y, en el caso de las mujeres, se ha incrementado de manera importante el número de mujeres con VIH que llegan a la menopausia. Los cambios fisiológicos y psicológicos que se producen en esta etapa de la vida de la mujer impactan a corto y largo plazo en la calidad de vida y morbilidad y mortalidad de la mujer. Conocer estos cambios y la interacción entre el VIH y la menopausia es fundamental para el correcto cuidado de la mujer con VIH.

SUMMARY

Following the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in 1996, we have witnessed a significant decline in the morbidity and mortality of people living with human immunodeficiency virus (HIV) infection, so that the number of people with HIV reaching older ages is increasing, and in the case of women, the number of women with HIV who reach menopause has increased significantly. The physiological and psychological changes that occur in this stage of the life of the woman impact in the short and long term in the quality of life and morbidity and mortality of the woman. Knowing these changes and the interaction between HIV and menopause is fundamental for the proper care of women with HIV.

1. Dimensión del problema:

En la actualidad, de las aproximadamente 37.000.000 de personas que viven en el mundo con infección por el VIH, un 50% aproximadamente son mujeres¹ (figura 1). A medida de que la esperanza de vida de las personas que viven con el VIH mejora como resultado de la terapia antirretroviral, un número cada vez mayor de mujeres que viven con el VIH están alcanzando la edad de la menopausia.

Un estudio realizado en la cohorte española VACH mostró que en el periodo 2009-2014 el 11,2% de los nuevos diagnósticos de VIH en mujeres tenía > 50 años frente al 7,5% en el periodo 2003-2008² (figura 2)

A pesar de esto sigue habiendo muy pocos datos respecto a la salud reproductiva y post-reproductiva de la mujer con VIH.

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³, la menopausia es el “cese permanente de la menstruación (como consecuencia de la pérdida de actividad folicular ovárica), determinado de manera retrospectiva, después de 12 meses con-

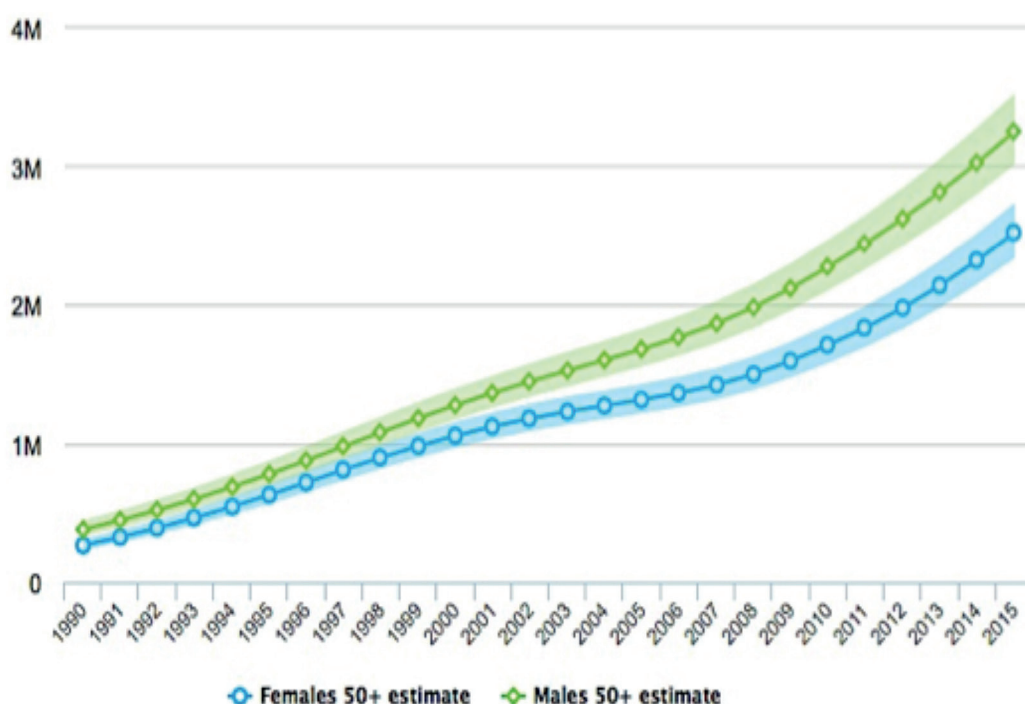
secutivos de amenorrea sin causas patológicas”. Este agotamiento folicular del ovario condiciona niveles bajos de estrógeno y altas concentraciones de FSH en sangre. La edad media de la menopausia en Europa y EEUU oscila entre los 50-52 años aunque existen importantes variaciones geográficas.

La transición a la menopausia se acompaña de una serie de cambios físicos y psicológicos. Un 85% de las mujeres experimenta síntomas tales como sofocos, trastornos del sueño, cambios de humor, etc., que impactan negativamente en su calidad de vida, en el desempeño de su trabajo y en sus relaciones personales

La pérdida de los efectos protectores de los estrógenos puede suponer a largo plazo un incremento del riesgo de enfermedades como la dislipemia, la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares

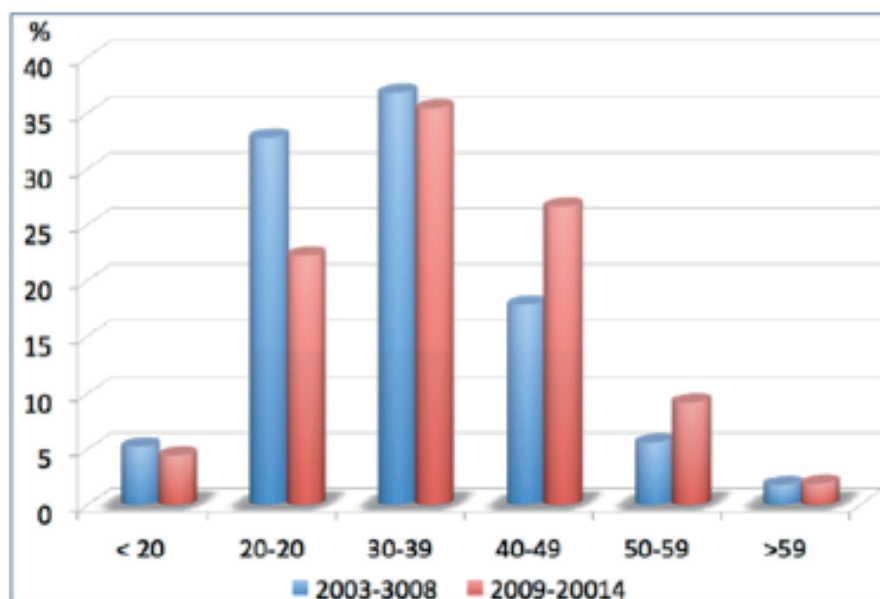
Algunos estudios señalan que las mujeres postmenopáusicas tendrían un riesgo mayor de adquisición del VIH que las premenopáusicas. Por un lado, la disminución de los niveles de estrógenos circulantes

FIGURA 1. PERSONAS DE ≥50 AÑOS QUE VIVEN CON EL VIH POR GÉNERO



Fuente: UNAIDS. Disponible en: <http://www.unaids.org/es>

FIGURA 2. EDAD DE LAS MUJERES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO VIH



Fuente: Merino D, et al. Tendencias epidemiológicas de la infección por el VIH en mujeres españolas de la cohorte VACH. VII Congreso Nacional de GESIDA y 9ª Reunión Docente de la RIS. Madrid, 1-4 de diciembre de 2015. Abstract P-075

tras la menopausia condiciona un epitelio vaginal más delgado y una disminución de la producción de moco, haciendo a estos tejidos más susceptibles a microabrasiones que podrían facilitar la infección por el VIH. Por otro, en mujeres postmenopáusicas está elevada la expresión CCR5 en las células CD4+T del cérvix y esto podría aumentar la susceptibilidad a la infección por VIH-1⁴.

2. ¿Influye la infección por el VIH en el momento de inicio de la menopausia?

La menopausia precoz se asocia a un incremento del riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y osteoporosis⁵⁻⁷. Identificar la edad media de inicio de la menopausia es por tanto importante para un correcto manejo de la mujer con VIH.

Hay que señalar que el VIH se asocia con frecuencia a amenorrea prolongada de causas distintas a la menopausia. Un estudio realizado en la cohorte de mujeres americanas WISH, en el que se compararan

1.043 mujeres VIH positivas frente a 202 VIH negativas y en el que se define insuficiencia ovárica como la presencia de amenorrea prolongada (no sangrado vaginal durante > 1 año) asociado a unos valores de FSH > 25 mUI/mL demuestra que, tras ajustar por la edad, las mujeres con infección VIH tuvieron 3 veces más probabilidades de presentar amenorrea prolongada sin insuficiencia ovárica que las mujeres sin VIH. Los factores asociados a la presencia de amenorrea prolongada fueron el abuso de opiáceos, la desnutrición, el bajo nivel económico, el haber presentado un evento clase C de sida y la raza⁸.

Algunos de los factores asociados al inicio precoz de la menopausia son muy frecuentes en la mujer VIH. Entre éstos el principal es el tabaquismo. La menopausia puede ocurrir hasta 1-2 años antes en mujeres fumadoras comparadas con las no fumadoras⁹. Otro factor que se han asociado a menopausia precoz es el bajo nivel socioeconómico asociado a bajo nivel de educación, paro y pobreza¹⁰. Factores que se han asociado de manera menos consistente con una menopausia precoz son: el índice de masa corporal, una

baja actividad física, el ser nulípara, el abuso de cocaína y la hepatopatía VHC entre otros¹¹⁻¹². Por último, la inmunodepresión asociada a la infección VIH también se ha asociado a un inicio precoz de la menopausia en algunos estudios como veremos más adelante¹¹⁻¹².

Una revisión sistemática de la literatura muestra datos contradictorios respecto a la edad de inicio de la menopausia en la mujer con VIH¹³. El estudio que incluye mayor número de mujeres es el llevado a cabo en la cohorte de mujeres americanas WISH, que compara 1063 mujeres VIH positivas frente a 272 mujeres seronegativas no encuentra diferencias (Media de edad 47,7 vs 48)¹⁴. Este estudio es el único que utiliza marcadores biológicos de disfunción ovárica que ayuda a aclarar la etiología de la amenorrea prolongada en estas mujeres. Otros estudios, sin embargo, sí que encuentran que en la mujer con VIH la menopausia sucede a una edad más temprana que en la mujer sin VIH^{12,15}. Hay que señalar que en el estudio de Schoenbaum se incluyeron una elevada proporción de mujeres que consumían cocaína y heroína y este consumo podría haber contribuido al inicio precoz de la menopausia¹².

La disparidad de resultados en los distintos estudios puede explicarse por la diferente metodología utilizada: falta de homogeneidad en la definición de menopausia, poblaciones de mujeres no comparables (etnia, drogadicción, situación inmunoviológica, consumo de tabaco, estatus socioeconómico, etc.).

Otro de los aspectos donde existe controversia es en si existe ó no relación entre el grado de inmunodepresión y la edad de inicio de la menopausia. Hay estudios que muestran que una mayor inmunodepresión se asocia con un inicio precoz de la menopausia. En el estudio de Shoenbaum¹² la mediana de edad de inicio de la menopausia fue de 42,5 años en las mujeres con <200 CD4/mm³, 46 años en mujeres con CD4 entre 200-500/mm³ y 46,5 años en las mujeres con >500 CD4/mm³. Otro estudio llevado a

cabo en una cohorte de 667 mujeres en Brasil¹¹ de las que 160 eran postmenopáusicas demostró que el 33% de las mujeres con CD4 <50 células/mm³ presentaron una menopausia precoz frente al 8% de las mujeres que tenían CD4 ≥ 350 células/mm³. Otros estudios sin embargo no han encontrado esta asociación¹⁶⁻¹⁷.

3. ¿El VIH es un factor potenciador de los síntomas de la menopausia?

El periodo perimenopáusico, que comienza aproximadamente unos 4 años antes del final del periodo menstrual, se caracteriza por una serie de fluctuaciones hormonales que condicionan una serie de irregularidades menstruales. Los síntomas que se asocian con estos cambios fisiológicos incluyen: síntomas vasomotores (sofocos), genitourinarios (sequedad vaginal y dispareunia), ansiedad, depresión, trastornos del sueño y dolores articulares. Estos síntomas pueden tener como hemos dicho anteriormente un impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres¹⁸⁻¹⁹. Hay estudios que sugieren que esta sintomatología es mucho más frecuente e intensa en la mujer VIH^{15,20}. Sin embargo, es difícil muchas veces diferenciar los síntomas asociados a la menopausia de otros similares que ocurren en el contexto de determinadas comorbilidades, los efectos tóxicos del tratamiento antirretroviral (TAR) y del propio VIH *per se*.

En el estudio de Lui-Fillo se analiza transversalmente una población de 537 mujeres de entre 40 y 60 años de las cuales 273 tenían el VIH. Tras ajustar por factores de confusión, el tener VIH no se asoció con síntomas vasomotores, genitourinarios, insomnio ó síntomas psicológicos²¹. Sin embargo, otros estudios sí que han encontrado una asociación entre la infección VIH y una mayor frecuencia e intensidad de estos síntomas, especialmente síntomas vasomotores¹⁵⁻²⁰. Hay que señalar que la mayoría de estos estudios incluyen un número muy pequeño de mujeres que hace difícil extraer conclusiones.

Respecto a sí la inmunodepresión se asocia ó no a la sintomatología en la menopausia los datos también son contradictorios. Hay estudios que no encuentran asociación²² mientras que otros encuentran que las mujeres con una inmunodepresión más avanzada tienen menos síntomas que las que tienen una inmunidad más conservada²³.

Por último, hay que destacar que durante la perimenopausia las mujeres experimentan con gran frecuencia síntomas depresivos y ansiedad. La depresión se ha asociado a una menor adherencia al TAR²⁴. Por tanto, es importante identificar y tratar estos síntomas depresivos en la mujer perimenopáusica ya que esto podría mejorar la adherencia al tratamiento.

4. ¿Influye la menopausia en la respuesta al TAR?

La mayoría de los estudios publicados no encuentran diferencias en la respuesta inmunoviroológica al TAR en las mujeres menopáusicas respecto a la no menopáusicas²⁵⁻²⁷. Un análisis de los estudios ACTG en el que se incluyen 267 mujeres con datos respecto a la situación ginecológica compara 220 mujeres pre-menopáusicas frente a 47 post-menopáusicas no encuentra diferencias en la mediana de cambio de CD4 a las semanas 24, 48 y 96 entre ambos grupos

((118 vs 116; $p=0.99$), (185 vs 195; $p=0.42$) y (260 vs 273; $p=0.51$)) respectivamente. Tampoco hubo diferencias en la proporción de mujeres pre y post-menopáusicas con ARN del VIH < 50 copias/mL en las semanas 24, 48 y 96 ((74% vs. 68%; $p=0.46$), (77% vs. 81%; $p=0.69$) y (75% vs. 77%; $p>0.99$) respectivamente²⁸.

5. VIH, mujer y comorbilidades

Las mujeres con infección por el VIH sufren los mismos problemas que las mujeres sin infección cuando llegan a la menopausia pero además, se tienen que enfrentar a las consecuencias de vivir más tiempo con la infección por VIH y tener que exponerse por tiempos más prolongados al TAR, con el riesgo de presentar mayor toxicidad y disminuir el nivel de adherencia. Asimismo, muchos de los problemas asociados a la menopausia se pueden confundir con efectos secundarios del TAR como por ejemplo, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, la dislipemia y diabetes, y las alteraciones cognitivas.

5.1. Riesgo cardiovascular

Son numerosos los factores asociados a un incremento del riesgo cardiovascular (RCV) en la mujer con VIH y menopausia (fig 3). Unos son comunes a todas las mujeres, como el déficit de estrógenos y el

FIGURA 3. FACTORES DE RCV EN LA MUJER VIH



tabaquismo, muy frecuente en este grupo de población. Además en la perimenopausia se producen una serie de cambios fisiológicos como el aumento de la cintura, el aumento de la resistencia insulínica y de la dislipidemia que incrementan el RCV. Por último, hay factores que son inherentes a la propia infección por el VIH: efecto proinflamatorio del VIH, algunos fármacos antirretrovirales, la lipodistrofia y la dislipemia asociada al TAR. Aunque todos estos factores suponen un incremento del RCV²⁹, no existen estudios específicos que valoren este riesgo en la mujer VIH con menopausia. Un estudio de cohortes en el que se analizaron 3.851 pacientes VIH vs 1.044.589 pacientes no VIH atendidos en el Hospital desde Octubre de 1996 hasta Junio de 2004 mostró un incremento de las tasas de IAM y RCV en pacientes VIH respecto a los no VIH, especialmente entre las mujeres. Así, en los modelos estratificados por género, las tasas de IAM no ajustadas por 1000 personas-año fueron más altas para mujeres con VIH (12,71 vs 4,88 en las mujeres sin VIH), pero no entre los hombres con VIH (10,48 vs 11,44 en hombres sin VIH)³⁰.

5.2. Enfermedad ósea

El déficit de estrógenos asociado a la menopausia es el principal factor asociado a un incremento del recambio óseo y pérdida de la densidad mineral ósea (DMO). Además del déficit de estrógenos, la pérdida de la DMO en esta etapa de la vida de la mujer puede estar influenciada por otros múltiples factores. De éstos, unos son factores comunes al resto de la población: el propio sexo femenino, la edad, la actividad física disminuida, el tabaquismo, el consumo de alcohol y de opiáceos, la menopausia prematura, la raza blanca y los antecedentes familiares entre otros. Además, existen factores de riesgo secundarios a: comorbilidades (diabetes mellitus, hipertiroidismo, enfermedad hepática, malabsorción...), determinados medicamentos como los corticoides, el déficit de vitamina D, muy frecuente en la

población VIH, la desnutrición y algunas coinfecciones como el virus de la hepatitis C. Por último, existen factores relacionados con el propio VIH que contribuyen asimismo a la pérdida de la DMO de estas mujeres. Entre ellos destacan el TAR (tenofovir), factores virales (Ej. p55 gag, gp120) y la inflamación sistémica asociada a la infección (citoquinas, α -TNF, IL-6)³¹⁻³⁴.

Hay que señalar que la prevalencia de osteopenia y osteoporosis es mayor en la población con el VIH que en los controles no VIH. Un metaanálisis que analiza los estudios realizados entre 1966 y 2005 muestra una prevalencia de osteopenia/osteoporosis 3 veces mayor en la población VIH que en los controles³⁵. En mujeres con VIH post-menopáusicas una revisión sistemática de la literatura reciente muestra una prevalencia de osteoporosis del 7,3-84% en estas mujeres VIH frente al 0,7-23% en mujeres controles no VIH³⁶. Un estudio longitudinal que incluyó 128 mujeres postmenopáusicas (73 con VIH vs 55 sin VIH) con una media de seguimiento de 15,4 meses mostró que las mujeres con VIH a lo largo del seguimiento tienen una mayor pérdida de DMO que los controles así como un incremento del recambio óseo. Además las mujeres que tomaban TAR presentaban mayores tasas de cambio en la DMO desde el momento basal, específicamente las que tomaban tenofovir³⁷.

5.3. Displasia cervical

Aunque como se ha comentado anteriormente actualmente cada vez más mujeres con el VIH están llegando a la edad de la menopausia, hay información limitada sobre lesiones intraepiteliales escamosas cervicales (SIL) en estas mujeres. Un estudio retrospectivo que revisa las citologías de 245 mujeres con VIH entre 1991 y 2011 mostró que las mujeres menopáusicas tuvieron un riesgo 70% mayor de progresión a SIL que las mujeres premenopáusicas (CI: 1,11-2,62, <0,0001)³⁸

6. Prevención y tratamiento de la sintomatología y las comorbilidades asociados a la menopausia

6.1. Tratamiento de la sintomatología asociada a la menopausia

En casos de síntomas severos asociados a la menopausia (sofocos y sequedad vaginal):

- Terapia sustitutiva hormonal (TSH) durante el menor tiempo posible y a las dosis más pequeñas que puedan controlar la sintomatología. Pocos estudios han explorado la eficacia y seguridad del uso de TSH en mujeres con VIH. Sólo una minoría de estas usan THS (1-11%), mucho menor que en mujeres sin VIH. Entre las potenciales contraindicaciones están el que incrementan el RCV, el cáncer de mama y la enfermedad tromboembólica, así como la potencial interacción con los inhibidores de proteasa potenciados e inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos al metabolizarse por la enzima CYP3A4³⁹⁻⁴¹

6.2. Para la prevención y control de las comorbilidades

Se deben recomendar estilos de vida saludables donde se incluya:

- Ejercicio físico
- Abandono hábito tabáquico y alcohol
- Control de lípidos
- Dieta equilibrada con consumo adecuado de calcio (1000-1500 mg/día) y vitamina D (800-1000 U/día). Debe favorecerse la ingesta de calcio con la dieta, restringiendo el uso de suplementos a aquellos pacientes en que no se consiga la ingesta recomendada.

6.3. En mujeres con osteoporosis

(Mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral o de cadera y/o osteoporosis densitométrica (T-score

<-2.5), o con T-score de entre -1 y -2.5 y un índice FRAX > 10% para fracturas osteoporóticas mayores o > 3% para fractura de cadera) está indicado el tratamiento con:

- Bifosfonatos: Inhiben la reabsorción ósea. Las evidencias actualmente disponibles, incluyendo un meta-análisis reciente, sugieren el uso de alendronato semanal o zolendronato anual. Ambos se han asociado a incrementos significativos de la DMO hasta la semana 48 y 96, junto a un perfil de tolerancia aceptable. No ha podido valorarse en los ensayos clínicos el impacto de estos tratamientos en el riesgo de fractura ya que el tiempo de seguimiento es insuficiente para valorar este aspecto⁴².
- Otros tratamientos: calcitonina, los estrógenos, el raloxifeno, el denosumab y el teriparatide: Existe nula ó muy escasa experiencia en pacientes VIH con estas terapias.

6.4. Evaluaciones rutinarias a realizar en las mujeres VIH menopáusicas

Las recomendaciones a este respecto están recogidas en el Documento de consenso de la Secretaría del PNS /GESIDA sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH publicada en Febrero de 2012⁴³ (Tabla1)

Respecto a cuándo realizar el DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) en las mujeres, un documento más reciente del grupo GESIDA y la Secretaría del Plan Nacional del SIDA, recomienda su realización no tan sólo a las mujeres postmenopáusicas sino también a las mujeres premenopáusicas ≥ 40 años en los cuales la evaluación del riesgo de fracturas mediante el índice FRAX estime un riesgo de fractura elevado (superior a un 3% en cadera y/o de fractura mayor superior al 10% a los 10 años⁴⁴).

6.5. TAR y menopausia

Aunque no existen recomendaciones específicas sobre uso del TAR en la mujer salvo en el periodo de

TABLA 1. EVALUACIONES RUTINARIAS EN LAS MUJERES VIH MENOPÁUSICAS

Procedimiento	Frecuencia
Evaluación ginecológica	Basal, anual o con > frecuencia si hay problemas
Citología cervix	Basal-6 meses y luego anual si normal
Cribado (Papanicolaou)	Las citologías anormales se repetirán cada 3-6 meses o hasta tener 2 citologías normales
Citología anal	Basal y anualmente si historia de condilomas anogenitales o citología patología vaginal o cervical
Citología de cervix tras histerectomía	Anual si: – La histerectomía se realizó por displasia de alto grado, VPH anogenital, displasia de cervix o Ca – En histerectomía supracervical – En histerectomía de causa desconocida – Si persiste cualquier tejido cervical
Cribado de ITS	RPR o VDRL con confirmación de los positivos por una prueba específica. Basal y anual. Cada 3 meses si comportamiento de alto riesgo
	Gonorrea y Chlamydia; Basal y anual
Mamografía	Anual desde los 40 años
Densidad mineral ósea (DEXA)	Basal en la menopausia y después de los 50 años
Riego cardiovascular	Cálculo del riesgo
Alteraciones cognitivas	Cribado una vez al año si no existe deterioro
Evaluación depresión y ansiedad	Cribado una vez al año si no existe deterioro

Adaptado del Documento del consenso de la Secretaría del PNS/GESIDA sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por VIH. Febrero 2012

embarazo, las guías de GESIDA/PNS incluyen recomendaciones sobre cambio de TAR cuando exista riesgo de osteoporosis/osteopenia, como ocurre con frecuencia en la mujer menopáusica⁴⁵ (Tabla 2).

7. Conclusiones:

A pesar del número cada vez mayor de mujeres que alcanzan la edad de la menopausia, los datos que existen sobre la mujer en esta etapa de la vida son escasos:

- Datos contradictorios sobre la edad de inicio y sintomatología de la menopausia en la mujer con VIH
- Faltan datos sobre las mejores estrategias de manejo de la sintomatología asociada en este

colectivo: No hay estudios que examinen a largo plazo la eficacia y seguridad de la terapia hormonal sustitutiva en la mujer VIH

- No hay datos sobre la calidad de vida en mujeres menopáusicas con VIH
- Son necesarios estudios longitudinales sobre los efectos a largo plazo de las comorbilidades
- La menopausia no parece ser una condición que influya en la respuesta inmunoviológica al TAR
- Detectar y tratar los síntomas depresivos más comunes en esta etapa de la vida es importante por su impacto negativo en la adherencia al TAR
- No diferencias específicas en las guías de TAR sobre el tratamiento antirretroviral en las muje-

TABLA 2. RECOMENDACIONES SOBRE MODIFICACIÓN DEL TAR

TAR actual	Motivo del cambio	TAR nuevo	Recomendación
TDF/FTC	Evitar los efectos del TDF sobre el hueso y el riñón	TAF/FTC	A-1
TDF/FTC/RPV	Evitar los efectos del TDF sobre el hueso y el riñón	TDF/FTC/RPV	A-1
TDF/FTC/COBI/EVG	Evitar los efectos del TDF sobre el hueso y el riñón	TDF/FTC/COBI/EVG	A-1
TDF	Osteopenia/osteoporosis	ABC	A-II
TDF/FTC/ATV/r	Hiperbilirrubinemia, disminución del Fge, disfunción tubular, osteopenia/osteoporosis	ABC/3TC/ATV	B-1
TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r	RPR o VDRL con confirmación de los positivos por una prueba específica. Basal y anual. Cada 3 meses si comportamiento de alto riesgo	TAF/FTC/COBI/EVG	A-1
TDF/FTC+IP/r	Osteopenia/osteoporosis	RAL+IP/r ± 3TC	A-II

Adaptado de: Documento de Consenso de GESIDA/Plan Nacional del SIDA sobre TAR en adultos. Enero 2017

res respecto a los varones. Parece prudente no usar fármacos antirretrovirales con potencial toxicidad sobre el hueso (Tenofovir)

Bibliografía

- UNAIDS. El sida en cifras 2015. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015 (Consulta mayo 2017)
- Roca Villanueva B, Galindo J, Geijo Martínez P, Martínez E, Puig T, Deig Comerma E, et al. Tendencias epidemiológicas de la infección por el VIH en mujeres españolas de la cohorte VACH. VII Congreso Nacional de GESIDA y 9ª Reunión Docente de la RIS. Madrid, 1-4 de diciembre de 2015. Abstract P-075. Disponible en: <http://www.sidastudi.org/es/registro/ff808181516c76b60151a6195c1c0051> (Consulta mayo 2017)
- World Health Organization. Research on the menopause in the 1990's. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1996; 866:12-4. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41841/1/WHO_TRS_866.pdf (Consulta mayo 2017)
- Meditz AL, Moreau KL, MaWhinney S, Gozansky WS, Melander K, Kohrt WM, et al. CCR5 expression is elevated on endocervical CD4+ T cells in healthy postmenopausal women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;59:221-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288615/> (Consulta mayo 2017)
- Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Menopause. 2012;19:1081-7.
- Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. Menopause. 2012 ;19:272-7.
- Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JÅ, Karlsson MK. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. BJOG. 2012;119:810-6.
- Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P, Taylor RN, Watts DH, Kim S, et al. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. Obstet Gynecol. 2006;108:1423-31.
- Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. Am J Epidemiol. 1983;117:651-8.
- Luoto R, Kaprio J, Uutela A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. Am J Epidemiol 1994;139:64-76.

11. Calvet GA, Grinsztejn BG, Quintana M de S, Derrico M, Jalil EM, Cytryn A, et al. Predictors of early menopause in HIV-infected women: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:765.e1-765.e13.
12. Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, Howard AA, Floris-Moore M, Arnsten JH, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis*. 2005;41: 1517-24.
13. Imai K, Sutton MY, Mdodo R, del Rio C. HIV and menopause: a systematic review of the effects of HIV infection on age at menopause and the effects of menopause on response to antiretroviral therapy. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:340309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880754/> (Consulta mayo 2017)
14. Cejtin HE, Taylor R, Watts DH. Assessment of menopausal status among women in the Women's Interagency HIV Study, (WIHS). En: *Proceedings of the 57 International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004*.
15. Ferreira CE, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Magalhães J. Menopause symptoms in women infected with HIV: prevalence and associated factors. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23:198-205.
16. Boonyanurak P, Bunupuradah T, Wilawan K, Lueanyod A, Thongpaeng P, Chatvong D, et al. Age at menopause and menopause-related symptoms in human immunodeficiency virus-infected Thai women. *Menopause*. 2012;19:820-4.
17. Fantry LE, Zhan M, Taylor GH, Sill AM, Flaws JA. Age of menopause and menopausal symptoms in HIV-infected women. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19:703-11.
18. Schneider HPG, Birkhäuser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric*. 2017;20:187-4.
19. Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, Robinson PJ, Davis SR. Moderate-severe vasomotor symptoms are associated with moderate-severe depressive symptoms. *J Womens Health*. 2017 Mar 6. doi: 10.1089/jwh.2016.6142
20. Looby SE, Shifren J, Corless I, Rope A, Pedersen MC, Joffe H, et al. Increased hot flash severity and related interference in perimenopausal human immunodeficiency virus-infected women. *Menopause*. 2014;21: 403-9.
21. Lui-Filho JF, Valadares AL, Gomes D de C, Amaral E, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Menopausal symptoms and associated factors in HIV-positive women. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19:703-11.
22. Clark RA, Cohn SE, Jarek C, Craven KS, Lyons C, Jacobson M, et al. Perimenopausal symptomatology among HIV-infected women at least 40 years of age. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:99-100.
23. Miller SA, Santoro N, Lo Y, Howard AA, Arnsten JH, Floris-Moore M, et al. Menopause symptoms in HIV-infected and drug-using women. *Menopause*. 2005;12:348-56.
24. Maki PM, Rubin LH, Cohen M, Golub ET, Greenblatt RM, Young M, et al. Depressive symptoms are increased in the early perimenopausal stage in ethnically diverse human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Menopause*. 2012 ;19(11):1215-23.
25. Alcaide ML, Parmigiani A, Pallikkuth S, Roach M, Freguja R, Della Negra M, et al. Immune activation in HIV-infected aging women on antiretrovirals--implications for age-associated comorbidities: a cross-sectional pilot study. *PLoS One*. 2013;8(5):e63804.
26. van Benthem BH, Vernazza P, Coutinho RA, Prins M. The impact of pregnancy and menopause on CD4 lymphocyte counts in HIV-infected women. *AIDS*. 2002; 16:919-24.
27. Calvet GA, Velasque L, Luz PM, Cardoso SW, Derrico M, Moreira RI, de Andrade AC, et al. Absence of effect of menopause status at initiation of first-line antiretroviral therapy on immunologic or virologic responses: a cohort study from Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2014;9:e89299.
28. Patterson KB, Cohn SE, Uyanik J, Hughes M, Smurzynski M, Eron JJ. Treatment responses in antiretroviral treatment-naïve premenopausal and postmenopausal HIV-1-infected women: an analysis from AIDS Clinical Trials Group Studies. *Clin Infect Dis*. 2009;49:473-6.
29. Volpe M, Uglietti A, Castagna A, Mussini C, Marchetti G, Bellagamba R, et al. Cardiovascular disease in women with HIV-1 infection. *Int J Cardiol*. 2017; Feb 27. pii: S0167-5273(16)34241-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.117. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527316342413> (Consulta mayo 2017)
30. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2506-12.
31. De Menezes EG, Machado AA, Barbosa F Jr, de Paula FJ, Navarro AM. Bone metabolism dysfunction mediated by the increase of proinflammatory cytokines in chronic HIV infection. *J Bone Miner Metab*. 2017;35:234-42.
32. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011;6:e23688.

33. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2007;23:1521–30.
34. Compston J. HIV infection and bone disease. *J Intern Med*. 2016;280:350–8.
35. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20:2165–7.
36. Cortés YI, Yin MT, Reame NK. Bone density and fractures in HIV-infected postmenopausal women: a systematic review. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2015;26:387–98.
37. Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ, Ferris DC, Irani D, Colon I, et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:554–62.
38. Kim SC, Messing S, Shah K, Luque AE. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) and menopause on risk of progression of cervical dysplasia in human immune-deficiency virus- (HIV-) infected women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013: 784718.
39. Samuel MI, Welch J, Tenant-Flowers M, Poulton M, Campbell L, Taylor C. Care of HIV-positive women aged 50 and over - can we do better?. *Int J STD AIDS*. 2014; 25:303–5.
40. Helen E, Cejtin MD. Care of the human immunodeficiency virus-infected menopausal woman. *Am J Obstet Gynecol* . 2012; 207: 87–93.
41. Kanapathipillai R, Hickey M, Giles M. Human immunodeficiency virus and menopause. *Menopause*. 2013; 20:983–90.
42. Pinzone MR, Moreno S, Cacopardo B, Nunnari G. Is there enough evidence to use bisphosphonates in HIV-infected patients?. A systematic review and meta-analysis. *AIDS Rev*. 2014 ;16(4):213–22.
43. GESIDA. Documento de consenso de Gesida/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH .Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcycrc2012-Documentoconsenso-asistenciaVIHMujeres.pdf> (Consulta mayo 2017)
44. GESIDA. Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH. 2016 Grupo de expertos de GESIDA. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclnicas-2016-osteoporosis.pdf?http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclnicas-2017-TAR.pdf> (Consulta mayo 2017)
45. GESIDA. 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). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclnicas-2017-TAR.pdf> (Consulta mayo 2017)