



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Memoria del Trabajo de Final de Grado

El uso de antirretrovirales reduce la efectividad de los anticonceptivos orales

Gely Maya Calvo

Grado en Enfermería

Año académico 2016-17

DNI del alumno: 43469179F

Trabajo tutelado por Joan Ernest De Pedro Gómez
Departamento de Enfermería y Fisioterapia

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Índice

Acrónimos y abreviaturas.....	3
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Objetivos del trabajo.....	8
Metodología: Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	8
- Nivel de búsqueda.....	9
Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	9
Literatura científica.....	10
- ITIAN, ITINAN modernos, rilpivirina y raltegravir.....	10
- ITINAN.....	12
- IP.....	14
- Métodos anticonceptivos no orales: DPMA, DIU-LNG e implantes.....	15
Discusión.....	17
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22
Anexos.....	28
- Anexo 1: Tablas empleadas para determinar los niveles de evidencia y recomendación.....	28
- Anexo 2: Publicaciones científicas incluidas en el estudio.....	29

Acrónimos y abreviaturas	
ACO	Anticonceptivo combinado oral
AO	Anticonceptivo oral
ARV	Antirretroviral
AUC_(t)	Area under the curve – Área bajo la curva
C_{máx}	Concentración máxima
C_{mín}	Concentración mínima
CME	Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos (publicación de la OMS)
CYP	Citocromo P450
DIU	Dispositivo intrauterino
DIU-LNG	Dispositivo intrauterino con levonorgestrel
DMPA	Acetato de medroxiprogesterona de depósito
DSG	Desogestrel
DTG	Dulotegravir
EE	Etinilestradiol
ENG	Etonogestrel
IP	Inhibidores de la proteasa
ITIAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos/nucleótidos
ITINAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos
EFV	Efavirenz
ETS	Enfermedad de transmisión sexual
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
LNG	Levonorgestrel
NET	Norethindrone
NGMN	Norelgestromina
NGM	Norgestimate
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
TAR	Tratamiento antirretroviral

Resumen

El **objetivo** de este trabajo es demostrar la disminución de la efectividad de los anticonceptivos con el uso concomitante de antirretrovirales.

La **metodología** empleada es la búsqueda de antirretroviral, anticonceptivo, anticonceptivo oral, efectividad, embarazo e interacción en las bases de datos CINHALL, COCHRANE, MEDLINE, PUDMED y SCOPUS con un máximo 10 años de publicación, sólo textos con resumen, en castellano, catalán o inglés. Entre los **resultados** obtenidos se han seleccionado e incluido 29 artículos.

La literatura explica que el uso de anticonceptivos y los ARV amprenavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, sanquinavir o tipranavir parecen interactuar y disminuir el efecto anticonceptivo, debido a esto, es recomendable el uso de tratamientos anticonceptivos no-hormonales con los antirretrovirales anteriores.

Además, el DPMA es altamente recomendable como anticonceptivo asociado a antirretrovirales debido a que no parece interactuar con ninguno de los ARV estudiados en este estudio.

Conclusiones: Existen antirretrovirales que parecen no disminuir la efectividad contraceptiva de anticonceptivos hormonales. Reconocer las interacciones es esencial para poder elegir una combinación efectiva y segura.

Palabras clave

Antirretroviral, anticonceptivo, oral, efectividad, interacción.

Abstract

The **objective** of this work is to demonstrate the decrease of the effectiveness of the contraceptive agents with the use concomitant of anti-retroviral agents.

The **methodology** used is the search of anti-retroviral agents, contraceptive agents, oral contraceptive agents, pregnancy and interaction in the CINHALL, COCHRANE, MEDLINE, PUDMED and SCOPUS databases with a maximum 10 years of publication, only text with abstract, in Spanish, Catalan language or English. Between the **results** obtained are been selected and included 29 articles.

The literature explains that the use the contraceptive agent with the ARV amprenavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, sanquinavir or tipranavir likely interact and decrease the contraceptive effect, because of it, is recommended use a contraceptive non-hormonal treatment with the previous ARV.

Moreover, the DPMA is highly recommended as contraceptive associated with anti-retroviral due to it is likely not interact with any ARV studied in this study.

Conclusion Exist anti-retroviral agents that seems not to decrease the contraceptive effectiveness of the hormonal contraceptive. Recognize the interactions is essential to choose an effective and safe combination.

Keywords

Anti-retroviral, contraceptive, oral, effectivity, interaction.

Introducción

La finalidad de este trabajo es demostrar la disminución de efectividad de los anticonceptivos orales con el uso concomitante de antirretrovirales.

La importancia del tema reside en la alta prevalencia de VIH, según datos de la OMS, en 2012 había 35,3 millones de personas con VIH en el mundo. En España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad estima que hay hasta 150.000 personas infectadas, de las cuales el 30% desconoce su diagnóstico, lo cual impide tomar medidas de prevención de la transmisión y el tratamiento con antirretrovirales de las personas infectadas. (1,2)

Actualmente, gracias a los antirretrovirales, la infección por VIH se ha convertido en una infección crónica y se ha disminuido su progresión a SIDA. Así mismo, en 2012 han fallecido 7.600 personas debido a causas relacionadas con el SIDA.

Las principales vías de transmisión son a través de relaciones sexuales sin protección, la transmisión vertical de madre a hijo (de manera intrauterina, durante el parto o mediante la lactancia materna) y por material punzante contaminado con sangre infectada. En los dos primeros casos, la prevención ideal es el uso del preservativo, sin embargo, existen casos excepcionales, por ejemplo, en los que ambos miembros de la pareja son portadores de VIH (*seropositivos*) y prefieren emplear otro tipo de anticonceptivos o desean ser padres a pesar de conocer el riesgo de transmisión al futuro bebé.

Es esencial un buen programa de educación sexual para dar a conocer el riesgo de contraer VIH entre otras ETS, evitar embarazos no deseados y posibles abortos. En este campo, tanto ginecología como enfermería tienen un papel esencial.

Siguiendo la valoración enfermera, entre los patrones funcionales de M. Gordon, el patrón 9 - *Sexualidad y Reproducción* contiene códigos de valoración como 0912 – Información anticonceptiva, 0913 – Información ETS, 0914 – Información sexual, 0916 – Contacto de riesgo, 0917 – Utilización de anticonceptivos orales y el 0922 – Aborto, (3) todos ellos relacionados con la sexualidad sana, la anticoncepción y los embarazos no deseados, que entre otros motivos, pueden ser debidos a interacción con otros tratamientos como el antirretroviral.

La interacción farmacológica de los anticonceptivos y los antirretrovirales se debe a que ambos se metabolizan por las mismas vías metabólicas gestionadas por el citocromo P450 (CYP). Además, los fármacos pueden ser inhibidores e inductores de CYP. Aunque existen gran variedad de CYP, se calcula que el CYP3A4 y el CYP2C9 son responsables del 67% y el 23% respectivamente del total de 2-hidroxi-EE, el metabolito del EE; los CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A5 tienen un papel menor en la oxidación metabólica del EE. Tras la oxidación se da el proceso de glucuronización del EE, que se lleva a cabo a través del complejo enzimático UDPGT. (4,5)

Por su parte, los antirretrovirales son sustratos del citocromo P450, la mayoría del CYP3A4, además los ARV inhibidores de la proteasa (IP) inhiben varias enzimas CYP, mientras que los ARV inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) son inductores de las enzimas CYP, excepto la rilpivirina. El ritonavir, junto a otros inductores del P450 es un inductor del UDPGT, lo que puede derivar en una disminución de las concentraciones de los sustratos, en este caso, del EE (4,5)

Según las *Recomendaciones sobre el uso de métodos anticonceptivos hormonales en mujeres con VIH o alto riesgo de VIH de la OMS*, para mujeres con VIH explica que:

- Aquellas que empleen ITIAN, ITINAN modernos, etravirina o rilpivirina; y raltegravir pueden emplear cualquier método anticonceptivo hormonal sin restricción, puesto que parecen no tener interacción con dichos anticonceptivos.
- Aquellas que empleen ITINAN que incluyan nevirapina o efavirenz, en general también pueden emplear cualquier método puesto que las ventajas superan los riesgos teóricos o demostrados. Se ha demostrado que la nevirapina no incrementa las tasas de ovulación ni de embarazo mientras que el efavirenz muestra descensos significativos en los niveles de hormonas y tasas de ovulación mayores respecto a las que no empleaban efavirenz.
- Aquellas que empleen IP que incluyan ritonavir o derivados de éste, en general también pueden emplear cualquier método puesto que las ventajas superan los riesgos teóricos o demostrados. El ritonavir disminuye los niveles de gestágenos mientras que uso de parches anticonceptivos administrados junto a IP los aumenta. Según datos farmacocinéticos, no es probable que los ITINAN ni los IP afecten a la eficacia del DMPA.

- Respecto al empleo del DIU-LNG junto a ARV se recomienda cuando la enfermedad es asintomática o leve, puesto que las ventajas superan los riesgos teóricos o demostrados; en caso de enfermedad grave o avanzada no se recomienda el comienzo del uso hasta que mejore, sea leve o asintomática; y en el caso de que esté implantado ya durante una reagudización de la enfermedad, se deberán controlar las posibles infecciones genitales. (6,7)

Objetivos del trabajo

- ◊ Demostrar la disminución de la efectividad de los anticonceptivos orales con el uso concomitante de antirretrovirales.
- ◊ Determinar qué combinaciones reducen más el efecto anticonceptivo.
- ◊ Determinar qué combinaciones reducen menos el efecto anticonceptivo.

Metodología: Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se ha realizado la búsqueda bibliográfica empleando como palabras clave antirretroviral, anticonceptivo, anticonceptivo oral, efectividad, embarazo e interacción, siempre y cuando los resultados no incluyesen los términos ‘transmisión’ y ‘de madre a hijo’; en las bases de datos CINHALL, COCHRANE, MEDLINE, PUDMED y SCOPUS. Los límites de la búsqueda son que los textos sean en castellano, catalán o inglés; entre los años de publicación de 2006 a 2017; y sólo con resumen o *abstract*.

A pesar de que la búsqueda fuese en varios idiomas, todos los artículos incluidos y seleccionados son ingleses, debido a esto, sólo se presentan descriptores y palabras clave en inglés.

MeSH and Keywords	
Descriptores y palabras clave	
Descriptores primarios	Anti-Retroviral Agents Keyword: Anti-Retroviral Agent, Anti-Retroviral
MESH₁	Contraceptive Agents Keyword: Contraceptive Agent, Contraceptive, Oral Contraceptive
Descriptores secundarios	Effectiveness; Pregnancy, Unwanted Keyword: Pregnancy, Interaction
MESH₂	Excluding Transmission, Mother-To-Child

Niveles de búsqueda

- ◇ **1^{er} Nivel:** (Anti-Retroviral Agent* OR Anti-Retroviral* OR Antiretroviral*) AND (Contraceptive Agent* OR Contraceptive*, Oral Contraceptive*)
- ◇ **2^o Nivel:** ((Anti-Retroviral Agent* OR Anti-Retroviral* OR Antiretroviral*) AND (Contraceptive Agent* OR Contraceptive* OR Oral Contraceptive*)) AND (Effectiveness OR Pregnancy Unwanted OR Pregnancy OR Interaction) NOT (Transmi* OR Mother-To-Child)

En una búsqueda inicial se determinó que existían pocos artículos incluyendo sólo anticonceptivos orales, por lo cual se amplió la búsqueda incluyendo los artículos referentes a anticonceptivos hormonales. Debido a la normativa del TFG, se ha re-seleccionado entre los artículos incluidos ya que en un principio eran 42 artículos incluidos cuando la normativa específica un máximo de 30. El método empleado para la re-selección ha sido eliminar los artículos con menor grado de evidencia científica debido a las características del tipo de estudio (opinión de expertos, estudio de casos...), obteniendo finalmente 29 artículos incluidos.

Resultados: de la búsqueda bibliográfica

BASE DE DATOS		ART. ENCONTRADOS	ART. SELECC.	ART. INCLUIDOS
<i>CINHAL</i>	Nivel 1	37	4	0
<i>COCHRANE</i>	Nivel 1	25 ENG 4 ESP	6	3
<i>MEDLINE</i>	Nivel 1	265		
	Nivel 2	96	28	6
<i>PUBMED</i>	Nivel 1	292		
	Nivel 2	82	39	18
<i>SCOPUS</i>	Nivel 1	60	20	2
TOTAL:	5 bases de datos	683 art. encontrados	97 art. seleccionados	29 art. incluidos

De los 29 artículos incluidos, son 4 revisiones bibliográficas, 2 estudios de cohortes y 24 ensayos clínicos, de los cuales 14 son estudios de casos y controles. La clasificación del tipo de estudio incluido y sus resúmenes se expone, por motivos de extensión, en el Anexo 2.

En los siguientes apartados se recoge lo que la literatura expone de diferentes combinaciones antirretroviral-anticonceptivo.

Literatura científica

En farmacología se emplean valores como las $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$, siendo respectivamente la concentración plasmática máxima y la concentración plasmática mínima del fármaco tras su administración, ambos términos relacionados con la absorción y biodisponibilidad. Otro término relevante es el $AUC_{(t)}$ ($ABC_{(t)}$ - Área Bajo la Curva, en castellano), que representa la concentración en función del tiempo e incluye los términos anteriormente citados. Los valores $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$ y $AUC(t)$ son empleados, en este caso, para comparar las concentraciones de los anticonceptivos con el uso de antirretrovirales.

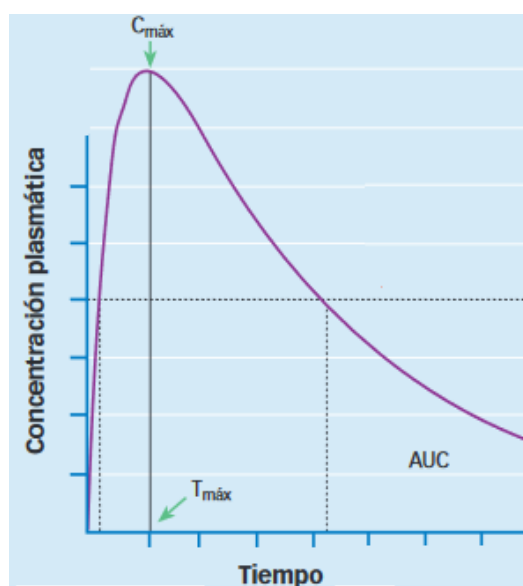


Ilustración 1: Concentración plasmática en función del tiempo, AUC. (39)

ITIANs, ITINANs modernos, rilpivirina y raltegravir

Dolutegravir (DTG)

El estudio realizado por Song et al en Estados Unidos muestra que el empleo de DTG concomitante al método anticonceptivo de 0.035 mg de EE y 0.25 mg de NGM, no interfiere en la efectividad contraceptiva y determina que los valores de EE y NGMN (que es el metabolito activo de NGM) son equivalentes tanto con la coadministración de DTG como sin ella en el caso del placebo, además tampoco se observan cambios significativos en la progesterona, LH ni FSH. A diferencia del resto de estudios, este complementa el uso de ARV y ACO con una dieta moderada en grasa ($\approx 30\%$) para potenciar la interacción farmacológica. El DTG no afecta ni a

la farmacocinética ni la farmacodinámica de los anticonceptivos orales combinados y pueden usarse sin modificar sus respectivas dosis. (8)

Lersivirina

Lersivirina es un inhibidor débil de la glucuronidación y del CYP3A4, por la cual se metaboliza el EE. Sin embargo, el estudio de casos y controles de Davis et al (9), expone que con una dosis diaria de 500-1000 mg de lersivirina co-administrada a un ACO (EE y levonogestrel) incrementa el AUC_{0-24h} de EE un 10%, C_{máx} un 10% y C_{mín} un 3% y disminuye el AUC_{0-24h} de LNG un 13%, C_{máx} un 16% y C_{mín} un 21%, lo cual hace que la combinación lersivirina-EE/levonogestrel parezca ser segura.

Raltegravir

Según el estudio realizado por Anderson et al (10) con el ACO Ortho Tri-Cyclen® co-administrado a 400 mg de raltegravir, parece no existir interacción farmacocinética pues los niveles de EE, NGM y NGMN, el activo metabolito de NGM, no sufren alteraciones significativas. No es necesaria la modificación de dosis de EE, NGMN y/o raltegravir. (10,11)

Rilpivirina

El estudio realizado en UK por Crauwels et al (12) con mujeres VIH negativo muestra que la dosis de EE (35 µg) /NET (1 mg) co-administrado con rilpivirina (25 mg) no afecta a la farmacocinética de NET, pero disminuye la AUC_{0-24h} de EE y C_{mín}, sin embargo, incrementa la C_{máx} un 17%. Tras 14 días de dosis, las concentraciones medias en sangre ya son similares tanto con rilpivirina como sin ella, así pues, se concluye el mantenimiento de la eficiencia y seguridad del uso ACO de EE y NET junto a la rilpivirina.

En contraste con la rilpivirina, no es recomendable el uso de anticonceptivos orales para mujeres cuyo ARV incluye efavirenz y nevirapina debido a las interacciones existentes. (12)

Tenofovir

La co-administración de tenofovir, EE y NGM no supone una alteración en la efectividad de los anticonceptivos debido a que el tenofovir no es un sustrato, inductor

ni inhibidor de la enzima CYP3A por la cual se metaboliza el EE y los metabolitos del NGM. (13)

ITINANS

Efavirenz (EFV)

Según *Effect of Antiretroviral Therapy Including Lopinavir/ Ritonavir or Efavirenz on Etonogestrel-Releasing Implant Pharmacokinetics in HIV-Positive Women* de Vieira et al (14) el uso concomitante de efavirenz e implantes de etonogestrel disminuye la biodisponibilidad de etonogestrel a un 63,4% de AUC_{0-168d} , 53,7% de $C_{m\acute{a}x.}$, and 70% de $C_{m\acute{m}n}$, respecto al grupo control sin ARV. Otros estudios muestran que el EFV en combinación de anticonceptivos orales, disminuyen tanto los niveles de progesterona como los de EFV. (15)

En un estudio comparativo entre el uso de levonogestrel en implante y, EFV, NVP o sin ARV (grupo control), el grupo que combinaba LNG y EFV tuvo 3 embarazos no deseados entre la semana 36 y 48, lo que corresponde al 15% de la muestra. En el grupo control y el que combinaba LNG con NVP no se registraron embarazos. (16)

El tratamiento ARV basado en EFV es un tratamiento de primera línea recomendado por la OMS para países con recursos limitados, a pesar de tener un índice de embarazos superior a otros anticonceptivos como la NVP. (14,17) Según la guía de recomendación de la OMS de 2013, la combinación de TDF/3TC/EFV es sugerida como tratamiento de primera línea para mujeres en edad reproductiva. (15)

La tasa de embarazo para usuarias de implantes de etonogestrel y levonogestrel es de 1,4/100 mujeres·año, mientras que con de implantes de etonogestrel es de 3,3/100 y 1,1/100 con el uso concomitante de EFV y NVP, respectivamente. En caso de los implantes de levonogestrel las cifras son de 4,2 y 1,0/100 mujeres·año asociado al uso de EFV y NVP, respectivamente. (17)

La dosis de 600 mg diarios de EFV co-administrado con los componentes (EE y NGMN) de Ortho Cyclen® no altera la concentración de EE respecto al uso Ortho

Cyclen® solo. Sin embargo, respecto a NGMN disminuye un 64%, 46% y 82% la AUC, C_{máx} y C_{mín}, respectivamente. (12,18)

La combinación de EFV, lamivudina, zidovudina no interfiere en la efectividad del DPMA. (19)

Nevirapina (NVP)

El uso de nevirapina co-administrado con EE muestra un aumento en la concentración de niveles de EE, lo que parece indicar que se mantiene la eficacia anticonceptiva aún con el uso de NVP. (20)

Un estudio de 24 semanas de Nanda et al (21) concluye que el uso de NVP concomitante a anticonceptivos orales, a pesar de aumentar un 4% la ovulación, no aumenta significativamente la tasa de embarazos respecto a las mujeres que no toman ARV puesto que la probabilidad de embarazo en el grupo que tomaba NVP era de 4.8%, mientras que el grupo control era de 5.0%.

La concentración media de NVP incrementa un 17% tras 12h del uso concomitante de NVP y ACO (0.150 mg desogestrel /0.030 mg EE), sin embargo, la concentración media de EFV tras 12h empleando EFV con el mismo ACO disminuye significativamente un 22%. (22) Se concluye así, que el EFV co-administrado a ACO no solo disminuye la efectividad contraceptiva, sino que también interfiere en el efecto anti-retroviral. (21,22)

Según, Scarsi et al (23), el peso es un predictor de las concentraciones de LNG, creando así la relación de *‘al aumento de un kilo de peso, disminuye 5 pg/mL el LNG.’* Tras 24 semanas de estudio concluyen que las concentraciones de LNG disminuyeron entre un 40 y un 54% en mujeres tratadas con EFV, a pesar de tener un peso inferior, comparadas con las que no tomaban ARV. En el caso del uso concomitante de NVP y LNG en implantes, la concentración fue entre un 32 y un 39% superior a la del grupo control, aunque esto podría explicarse parcialmente por el peso corporal.

La combinación de NVP, lamivudina y stavudina o zidovudina no parece disminuir la efectividad de los implantes de LNG. (24)

IP: Inhibidores de la proteasa

El uso concomitante de ARV con IP y NET oral incrementa el $AUC_{(t)}$ un 50% con respecto al grupo control que no tomaba IP o ningún tipo de ARV. (25)

Darunavir (DRV)

El uso de DRV/r 600 mg/100 mg junto a EE y NET oral disminuye un 44% el AUC_{0-24h} de EE, un 32% la $C_{m\acute{a}x}$ y un 62% la $C_{m\acute{i}n}$; el AUC_{0-24h} de NET disminuye un 14%, la $C_{m\acute{a}x}$ un 10% y la $C_{m\acute{i}n}$ un 30% respecto a la administración de EE/NET sola. (26)

Tanto ITINAN como IP se metabolizan por la vía enzimática CYP3A4 del citocromo P450. (12,22,26,27) DRV es sustrato de CYP3A4, mientras que el RTV es un gran inhibidor tanto del CYP3A4 and CYP2C9, que también induce al CYP3A4 y la glucuronidación, debido a que los anticonceptivos hormonales se metabolizan por las mismas vías que los ITINAN, IP se generan interacciones. (26)

Ritonavir (RTV)

Según el estudio de Kasserra et al (28), realizado con una muestra de 24 mujeres sanas no embarazadas, de entre 18 y 40 años con una de IMC entre 19 y 32, el uso de ritonavir junto a la dosis oral de 0.035 mg de EE y 1 g de NET disminuye el AUC_{0-24} de EE a un 71% y la $C_{m\acute{a}x}$ un 89%, mientras que el AUC_{0-24} de NET disminuye a 93%. El uso de ritonavir asociado a vicriviroc junto a 0.035 mg de EE y 1 g de NET disminuye el AUC_{0-24} de EE a 71% y el de NET a 83%; y la $C_{m\acute{a}x}$ a 89%.

Una dosis oral fija de 0.35 mg NET y 300 mg /100 mg atazanavir/ritonavir incrementa el AUC_{0-24h} de NET un 50.2%, la $C_{m\acute{a}x}$ un 52.6% mientras que disminuye entre un 20 y un 40% la distribución. La semivida del fármaco no se ve alterada. (29)

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

Ritonavir, nelfinavir y lopinavir son asociados a fallos anticonceptivos debido a que disminuyen los niveles de EE. (11) Ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A4 (14) , debido a esto se recomienda un tratamiento anticonceptivo no-hormonal en caso de emplear ritonavir o LPN/r. (30)

Un estudio realizado a 32 mujeres en el que se compara el AUC de EE y NGMN con el uso de EE vía oral, EE transdérmico y NGMN transdérmico, co-administrado y sin co-administrar LPV/r muestra que la AUC_{0-48h} de EE disminuye un 55% con el uso de píldora de etinilestradiol respecto al uso de píldora EE co-administrada a LPV/r. En el uso de parches de EE junto a LPV/r disminuye el AUC_{0-168h} un 45%. Por otra parte, el uso de parches de NGMN co-administrado con LPV/r aumenta el AUC_{0-168h} un 83% respecto al control. Los niveles de EE con el uso de LPV disminuyen, sin embargo, el aumento de los niveles de NGMN y progesterona con el uso concomitante de parches de NGMN y LPV/r, hace pensar que se mantiene la eficacia contraceptiva de las combinaciones de NGMN y LPV/r. (27)

De acuerdo con el estudio de Vieira (14), el uso de implantes de etonogestrel junto a LPV/r aumenta la biodisponibilidad de etonogestrel un 52% de AUC_{0-168d} , 60,6% de $C_{máx}$ y un 33,8% de comparado con un grupo control sin ARV. Además, concluyen que dicha combinación no altera el recuento de linfocitos T CD4, es decir, el uso del anticonceptivo no disminuye el efecto antirretroviral.

La $C_{mín}$ tras dos ciclos hormonales orales de EE/ENG junto al uso de ritonavir, disminuye 32% de EE y un 8% de ENG respecto a los valores iniciales. (31)

Métodos anticonceptivos no orales: DPMA, DIU-LNG e implantes

El uso de DPMA IM co-administrado a LPV/r aumenta significativamente el AUC_{0-12} semanas un 46% y $C_{máx}$ un 66%. (32) La combinación de EFV, lamivudina, zidovudina no interfiere en la efectividad del DPMA. (19) El uso de DPMA junto a EFV, NVP y nelfinavir es seguro. (20,30,33)

Una dosis de DPMA de 150 mg IM inhibe la ovulación durante 14 semanas, evitando la concepción. En un estudio de 12 semanas co-administrándolo con efavirenz, nevirapina y nelfinavir, no hay cambios significativos en el $AUC_{0-12semanas}$, $C_{máx}$, $C_{mín}$ ni hay ningún embarazo. (33)

La eficiencia de DPMA inyectable y el LNG intrauterino (DIU-LNG) no se ven afectados por el uso de ARV. (34) Varios estudios muestran fallos de contracepción con

el uso de Implanon® en mujeres VIH positivo con tratamiento ARV basados en EFV. (22) La tasa de embarazo de mujeres que emplean implantes anticonceptivos y EFV es generalmente de un rango entre el 6 y el 15%, además de que su uso prolongado aumenta más la incidencia de embarazos no deseados. (35) La incidencia de embarazos es mayor con anticonceptivos orales que con implantes anticonceptivos, siendo el doble con el uso concomitante de EFV. (36)

Respecto a otros métodos anticonceptivos, exceptuando los DIU y métodos permanentes, obtienen una tasa de embarazo entre 3.1 y 4.1 veces mayor a con implantes contraceptivos. El uso concomitante efavirenz a cualquier método anticonceptivo (a excepción de DIU y métodos permanentes) aumenta la tasa de embarazo entre 1.6 y 2.8 veces más que con implantes. (17)

Discusión

Referente a los objetivos del trabajo, se puede concluir que sí existen interacciones en la capacidad contraceptiva de los anticonceptivos con el uso de ARV, pero no en todos ni en el mismo grado.

A modo de esquema, se adjunta una tabla representativa de las interacciones existentes entre anticonceptivos y antirretrovirales, marcado como ‘Sí’ en caso de evidencia de que exista interacción; en caso contrario se ha marcado como ‘No’, mientras que si no hay estudios o interacciones significativas al respecto se ha dejado la casilla en blanco.

ARV \ Anti-conceptiv	EE – Etilnilestradiol	LNG Levonorgestrel	NET Norethidrone	NGMN	NGM Norgestimate	DPMA	DIU-LNG
Efavirenz	No	Sí		Sí	Sí	No	No
Dulotegravir	No			No	No		
Darunavir			Sí				
Lamivudina		No					
Ledipasvir	No				No		
Lersivirina	No	Sí					
Lopinavir	Sí			No	Sí		
Nelfinavir	Sí						
Nevirapina	No	No					
Raltegravir	No			No	No		
Rilpivirina	No		No				
Ritonavir	Sí		No	Sí			
Stavudina		No					
Sofosbuvir	No				No		
Tenofovir	No				No		
Vicriviroc	No			No			
Zidovudina		No					

Recomendaciones

Las siguientes recomendaciones son basadas en Grados de recomendación (SIGN) derivadas del nivel de evidencia del estudio relacionado con dichas recomendaciones. (37). [Ver tablas Anexo 1] No se incluyen recomendaciones de nivel inferior a B, puesto que no existe evidencia certera de que los beneficios superen los inconvenientes reales o teóricos; o directamente los beneficios son inferiores a los inconvenientes.

Los ITIAN pueden emplearse sin ningún tipo de restricción. Nivel de recomendación A. (8–10,13) El DTG, lersivirina, raltegravir y rilpivirina no parece afectar ni a la farmacocinética ni la farmacodinámica de los anticonceptivos orales combinados y pueden usarse sin modificar sus respectivas dosis. (8–10,12,38) Nivel de recomendación B.

En caso de emplear ritonavir o LPN/r, se recomienda un tratamiento anticonceptivo no-hormonal. (30) Nivel de recomendación A.

A las mujeres VIH positivo que empleen como ARV amprenavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, nevirapina, sanquinavir o tipranavir se les debe recomendar, un método anticonceptivo no-hormonal, ya que la interacción entre los anticonceptivos y dichos ARV es significativa. (30) Nivel de recomendación B.

La combinación de EFV, lamivudina, zidovudina no interfiere en la efectividad del DPMA. (19) El DPMA es altamente recomendable debido a que no parece interactuar con ninguno de los ARV estudiados manteniendo la eficiencia anticonceptiva. (19,30,32–34). Nivel de recomendación A.

En general, estas recomendaciones coinciden con las de las *Recomendaciones sobre el uso de métodos anticonceptivos hormonales en mujeres con VIH o alto riesgo de VIH*. (6,7)

La OMS (7), en *Métodos anticonceptivos hormonales para mujeres con VIH o alto riesgo de VIH*, detalla en el punto 3.4, como *Recomendaciones para mujeres con VIH que estén recibiendo terapia antirretroviral*, que:

‘Las mujeres que estén recibiendo un TAR que incluya efavirenz o nevirapina pueden usar en general ACO, parches, anillos, inyectables combinados, AGO, NET-EN e implantes (categoría 2 de los CME). No obstante, las mujeres que reciban efavirenz o nevirapina pueden usar el DMPA sin restricción (categoría 1 de los CME).’

Las categorías 1 y 2 del CME corresponden a ‘*Situación para la que no existen restricciones al uso del método anticonceptivo*’ y ‘*Situación en la que, en general, las ventajas de utilizar el método superan a los riesgos teóricos o demostrados*’, respectivamente.

Sin embargo, en varios estudios se ha expuesto un claro aumento de la tasa de embarazo del uso concomitante de anticonceptivos y efavirenz respecto a otros antirretrovirales, más concretamente la nevirapina. La gestación no solo es un efecto indeseado en caso de usar anticonceptivos, sino que además puede significar la transmisión de VIH a la descendencia vía intrauterina o durante el parto; o la decisión de aborto por embarazo no deseado, con todo el dilema ético-moral y emocional que ello lleva consigo. Conociendo la existencia de combinaciones con menor interacción farmacológica y, por ende, menor tasa de embarazos, ¿es el efavirenz tan rentable económicamente como para recomendarlo antes que otros TAR más seguros? Hasta qué punto es éticamente aceptable basar las prescripciones o recomendaciones en situaciones en las que ‘*en general, las ventajas de utilizar el método superan a los riesgos teóricos o demostrados*’ cuando existen alternativas más seguras, y en este caso, con una categoría de CME menor.

Teniendo sólo en cuenta el aspecto económico, ¿es posible que el tratamiento anticonceptivo y antirretroviral de una persona sea igual o menor que el de dos? Si pasamos de tener una persona infectada a dos, es lógico pensar que el gasto, a largo plazo, será mayor que una pequeña inversión que evite otros gastos: de embarazo, parto, posible infección de la descendencia y tratamiento de por vida para ésta.

La literatura evidencia que no sólo existe disminución en la efectividad contraceptiva debido al uso concomitante de anticonceptivos y antirretrovirales, sino que además también se disminuye el efecto de los ARV.

Limitaciones del propio estudio

Es posible que los datos recogidos en este estudio bibliográfico no puedan extrapolarse a la población mundial debido a características propias de la población estudiada, que en general es africana. Se ha visto que en varios estudios se tienen en cuenta valores como la edad, el peso o el IMC y, en los dos últimos casos, si bien se sabe que la población de países desarrollados tiene tendencia a tener un peso e IMC más alto, en países en vías de desarrollo es todo lo contrario.

Limitaciones de los artículos consultados

Los ensayos clínicos incluidos, en general, tienen muestras pequeñas que van de las 14 personas a 70, sin embargo, los estudios de cohortes, que contienen datos de mayor población, no difieren en los resultados.

6 de los 29 artículos son estudios abiertos, lo que aumenta la probabilidad de sesgos debido al conocimiento de en qué grupo están los participantes. Por otra parte, no existen estudios que aleatoricen el uso de antirretrovirales en mujeres infectadas, puesto que dejar a una persona VIH positivo sin tratamiento es antiético. Se deberían realizar más estudios aleatorizados en el uso (o no) de ARV en una muestra de población sana.

Por otra parte y contradictoriamente al párrafo anterior, algunos estudios usan como criterio de exclusión de la muestra la infección por VIH, es decir, la muestra es de mujeres sanas y aunque es una forma de ver sin tantos sesgos la interacción que exista entre anticonceptivos y antirretrovirales, los resultados y conclusiones extraídos se usarán con mujeres infectadas con VIH para desarrollar guías de recomendación y práctica clínica, que es la población diana.

Conclusiones

Sí existe interacción entre los antirretrovirales y los anticonceptivos hormonales, debido a que, en general, se metabolizan por las mismas vías metabólicas. Sin embargo, no todas estas interacciones significan una disminución en la capacidad contraceptiva de los anticonceptivos por lo que se tiene que estudiar cada interacción antirretroviral-anticonceptiva de forma individual.

Según los estudios, un anticonceptivo de alta recomendación debido a su baja interacción general con los antirretrovirales es el DPMA. Por otro lado, se desaconseja el uso de los antirretrovirales efavirenz y ritonavir o ARV con base de ritonavir cuando se empleen anticonceptivos, debido a la gran tasa de interacción entre ambos tipos de fármacos y alta incidencia de embarazos (15%) en el caso del primero.

Gracias a la gran variedad de anticonceptivos hormonales y antirretrovirales se facilita la elección de una combinación anticonceptiva-antirretroviral que no disminuya la efectividad contraceptiva, siendo éste un mecanismo de prevención de transmisión vertical.

Es necesario realizar más estudios, y en diferentes tipos de muestra, acerca de las diferentes combinaciones de TAR y anticonceptivo, de forma que se conozcan y establezcan las combinaciones más seguras en las recomendaciones y uso a nivel práctico. Una vez realizados los pertinentes ensayos clínicos, sería conveniente realizar una revisión sistemática en la que se incluyesen además de los términos empleados en este trabajo, todos los nombres de TAR, de forma que se obtengan datos de todos los ARV relacionados con anticonceptivos. De esta manera sería posible saber, en su totalidad, qué combinaciones tienen más o menos interacción antirretroviral-anticonceptivo. Reconocer las interacciones entre los anticonceptivos y antirretrovirales es esencial para poder elegir una combinación efectiva y segura.

Bibliografía

1. Datos epidemiológicos del sida en España | infoSIDA [Internet]. [citado 30 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.infosida.es/que-es-el-vih/datos-epidemiologicos/datos-en-espana#>
2. Datos epidemiológicos del sida en el mundo | infoSIDA [Internet]. [citado 30 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.infosida.es/que-es-el-vih/datos-epidemiologicos/datos-mundiales>
3. Antonio A. Arribas Cachá (coordinador principal), José Luis Aréjula Torres, Ricardo Borrego de la Osa, María Domingo Blázquez, Maribel Morente Parra, Juana Robledo Martín, et al. Valoración , Enfermera Estandarizada. En: Valoración De Enfermería [Internet]. 2006. p. 680. Disponible en: http://ome.fuden.es/media/docs/ccve_cd.pdf
4. Tseng A, Hills-Nieminen C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2013;9(5):559-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425052>
5. Tuset M. Interacciones clínicamente relevantes de los antirretrovirales. En: Vicente G de, editor. [2º Seminario de Atención Farmacéutica] Jornadas de Actualización Terapéutica en el Tratamiento Antirretroviral [Internet]. Barcelona; 2002 [citado 13 de junio de 2017]. p. 97-125. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/5_interacciones.pdf
6. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. *Inpharma Wkly* [Internet]. mayo de 2001;NA;(1287):6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.2165/00128413-200112870-00010%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1519579>
7. World Health Organization. Métodos anticonceptivos hormonales para mujeres con VIH o alto riesgo de VIH. En 2014. p. 16. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162165/1/WHO_RHR_14.24_spa.pdf?ua=1
8. Song IH, Borland J, Chen S, Wajima T, Peppercorn AF, Piscitelli SC. Dolutegravir Has No Effect on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptives With Norgestimate and Ethinyl Estradiol. *Ann Pharmacother* [Internet]. julio de 2015;49(7):784-9. Disponible en:

- <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028015580637>
9. Davis J, Langdon G, Layton G, Chong CL, Ndongo M-N, Vourvahis M. The effect of lersivirine, a next-generation NNRTI, on the pharmacokinetics of midazolam and oral contraceptives in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 22 de noviembre de 2012;68(11):1567-72. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-012-1287-5>
 10. Anderson MS, Hanley WD, Moreau AR, Jin B, Bieberdorf FA, Kost JT, et al. Effect of raltegravir on estradiol and norgestimate plasma pharmacokinetics following oral contraceptive administration in healthy women. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. abril de 2011;71(4):616-20. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2010.03885.x>
 11. Sharma M, Walmsley S. Contraceptive options for HIV-positive women: making evidence-based, patient-centred decisions. *HIV Med* [Internet]. julio de 2015;16(6):329-36. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12221>
 12. Crauwels HM, Heeswijk RPG van, Buelens A, Stevens M, Hoetelmans RMW. Lack of an effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1 de febrero de 2014;52(2):118-28. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.222>
 13. Kearney BP, Mathias A. Lack of Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Pharmacokinetics of Hormonal Contraceptives. *Pharmacotherapy* [Internet]. agosto de 2009;29(8):924-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.29.8.924>
 14. Vieira CS, Bahamondes M V., de Souza RM, Brito MB, Rocha Prandini TR, Amaral E, et al. Effect of Antiretroviral Therapy Including Lopinavir/Ritonavir or Efavirenz on Etonogestrel-Releasing Implant Pharmacokinetics in HIV-Positive Women. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. agosto de 2014;66(4):378-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798768>
 15. Perry SH, Swamy P, Preidis GA, Mwanyumba A, Motsa N, Sarero HN. Implementing the Jadelle implant for women living with HIV in a resource-limited setting: concerns for drug interaction leading to unintended pregnancies. *AIDS* [Internet]. marzo de 2014;28(5):791-3. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0>

0002030-201403130-00018

16. Scarsi KK, Darin KM, Nakalema S, Back DJ, Byakika-Kibwika P, Else LJ, et al. Unintended Pregnancies Observed With Combined Use of the Levonorgestrel Contraceptive Implant and Efavirenz-based Antiretroviral Therapy: A Three-Arm Pharmacokinetic Evaluation Over 48 Weeks. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de marzo de 2016;62(6):675-82. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ1001>
17. Patel RC, Onono M, Gandhi M, Blat C, Hagey J, Shade SB, et al. A retrospective cohort analysis comparing pregnancy rates in HIV-positive women using contraceptives and efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya. *Lancet HIV* [Internet]. noviembre de 2015;2(11):e474-82. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301815001848>
18. Sevinsky H, Eley T, Persson A, Garner D, Yones C, Nettles R, et al. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. *Antivir Ther* [Internet]. 2011;16(2):149-56. Disponible en: <http://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=1725&pid=48>
19. Nanda K, Amaral E, Hays M, Viscola MAM, Mehta N, Bahamondes L. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril* [Internet]. octubre de 2008;90(4):965-71. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028207029998>
20. Thurman AR, Anderson S, Doncel GF. Effects of Hormonal Contraception on Antiretroviral Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. junio de 2014;71(6):523-30. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/aji.12210>
21. Nanda K, Delany-Moretlwe S, Dubé K, Lendvay A, Kwok C, Molife L, et al. Nevirapine-based antiretroviral therapy does not reduce oral contraceptive effectiveness. *AIDS* [Internet]. octubre de 2013;27(November 2014):S17-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088680>
22. Landolt NK, Phanuphak N, Ubolyam S, Pinyakorn S, Kriengsinyot R, Ahluwalia J, et al. Efavirenz, in contrast to nevirapine, is associated with unfavorable progesterone and antiretroviral levels when coadministered with combined oral contraceptives. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(5):534-9.

23. Scarsi K, Lamorde M, Darin K, Dilly Penchala S, Else L, Nakalema S, et al. Efavirenz- but not nevirapine-based antiretroviral therapy decreases exposure to the levonorgestrel released from a sub-dermal contraceptive implant. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2 de noviembre de 2014;17(4(Suppl 3)):19484. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393993> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4224805>
24. Hubacher D, Liku J, Kiarie J, Rakwar J, Muiruri P, Omwenga J, et al. Effect of concurrent use of anti-retroviral therapy and levonorgestrel sub-dermal implant for contraception on CD4 counts: a prospective cohort study in Kenya. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 1 de marzo de 2013;16(1):18448. Disponible en: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/18448>
25. Atrio J, Stanczyk FZ, Neely M, Cherala G, Kovacs A, Mishell DR. Effect of Protease Inhibitors on Steady-State Pharmacokinetics of Oral Norethindrone Contraception in HIV-Infected Women. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. enero de 2014;65(1):72-7. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3946363&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Sekar VJ, Lefebvre E, Guzman SS, Felicione E, De Pauw M, Vangeneugden T, et al. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women. *Antivir Ther.* 2008;13(4):563-9.
27. Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, Park J-G, Watts H, Aweeka F, et al. Contraceptive Efficacy of Oral and Transdermal Hormones When Co-Administered With Protease Inhibitors in HIV-1-Infected Women: Pharmacokinetic Results of ACTG Trial A5188. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. diciembre de 2010;55(4):473-82. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201012010-00009>
28. Kasserra C, Li J, March B, O'Mara E. Effect of Vicriviroc With or Without Ritonavir on Oral Contraceptive Pharmacokinetics: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Fixed-Sequence Crossover Trial in Healthy Women. *Clin Ther.* 2011;33(10):1503-14.
29. DuBois BN, Atrio J, Stanczyk FZ, Cherala G. Increased exposure of norethindrone in HIV+ women treated with ritonavir-boosted atazanavir therapy.

- Contraception [Internet]. enero de 2015;91(1):71-5. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010782414006398>
30. El-Ibiary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 6 de enero de 2008 [citado 6 de abril de 2017];13(2):123-32. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13625180701829952>
 31. Kancheva Landolt N, Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Ubolyam S, Thammajarak N, Cremers S, et al. High variability of hormonal levels and no clinically relevant interaction between ethinyl estradiol, desogestrel and lopinavir/ritonavir in a small sample of HIV-positive adolescents. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. marzo de 2016;72(5):1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990825>
 32. Luque AE, Cohn SE, Park J-G, Cramer Y, Weinberg A, Livingston E, et al. Depot Medroxyprogesterone Acetate in Combination with a Twice-Daily Lopinavir-Ritonavir-Based Regimen in HIV-Infected Women Showed Effective Contraception and a Lack of Clinically Significant Interactions, with Good Safety and Tolerability: Results of the. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. abril de 2015;59(4):2094-101. Disponible en: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.04701-14>
 33. Cohn SE, Park J-G, Watts DH, Stek A, Hitti J, Clax P a, et al. Depo-medroxyprogesterone in Women on Antiretroviral Therapy: Effective Contraception and Lack of Clinically Significant Interactions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 27 de febrero de 2007;81(2):222-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192768>
 34. Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE. Contraception for the HIV-Positive Woman: A Review of Interactions between Hormonal Contraception and Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;2012:1-15. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/idog/2012/890160/>
 35. Shelton JD. Reduced Effectiveness of Contraceptive Implants for Women Taking the Antiretroviral Efavirenz (EFV): Still Good Enough and for How Long? *Glob Heal Sci Pract* [Internet]. 1 de diciembre de 2015;3(4):528-31. Disponible en: <http://www.ghspjournal.org/cgi/doi/10.9745/GHSP-D-15-00356>
 36. Pyra M, Heffron R, Mugo NR, Nanda K, Thomas KK, Celum C, et al.

- Effectiveness of hormonal contraception in HIV-infected women using antiretroviral therapy. AIDS [Internet]. noviembre de 2015;29(17):2353-9. Disponible en: <http://journals.lww.com/aidsonline/>
37. J.Primo. Niveles de evidencia y grados de recomendacion (I/II). Enferm Inflammatoria Intest [Internet]. 2003;2:1-4. Disponible en: <http://www.svpd.org/mbe/niveles-grados.pdf>
 38. Tittle V, Bull L, Boffito M, Nwokolo N. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions Between Antiretrovirals and Oral Contraceptives. Clin Pharmacokinet. 2015;54(1):23-34.
 39. Aleixandre A, Puerro M. Capitulo 1. Principios generales. Absorción y distribución de los fármacos. En: Farmacología básica [Internet]. [citado 12 de junio de 2017]. Disponible en: <http://media.axon.es/pdf/69379.pdf>

Anexos

ANEXO 1: Tablas empleadas para determinar los niveles de evidencia y recomendación.

(37)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+.

ANEXO 2: Publicaciones científicas incluidas en el estudio

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(8)												
I. Song, J. Borland, S. Chen, et al	Dolutegravir Has No Effect on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptives with Norgestimate and Ethinyl Estradiol	Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego. Evidencia 1+++	Usando un común ACO (NGM 0.25 mg/EE 0.035 mg) se realiza un estudio con 16 mujeres durante un ciclo menstrual en un centro de Estados Unidos. Del día 1 al 10 se aleatorizó quién recibía 50mg de dolutegravir y quién placebo, ambos con una dieta moderada en grasa ($\approx 30\%$) para potenciar la interacción, se cambió de tratamiento durante el periodo de los días 12 a 21. Resultados:												
Año de publicación: 2015															
Base de datos de procedencia: Pubmed															
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AUC</th> <th>C_{máx}</th> <th>Concentración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NGM + DTG o placebo</td> <td>0.975</td> <td>0.890</td> <td>0.932</td> </tr> <tr> <td>EE + DTG o placebo</td> <td>1.03</td> <td>0.99</td> <td>1.02</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tampoco hubo diferencias significativas en las FSH y LH y progesterona. Conclusión: DTG no parece tener efecto en la farmacocinética o farmacodinámica de NGM/EE.</p>		AUC	C _{máx}	Concentración	NGM + DTG o placebo	0.975	0.890	0.932	EE + DTG o placebo	1.03	0.99	1.02
	AUC	C _{máx}	Concentración												
NGM + DTG o placebo	0.975	0.890	0.932												
EE + DTG o placebo	1.03	0.99	1.02												

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(9)
J. Davis, G- Langdon, G. Layton, et al.	The effect of lersivirina, a next-generation NNRTI, on the pharmacokinetics of midazolam and oral contraceptives in healthy subjects	Estudio casos y controles aleatorizado Nivel de evidencia 1-	Este estudio pretende investigar el efecto de lersivirina en el metabolismo CYP3A4 y/o glucuronidación bajo la co-administración de midazolam, etinilestradiol y levonorgestrel. Se realizan dos estudios con sujetos sanos que emplean dosis diarias altas (500-1000 mg), uno co-administrándolo con midazolam y otro co-administrándolo con ACO (EE y levonogestrel), que son sustratos de por CYP3A4, UGT2B7, y/o glicoproteína-P. Resultados: La concentración en plasma de midazolam disminuye entre un 20 y un 36% mientras que en el estudio con ACO, el EE y el levonogestrel disminuyen un 10% y un 13% respectivamente su concentración en plasma. Conclusión: Lersivirina es un débil inhibidor de CYP3A4 y de la glucuronidación; y un inhibidor de la glicoproteína-P. En ambos estudios, lersivirina parece ser seguro y bien tolerado
Año de publicación: 2012			
Base de datos de procedencia: Medline			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(10)									
M. Anderson, W. Hanley, A. Monreau, et al.	Effect of raltegravir on estradiol and norgestimate plasma pharmacokinetics following oral contraceptive administration in healthy women	Ensayo clínico aleatorizado, Nivel de evidencia 1+++	<p>En dos periodos, se establecen de forma aleatoria dos grupos con 19 mujeres sanas, uno recibe un ACO (EE y NGM) co-administrado a 400 mg de raltegravir y el otro a placebo.</p> <p>Resultados:</p> <table border="1" data-bbox="810 459 1460 600"> <thead> <tr> <th data-bbox="810 459 1027 506">Niveles de</th> <th data-bbox="1027 459 1233 506">AUC_{0-24 h}</th> <th data-bbox="1233 459 1460 506">C_{máx}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="810 506 1027 553">EE*</td> <td data-bbox="1027 506 1233 553">0.98</td> <td data-bbox="1233 506 1460 553">1.06</td> </tr> <tr> <td data-bbox="810 553 1027 600">NGMN*</td> <td data-bbox="1027 553 1233 600">1.14</td> <td data-bbox="1233 553 1460 600">1.29</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Niveles medidos bajo la co-administración de raltegravir respecto a sin él.</p> <p>Conclusión: Raltegravir no tiene efectos farmacocinéticos significativos sobre el EE o NGMN. El uso de raltegravir y anticonceptivos orales EE y NGM no necesitan modificaciones de dosis.</p>	Niveles de	AUC _{0-24 h}	C _{máx}	EE*	0.98	1.06	NGMN*	1.14	1.29
Niveles de				AUC _{0-24 h}	C _{máx}							
EE*				0.98	1.06							
NGMN*	1.14	1.29										
Año de publicación:2011												
Base de datos de procedencia: Medline												

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(11)
M. Sharma, S. Walmsey	Contraceptive options for HIV-positive women: making evidence-based, patient-centred decisions	Revisión bibliográfica. Nivel de evidencia 2+	<p>Búsqueda en Pubmed de los términos VIH, anticoncepción, progresión de VIH, adquisición de VIH, transmisión de VIH; combinado con antirretroviral y anticonceptivo. La literatura expone que el uso concomitante altera la eficacia de la anticoncepción, aumenta las interacciones o incrementa la toxicidad. Los anticonceptivos hormonales no parecen afectar a la progresión del VIH. El impacto de los anticonceptivos orales sobre la transmisión y adquisición del VIH permanecen inciertos, sobre todo con los anticonceptivos inyectables. Son necesarios estudios sobre anticonceptivos más recientes como los DIU, anillos y parches anticonceptivos.</p>
Año de publicación: 2015			
Base de datos de procedencia: Scopus			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(12)																																
H. Crauwels, R. Heeswijk, A. Buelens, et al	Lack of an effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone in healthy volunteers	Estudio abierto de casos y controles. Nivel de evidencia 2++	<p>El objetivo es evaluar la interacción entre rilpivirina y ACO como EE/NET, que son metabolizados por múltiples vías, incluyendo el citocromo P450 3A4 (CYP3A4).</p> <p>Durante 3 ciclos menstruales consecutivos, 12 mujeres sanas recibieron EE (35 µg) /NET (1 mg) durante los días 1-21. En el tercer ciclo se co-administró durante los días 1-15 con 25mg de rilpivirina.</p> <p>Resultados: La co-administración de rilpivirina a EE/NET no parece demostrar interacción, además fue bien tolerado.</p> <table border="1" data-bbox="799 680 1461 1151"> <thead> <tr> <th data-bbox="799 680 1007 725">EE</th> <th data-bbox="1007 680 1161 725">AUC_{0-24h}</th> <th data-bbox="1161 680 1316 725">C_{máx}</th> <th data-bbox="1316 680 1461 725">C_{mín}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="799 725 1007 770">1º ciclo</td> <td data-bbox="1007 725 1161 770">1.14</td> <td data-bbox="1161 725 1316 770">1.17</td> <td data-bbox="1316 725 1461 770">1.09</td> </tr> <tr> <td data-bbox="799 770 1007 815">2º ciclo</td> <td data-bbox="1007 770 1161 815">1.10</td> <td data-bbox="1161 770 1316 815">1.06</td> <td data-bbox="1316 770 1461 815">1.03</td> </tr> <tr> <td data-bbox="799 815 1007 916">3º ciclo (con rilpivirina)</td> <td data-bbox="1007 815 1161 916">1.19</td> <td data-bbox="1161 815 1316 916">1.30</td> <td data-bbox="1316 815 1461 916">1.16</td> </tr> <tr> <th data-bbox="799 916 1007 960">NET</th> <th data-bbox="1007 916 1161 960">AUC_{0-24h}</th> <th data-bbox="1161 916 1316 960">C_{máx}</th> <th data-bbox="1316 916 1461 960">C_{mín}</th> </tr> <tr> <td data-bbox="799 960 1007 1005">1º ciclo</td> <td data-bbox="1007 960 1161 1005">0.89</td> <td data-bbox="1161 960 1316 1005">0.94</td> <td data-bbox="1316 960 1461 1005">0.99</td> </tr> <tr> <td data-bbox="799 1005 1007 1050">2º ciclo</td> <td data-bbox="1007 1005 1161 1050">0.84</td> <td data-bbox="1161 1005 1316 1050">0.83</td> <td data-bbox="1316 1005 1461 1050">0.90</td> </tr> <tr> <td data-bbox="799 1050 1007 1151">3º ciclo (con rilpivirina)</td> <td data-bbox="1007 1050 1161 1151">0.94</td> <td data-bbox="1161 1050 1316 1151">1.06</td> <td data-bbox="1316 1050 1461 1151">1.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>Conclusión: La co-administración de rilpivirina en dosis terapéuticas con EE/NET no parece afectar a la farmacocinética, eficacia y seguridad del anticonceptivo oral. Por su lado, la farmacocinética de rilpivirina no se ve afectada por EE/NET, por tanto, no es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los agentes</p>	EE	AUC_{0-24h}	C_{máx}	C_{mín}	1º ciclo	1.14	1.17	1.09	2º ciclo	1.10	1.06	1.03	3º ciclo (con rilpivirina)	1.19	1.30	1.16	NET	AUC_{0-24h}	C_{máx}	C_{mín}	1º ciclo	0.89	0.94	0.99	2º ciclo	0.84	0.83	0.90	3º ciclo (con rilpivirina)	0.94	1.06	1.08
EE	AUC_{0-24h}	C_{máx}	C_{mín}																																
1º ciclo	1.14	1.17	1.09																																
2º ciclo	1.10	1.06	1.03																																
3º ciclo (con rilpivirina)	1.19	1.30	1.16																																
NET	AUC_{0-24h}	C_{máx}	C_{mín}																																
1º ciclo	0.89	0.94	0.99																																
2º ciclo	0.84	0.83	0.90																																
3º ciclo (con rilpivirina)	0.94	1.06	1.08																																
Año de publicación: 2014																																			
Base de datos de procedencia: Pubmed																																			

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(13)
B. Kearney, A. Mathias	Lack of Effect of Tenofovir	Estudio abierto, casos y controles	<p>En el ensayo clínico participan 13 mujeres de edades comprendidas entre los 19 y los 45 años, no embarazadas y no lactantes quienes tomaban NGM/EE como método anticonceptivo. Además del NGM/EE durante los días 1-22, los siguientes dos ciclos menstruales al ACO se añadió 300mg de tenofovir durante 7 días.</p> <p>Resultados: Se midió la concentración en plasma de tenofovir, NGM, NGMN y EE. La farmacocinética de tenofovir, comparada con los controles, no pareció afectada significativamente, al igual que la farmacocinética de NGMN y EE, que tampoco se vio alterada con la co-administración de tenofovir.</p> <p>Conclusión: Tenofovir y NGM/EE no interactúa significativamente. Ambas drogas son bien toleradas cuando fueron co-administradas. Tenofovir no parece afectar a la farmacocinética de los anticonceptivos orales.</p>
Año de publicación: 2009	Disoproxil Fumarate on Pharmacokinetics	Nivel de evidencia 2++	
Base de datos de procedencia: Pubmed	of Hormonal Contraceptives		

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(14)															
C. Vieira, M. Bahamondes, R. de Souza, et al.	Effect of Antiretroviral Therapy Including Lopinavir/ Ritonavir or Efavirenz on Etonogestrel-Releasing Implant Pharmacokinetics in HIV-Positive Women	Estudio prospectivo de casos y controles no aleatorizados	<p>En una muestra de 45 mujeres empleando implantes de etonogestrel, 15 reciben zidovudina/lamivudina + lopinavir/ritonavir por 3 meses, otras 15 reciben zidovudina/lamivudina + efavirenz por 3 meses; y las 15 restantes no reciben HAART (grupo control).</p> <p>Resultados:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ENG respecto al control...</th> <th>AUC</th> <th>Cmáx</th> <th>Cmín</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EFV</td> <td>Disminuye</td> <td>63.4%</td> <td>53.7%</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>LPV/r</td> <td>Incrementa</td> <td>52%</td> <td>60.6%</td> <td>33.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Conclusión: el uso de EFV junto a implantes etonogestrel hace que la biodisponibilidad de etonogestrel disminuya, lo que podría perjudicar a efectividad contraceptiva del implante, por otro lado, su uso junto a LPV/r aumenta la concentración de etonogestrel, lo que sugiere que la combinación del implante de etonogestrel co-administrado a LPV/r no pierde su eficacia.</p>		ENG respecto al control...	AUC	Cmáx	Cmín	EFV	Disminuye	63.4%	53.7%	70%	LPV/r	Incrementa	52%	60.6%	33.8%
	ENG respecto al control...	AUC		Cmáx	Cmín													
EFV	Disminuye	63.4%		53.7%	70%													
LPV/r	Incrementa	52%	60.6%	33.8%														
Año de publicación: 2014		Nivel de evidencia 2++																
Base de datos de procedencia: Cochrane																		

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(15)
S. Perry, P. Swamy, G. Preidis, et al	Implementing the Jadelle implant for women living with HIV in a resource-limited setting: concerns for drug interaction leading to unintended pregnancies	Estudio prospectivo. Nivel de evidencia 2-	Se realiza un análisis de datos de 570 mujeres infectadas por VIH en Swaziland que usan un implante de Jadelle, se muestra que la edad, quién colocó el implante y el recuento de células T CD4 no afectan a la tasa de embarazos no deseados. El tratamiento antirretroviral, en comparación, sí se correlaciona con el aumento de la tasa de embarazo. Del estudio, ninguna mujer que tomase nevirapina (n: 208) ni lopinavir/ritonavir (n:13) como antirretrovirales se quedó embarazada. Sin embargo, con el uso de efavirenz, 15 mujeres de 121 sí se quedaron embarazadas, lo que corresponde a un 12.4% de la muestra que empleaba efavirenz.
Año de publicación: 2014			
Base de datos de procedencia: Pubmed			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(16)																
K. Scarsi, K. Darin, S. Nakalema, et al.	Unintended Pregnancies Observed with Combined Use of the Levonorgestrel Contraceptive Implant and Efavirenz-based Antiretroviral Therapy: A Three-Arm Pharmacokinetic Evaluation Over 48 Weeks	Estudio de casos y controles no aleatorizado. Nivel de evidencia 2++	<p>El implante de levonorgestrel tiene una ratio de fracaso de <1% en 5 años de uso.</p> <p>Se realiza un estudio con una muestra de 57 mujeres infectadas por VIH en Uganda empleando implantes de levonorgestrel dividida en tres grupos, uno sin ARV, uno empleando efavirenz y otro empleando nevirapina. Se realizan analíticas de sangre las semanas 1, 4, 12, 24, 36 y 48.</p> <p>Resultados:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Semana 24</th> <th>G. control</th> <th>G. efavirenz</th> <th>G. nevirapina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Concentración levonogestrel</td> <td>528 pg/ml</td> <td>280 pg/ml</td> <td>710 pg/ml</td> </tr> <tr> <td>Semana 48</td> <td>582 pg/ml</td> <td>247 pg/ml</td> <td>664 pg/ml</td> </tr> <tr> <td>Concentración levonogestrel</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>En el grupo de efavirenz hay una tasa de embarazo de 3/20 que equivale al 15% de la muestra, entre las semanas 36 y 48. No hay ningún embarazo en el grupo control ni tampoco en el grupo que emplea nevirapina.</p> <p>Conclusión: A diferencia de la combinación de levonogestrel y nevirapina, tras un año de combinación de levonorgestrel-EFV, se muestra una disminución de los niveles de levonorgestrel además de fracaso anticonceptivo.</p>	Semana 24	G. control	G. efavirenz	G. nevirapina	Concentración levonogestrel	528 pg/ml	280 pg/ml	710 pg/ml	Semana 48	582 pg/ml	247 pg/ml	664 pg/ml	Concentración levonogestrel			
Semana 24	G. control	G. efavirenz	G. nevirapina																
Concentración levonogestrel	528 pg/ml	280 pg/ml	710 pg/ml																
Semana 48	582 pg/ml	247 pg/ml	664 pg/ml																
Concentración levonogestrel																			
Año de publicación: 2016																			
Base de datos de procedencia: Medline																			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(17)
R. Patel, M. Onono, M. Gandhi, et al	A retrospective cohort analysis comparing pregnancy rates in HIV-positive women using contraceptives and efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya	Estudios de cohortes. Nivel de evidencia 1-	En un estudio de enero de 2011 a diciembre de 2013 donde se recogieron datos de 24,560 mujeres con VIH, las que usaban implantes con nevirapina y EFV tuvieron una tasa de embarazo de 1·1 y 3·3 cada 100 mujeres·año, respectivamente. Las tasas de embarazo empleando DMPA junto a nevirapina y efavirenz son 4.5 y 5.4 respectivamente. Las mujeres que usan otros anticonceptivos, a excepción de los DIU y los métodos permanentes, las tasas de embarazo son 3.1–4.1 más altas que las mujeres que usan implantes y, en concreto, 1.6–2.8 más altas tomando a la vez ARV basados en EFV. El riesgo de embarazo con el uso de implantes y EFV es tres veces mayor que con el uso de NVP, aun así, la tasa de embarazo es más baja que con otros métodos anticonceptivos, exceptuando el DIU y los métodos permanentes
Año de publicación: 2015			
Base de datos de procedencia: Pubmed			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(18)
H. Sevinsky, T. Eley, A. Persson, et al	The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women	Estudio de casos y controles. Nivel de evidencia 1-	Se co-administra 600mg de efavirenz con Ortho Cyclen® (EE/NGMN) en 28 mujeres sanas. Resultados: Se compara las concentraciones de EE y NGMN, en el primer caso no hubo diferencias significativas entre la co-administración con EFV o sin; en el caso del NGMN disminuyeron un 46% la C _{máx} , 64% el AUC y 82% la C _{mín} respecto al uso de Ortho Cyclen® solo. Además, se analizó el efecto en la progestina levonogestrel con el uso de EFV y mostró que el LNG disminuye entre un 80 y un 86% con EFV. Conclusión: EFV no tiene efecto significativo en la farmacocinética del EE, sin embargo, el NGMN y LNG reducen sustancialmente. Es necesario el uso de métodos anticonceptivos de barrera para evitar embarazos en caso de emplear EFV concomitante a anticonceptivos hormonales.
Año de publicación: 2011			
Base de datos de procedencia: Pubmed			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(19)
K. Nanda, E. Amaral, M. Hays, et al	Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy	Estudio abierto no aleatorizado	<p>Se administra DMPA en una única inyección IM de 150mg a 30 mujeres VIH positivo divididas en dos grupos, uno grupo control (sin TAR) y el otro con TAR de zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV).</p> <p>Resultados: La Cmáx de DPMA fue 14 días tras la inyección. El AUC, la vida media y la Cmín fue similar en ambos grupos. Solo una mujer del grupo sin TAR ovuló tras 11 semanas del DPMA.</p> <p>Conclusión: La farmacocinética de DMPA fue similar tanto con el uso de los ARV AZT, 3TC y EFV como sin ellos, no parecen interferir en la efectividad del DMPA.</p>
Año de publicación: 2008			
Base de datos de procedencia: Pubmed			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(20)
A. Thurman, S. Anderson, G. Doncel	Effects of Hormonal Contraception on Antiretroviral Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	Estudio prospectivo. Nivel de evidencia 2+	<p>Los anticonceptivos hormonales son uno de los métodos de planificación familiar más empleados en el mundo y es cada vez más empleado por mujeres en tratamiento con ARV. Actualmente los ARV están empezando a ser empleados como profilaxis previa a la exposición, debido a esto es importante realizar estudios también con mujeres VIH negativas que deseen tanto prevenir el embarazo como la infección por VIH. Se investigan las cuatro principales interacciones entre los anticonceptivos y los antirretrovirales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El efecto de los anticonceptivos sobre la farmacocinética y de la farmacodinámica de ARV - El efecto de los ARV sobre la farmacocinética y farmacodinámica de los anticonceptivos - Las interacciones medicamentosas en sí, y - El efecto de los anticonceptivos sobre la profilaxis previa a la exposición.
Año de publicación: 2014			
Base de datos de procedencia: Pubmed			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(21)
<p>K. Nanda, S. Delany-Moretlwe, K. Dubé, et al.</p> <p>Año de publicación: 2013</p> <p>Base de datos de procedencia: Pudmed</p>	<p>Nevirapine-based antiretroviral therapy does not reduce oral contraceptive effectiveness</p>	<p>Estudio prospectivo de casos y controles no aleatorizados</p> <p>Nivel de evidencia 2++</p>	<p>Se estudian los datos de 402 mujeres HIV positivo sexualmente activas entre 18 y 35 años en Sudáfrica y Uganda, se estudian los datos de 196 mujeres tomando nevirapina y 206 sin tomar todavía ARV, como grupo de control; todas ellas recibiendo bajas dosis de ACO.</p> <p>Se midió la ovulación durante los primeros dos ciclos comprobando la progesterona sérica y las tasas de embarazo mensualmente haciendo test de embarazo durante 24 semanas.</p> <p>Resultados: En el grupo de ARV el 26% (43 de 168) ovuló en el primer ciclo, el 18% (30 de 163) en el segundo ciclo y el 11% (18 de 163) en ambos. En el grupo control, que no usaba ARV, el 16% (26 de 168) ovuló en el primer ciclo, el 19% (31 de 165) en el segundo ciclo y el 12% (20 de 165) en ambos. No se encuentran diferencias significativas en la tasa de ovulación.</p> <p>La tasa de embarazo fue de 10.0 por cada 100 mujeres por año en el grupo de ARV, mientras que en el grupo control fue de 10.1 por cada 100 mujeres por año.</p> <p>Conclusión: El uso de ARV que contienen nevirapina no parece aumentar riesgo de embarazo, no modifican la anovulación ni interfieren en la efectividad de los ACO.</p>

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(22)												
N. Landolt, N. Phanuphak, S. Ubolyam, et al Año de publicación: 2013 Base de datos de procedencia: Pubmed	Efavirenz, in Contrast to Nevirapine, is Associated with Unfavourable Progesterone and Antiretroviral Levels When Coadministered With Combined Oral Contraceptives	Estudio de casos y controles no aleatorizado. Nivel de evidencia 2++	<p>Teniendo en cuenta que el valor sérico deseado para mantener la efectividad de cada uno de los medicamentos es de < 3.0 ng/mL en caso de la progesterona, >3.1 mg/L para la NVP y 1.0-4.0 mg/L para el EFV, se administran 0.150 mg desogestrel /0.030 mg EE con NVP o EFV a una muestra de 34 mujeres infectadas con VIH. La concentración plasmática se mide tanto en los grupos de NVP, EFV con ACO como sin ellos.</p> <table border="1" data-bbox="794 651 1468 1115"> <thead> <tr> <th data-bbox="794 651 943 741">ARV</th> <th data-bbox="946 651 995 741">n</th> <th data-bbox="999 651 1225 741">progesterona</th> <th data-bbox="1228 651 1468 741">Concentración a las 12h</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="794 745 943 880">NVP</td> <td data-bbox="946 745 995 880">18</td> <td data-bbox="999 745 1225 880"><1.0 ng/mL</td> <td data-bbox="1228 745 1468 880">Incrementa insignificamente un 17% con ACO</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 884 943 1115">EFV</td> <td data-bbox="946 884 995 1115">16</td> <td data-bbox="999 884 1225 1115">>1.0 ng/mL, incluyendo 3 mujeres con >3.0 ng/mL</td> <td data-bbox="1228 884 1468 1115">Disminuye un 22%. Y 3/16 (el 19%), tuvieron una concentración de EFV <1.0 mg/L</td> </tr> </tbody> </table> <p>La diferencia entre los niveles de progesterona de ambos grupos es estadísticamente significativa.</p> <p>Conclusión: En contraste con la NVP, la co-administración de desogestrel/EE con EFV aumenta los niveles de progesterona y altera los niveles antirretrovirales. Este estudio sugiere el uso de NVP ante el EFV en caso de mujeres infectadas por VIH en tratamiento con ACO</p>	ARV	n	progesterona	Concentración a las 12h	NVP	18	<1.0 ng/mL	Incrementa insignificamente un 17% con ACO	EFV	16	>1.0 ng/mL, incluyendo 3 mujeres con >3.0 ng/mL	Disminuye un 22%. Y 3/16 (el 19%), tuvieron una concentración de EFV <1.0 mg/L
ARV	n	progesterona	Concentración a las 12h												
NVP	18	<1.0 ng/mL	Incrementa insignificamente un 17% con ACO												
EFV	16	>1.0 ng/mL, incluyendo 3 mujeres con >3.0 ng/mL	Disminuye un 22%. Y 3/16 (el 19%), tuvieron una concentración de EFV <1.0 mg/L												

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(23)																
K. Scarsi, M. Lamorde, K. Darin, et al Año de publicación: 2014 Base de datos de procedencia: Pubmed	Efavirenz- but not nevirapine-based antiretroviral therapy decreases exposure to the levonorgestrel released from a sub-dermal contraceptive implant	Casos y controles no aleatorizados. Nivel de evidencia 2++	<p>Las mujeres de la muestra son VIH positivo nativas de Ugandan que todavía no han empezado con TAR (grupo control, n: 18), mujeres que ya empleaban NVP (n=20) o EFV (n=20). A todas se les inserta un implante de LNG y se les realizan analíticas antes del implante y las semanas 1, 4, 12 y 24 tras la colocación. Se monitorizan los valores de células TCD4 y la concentración de LNG, además se tiene en cuenta el peso de las participantes relacionándolo con los niveles de LNG en sangre.</p> <p>Resultados:</p> <table border="1" data-bbox="794 725 1449 1003"> <thead> <tr> <th></th> <th>control</th> <th>NVP</th> <th>EFV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recuento de cél CD4</td> <td>758 cél/mm³</td> <td>645 cél/mm³</td> <td>568 cél/mm³</td> </tr> <tr> <td>Peso medio</td> <td>73 kg</td> <td>63 kg</td> <td>60 kg</td> </tr> <tr> <td>Concentración de LNG</td> <td></td> <td>32-39% > control</td> <td>40-54% < control</td> </tr> </tbody> </table> <p>En líneas generales el peso puede ser un predictor de las concentraciones de LNG, por 1kg de peso ganado, se disminuyen 5 pg/mL de LNG.</p> <p>Conclusión: Tras 24 semanas las concentraciones de LNG fueron un 40-54% más bajas en mujeres que empleaban EFV respecto al control, aunque puede influir el tener un peso inferior a las que no tomaban TAR. Las concentraciones de LNG de las mujeres que tomaban NVP fueron 32-39% más altas que en el grupo control, lo cual también puede ser parcialmente explicado por el peso corporal.</p> <p>Mientras en el caso del uso concomitante de NVP e implantes contraceptivos no pasa, existen interacciones significativas entre los implantes de LNG y el EFV.</p>		control	NVP	EFV	Recuento de cél CD4	758 cél/mm ³	645 cél/mm ³	568 cél/mm ³	Peso medio	73 kg	63 kg	60 kg	Concentración de LNG		32-39% > control	40-54% < control
	control	NVP	EFV																
Recuento de cél CD4	758 cél/mm ³	645 cél/mm ³	568 cél/mm ³																
Peso medio	73 kg	63 kg	60 kg																
Concentración de LNG		32-39% > control	40-54% < control																

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(24)
D. Hubacher, J. Liku, J. Kiarie, et al	Effect of concurrent use of anti-retroviral therapy and levonorgestrel sub-	Estudios de cohortes Nivel de evidencia 2 ++	Se emplea como método ARV nevirapina, lamivudina y estavudina o zidovudina en mujeres a las que recién les habían colocado un implante anticonceptivo... La participación en el estudio cesaba en caso de cambio de ARV, recambio de implante o uso de cualquier otro método anticonceptivo hormonal. Durante dos años se midió el recuento de células T CD4, se examine la incidencia de infecciones oportunistas y la tasa de embarazo.
Año de publicación:2013	dermal implant for contraception on CD4 counts: a prospective cohort study in Kenya		Resultados: Se compararon los datos de las 48 usuarias de implantes y ARV con las 33 que sólo empleaban ARV, el recuento de CD4 aumentó ligeramente en ambos grupos, pero no hubo diferencias significativas entre sí.
Base de datos de procedencia: Pubmed			Las infecciones oportunistas no difieren entre ambos grupos, en el grupo de mujeres que usaban implantes no hubo ningún embarazo, mientras que el grupo control hubo uno. Conclusión: aunque otros anticonceptivos hormonales parecen interactuar con los ARV, el uso de los implantes anticonceptivos concomitantes a ARV es eficaz y seguro.

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(25)
J. Atrio, F. Stanczyk, M. Neely, et al	Effect of Protease Inhibitors on Steady-State Pharmacokinetics of Oral Norethindrone Contraception in HIV-Infected Women	Estudio prospectivo abierto no aleatorizado. Nivel de evidencia 2++	Se administró 0.35 mg de NET de forma diaria a 33 mujeres, de las cuales, 17 fueron el grupo control y las 16 restantes las que además, tomaron inhibidores de la proteasa. Tras 21 días se recogieron muestras de sangre de las 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 y 72
Año de publicación: 2014			Resultados: La C _{máx} y la vida media de NET no fueron significativamente diferente entre ambos grupos, sin embargo, la C _{mín} de NET fue 1.5 veces más alta en el grupo que empleaba IP. Comparados con los niveles del grupo control, las concentraciones de NET fueron significativamente altas con el uso de IP.
Base de datos de procedencia: Pubmed			Conclusión: Co-administrar IP inhibe los niveles de AUC de NET, que es un marcador de la efectividad de la anticoncepción. Se recomienda el uso de píldoras de solo progestina en caso de mujeres VIH positive que reciban IP como TAR.

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(26)												
V. Sekar, E. Lefebvre, S. Guzman, et al	Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women	Estudio abierto, aleatorizado cruzado. Nivel de evidencia 1++	<p>En un primer ciclo, se administran 35 mcg EE/1.0 mg NET a 19 mujeres VIH negativo durante 21 días. En el segundo ciclo, se mantiene el mismo ACO y se añade DRV/r (600 mg/100 mg) dos veces al día durante los días 1-14.</p> <p>Resultados:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AUC</th> <th>C_{máx}</th> <th>C_{mín}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EE</td> <td>44%, *</td> <td>32% *</td> <td>62% *</td> </tr> <tr> <td>NET</td> <td>14%,</td> <td>10%*</td> <td>30% *</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Valores respecto a EE/NET solo</p> <p>Conclusión: La interacción entre los ACO (EE/NET) y darunavir, disminuye significativamente la concentración en sangre de EE, debido a esto, se deberían emplear otros métodos anticonceptivos coadyuvantes o sustitutos de los hormonales en caso de emplear darunavir.</p>		AUC	C _{máx}	C _{mín}	EE	44%, *	32% *	62% *	NET	14%,	10%*	30% *
	AUC	C _{máx}	C _{mín}												
EE	44%, *	32% *	62% *												
NET	14%,	10%*	30% *												
Año de publicación: 2008															
Base de datos de procedencia: Pubmed															

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen (27)																								
M. Vogler, K. Patterson, L. Kamemoto, et al	Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188	Ensayo abierto. Comparativo de casos y controles, no aleatorizado. Nivel de evidencia 2++	<p>Miden AUC_{0d-3semanas} de EE y NGMN en durante el uso de parches anticonceptivos comparando la co-administración de LPV/r y el grupo control, quienes no tienen un TAR alto.</p> <p>Resultados:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Parche EE Control</td> <td>AUC_{0-168h} de EE</td> <td>10911.42 pg·h·ml⁻¹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Parche EE + LPV/r</td> <td>AUC_{0-168h} de EE</td> <td>6010.36 pg·h·ml⁻¹</td> <td>Disminuye un 45% *</td> </tr> <tr> <td>EE AO Control</td> <td>AUC_{0-48h} de EE</td> <td>765.38 pg·h·ml⁻¹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EE AO + LPV/r</td> <td>AUC_{0-48h} de EE</td> <td>344.67 pg·h·ml⁻¹</td> <td>Disminuye un 55% *</td> </tr> <tr> <td>Parche NGMN Control</td> <td>AUC_{0-168h} de NGMN</td> <td>75.63 ng·h·ml⁻¹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Parche NGMN + LPV/r</td> <td>AUC_{0-168h} de NGMN</td> <td>138.38 ng·h·ml⁻¹</td> <td>Aumenta un 83%*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*respecto al control</p> <p>Conclusión: La eficacia de los parches se mantiene a pesar de las alteraciones farmacocinéticas derivadas del uso de LVP/r con EE y NGMN</p>	Parche EE Control	AUC _{0-168h} de EE	10911.42 pg·h·ml ⁻¹		Parche EE + LPV/r	AUC _{0-168h} de EE	6010.36 pg·h·ml ⁻¹	Disminuye un 45% *	EE AO Control	AUC _{0-48h} de EE	765.38 pg·h·ml ⁻¹		EE AO + LPV/r	AUC _{0-48h} de EE	344.67 pg·h·ml ⁻¹	Disminuye un 55% *	Parche NGMN Control	AUC _{0-168h} de NGMN	75.63 ng·h·ml ⁻¹		Parche NGMN + LPV/r	AUC _{0-168h} de NGMN	138.38 ng·h·ml ⁻¹	Aumenta un 83%*
Parche EE Control	AUC _{0-168h} de EE	10911.42 pg·h·ml ⁻¹																									
Parche EE + LPV/r	AUC _{0-168h} de EE	6010.36 pg·h·ml ⁻¹	Disminuye un 45% *																								
EE AO Control	AUC _{0-48h} de EE	765.38 pg·h·ml ⁻¹																									
EE AO + LPV/r	AUC _{0-48h} de EE	344.67 pg·h·ml ⁻¹	Disminuye un 55% *																								
Parche NGMN Control	AUC _{0-168h} de NGMN	75.63 ng·h·ml ⁻¹																									
Parche NGMN + LPV/r	AUC _{0-168h} de NGMN	138.38 ng·h·ml ⁻¹	Aumenta un 83%*																								
Año de publicación: 2010																											
Base de datos de procedencia: Cochrane																											

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(28)											
C. Kasserra, J. Li, B. Marchy E. O'Mara	Effect of Vicriviroc With or Without Ritonavir on Oral Contraceptive Pharmacokinetics: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Fixed-Sequence Crossover Trial in Healthy Women	Estudio abierto de casos y controles aleatorizado 1++	<p>Se valoran AUC0-24h, Cmáx y efectos adversos en 27 mujeres sanas, sólo 21 terminan el estudio.</p> <p>En el 1º ciclo los 2 grupos emplean EE 0.035 mg + NET 1 mg 28 días. En el 2º ciclo, los primeros 10 días un grupo toma EE + NET + vicriviroc mientras el otro grupo toma EE + NET + ritonavir + vicriviroc.</p> <p>Resultados:</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">EE + NET + vicriviroc</td> <td>AUC 0-24h de EE 97% de AO solo</td> <td>Cmáx de EE 91% de AO solo</td> </tr> <tr> <td>AUC 0-24h de NET 93% de AO solo</td> <td>Cmáx de NET 106% de AO solo</td> </tr> <tr> <td>Ritonavir</td> <td>AUC 0-24h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ritonavir</td> <td>AUC 0-24h</td> <td></td> </tr> </table> <p>22 de 24 mujeres reportaron alguna reacción adversa medicamentosa (RAM), incluyendo 3 que tomaban placebo. Ninguna RAM fue considerada grave.</p> <p>Conclusión: En esta población sana, el vicriviroc tiene efectos farmacocinéticos sobre EE y NET, mientras que Ritonavir, tanto solo como con vicriviroc, es asociado a una consistente disminución de EE y NET.</p>	EE + NET + vicriviroc	AUC 0-24h de EE 97% de AO solo	Cmáx de EE 91% de AO solo	AUC 0-24h de NET 93% de AO solo	Cmáx de NET 106% de AO solo	Ritonavir	AUC 0-24h		Ritonavir	AUC 0-24h	
EE + NET + vicriviroc	AUC 0-24h de EE 97% de AO solo	Cmáx de EE 91% de AO solo												
	AUC 0-24h de NET 93% de AO solo	Cmáx de NET 106% de AO solo												
Ritonavir	AUC 0-24h													
Ritonavir	AUC 0-24h													

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(29)
B. DuBois, J. Atrio, F. Stanczyk, et al	Increased exposure of norethindrone in HIV+ women treated with ritonavir-boosted atazanavir therapy	Estudio prospectivo abierto, no aleatorizado Nivel de evidencia 2++	<p>Con una dosis oral diaria de 0.35 mg norethindrone y 300 mg/100 mg atazanavir/ritonavir durante 22 días se realiza un estudio a una muestra de 10 mujeres, más 17 mujeres de grupo control sin ARV, un total de 27 mujeres VIH positivo. Se realizaron extracciones de sangre a las 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 y 72 horas.</p> <p>Resultados: El grupo de tratamiento, frente al grupo control, incrementa el AUC₀₋₂₄ (16.69h·ng/mL frente a 25.20h·ng/mL) y la Cmáx (2.09ng/mL frente 3.19ng/mL), mientras que disminuye entre un 25 y un 40% el volumen de distribución, sin embargo, no parece alterar la vida media.</p> <p>Conclusión: La píldora de solo progestina, a diferencia de los ACO, parecen favorecerse de la interacción entre anticonceptivos-antirretrovirales</p>

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(31)
N. Kancheva Landolt, T. Bunupuradah, P. Kosalaraksa, et al	High variability of hormonal levels and no clinically relevant interaction between ethinyl	Estudio de casos y controles. Nivel de evidencia 1-	Se comparan los niveles de EE/ENG con los datos del grupo control (VIH negativo) con los de 16 adolescentes VIH positivo que toman un ACO (EE/DSG) co-administrado a LPV/r, para ello se emplean los valores de Cmín de EE, ENG y DSG, el principio activo de ENG; además de la Cmín de LPV/r tanto con como sin ACO.
Año de publicación: 2016	estradiol, desogestrel and lopinavir/ritonavir		Resultados: La Cmín de mujeres VIH positive tomando LVP/r y ACO disminuyó un 32% los niveles de EE respecto a las mujeres VIH negativo, por otro lado, incrementó un 8% la ENG. En todas las mujeres la progesterona endógena permaneció <1.0 ng/mL y se mantuvo la anovulación. La Cmín de LPV disminuyó insignificamente con el uso de ACO, pero mantuvo el mínimo terapéutico de 1.0 mg/L.
Base de datos de procedencia: Medline	in a small sample of HIV-positive adolescents		Conclusión. No hay interacciones relevantes entre EE/Desogestrel y LPV/r, se mantuvo la supresión de la ovulación, hubo bajos niveles de progesterona endógena y se preservó la actividad antirretroviral.

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(30)
S. El-Ibiary, J. Cocohoba	Effects of HIV antiretrovirals on the	Revisión bibliográfica. Nivel de evidencia 2++	Se realiza una búsqueda en PubMed incluyendo artículos de 1964 a 2006 que empleasen nombres genéricos de antirretrovirales y como palabras clave anticonceptivo, contracepción, EE, estrógeno y progestina.
Año de publicación: 2008	pharmacokinetics of hormonal contraceptives		Resultados: Los antirretrovirales que contienen IP o ITINAN pueden ser inhibidores de los niveles del AUC de esteroides, como los anticonceptivos. Aun así, no todas las combinaciones de anticonceptivos-antirretrovirales tienen porqué disminuir los niveles de hormonas esteroideas.
Base de datos de procedencia: Pubmed			Conclusión: Existen interacciones farmacocinéticas en la capacidad anticonceptiva cuando se administra con ciertos antirretrovirales, por eso es necesario asesoramiento sobre métodos anticonceptivos. Los anticonceptivos orales pueden ser administrados con ARV que no contengan ritonavir para evitar perder la eficacia anticonceptiva. DPMA parece ser seguro administrado con efavirenz, nevirapina, and nelfinavir, aunque sería conveniente determinar la relevancia de las interacciones entre anticonceptivos hormonales para ajustar las dosis en caso de ser necesario.

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(32)
A. Luque, S. Cohn, J. Park, et al	Depot Medroxyprogesterone Acetate in Combination with a Twice-Daily Lopinavir-Ritonavir-Based Regimen in HIV-Infected Women	Estudio abierto, casos y controles. Nivel de evidencia 2++	Se comparan las concentraciones plasmáticas de mujeres tomando DMPA y LPV/r dos veces al día (grupo LVP/r n: 24) con las de mujeres que no tomaban TAR o solo ITIAN (grupo control n:14). Se estudió la interacción antirretroviral sobre los anticonceptivos y los anticonceptivos sobre los antirretrovirales mediante análisis y comparaciones de ambos grupos antes y tras 4 semanas de la dosis de DMPA. Las concentraciones de progesterona en plasma fueron medidas cada 2 semanas tras la dosis de DMPA hasta llegar a la semana 12. Resultados: A pesar de que el AUC y la C _{máx} en plasma fue estadísticamente mayor con el uso de LPV/r respecto al grupo control, no es considerado clínicamente significativo. Conclusión: No hubo cambios en LPV o RTV tras el uso de DMPA. DMPA fue bien tolerado y mantuvo la anovulación. No se sugieren modificaciones en la dosis de ninguno de los medicamentos.
Año de publicación: 2015	Showed Effective Contraception and a Lack of Clinically Significant Interactions, with Good Safety and Tolerability: Results of the ACTG 5283 Study		
Base de datos de procedencia: Medline			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(33)
S. Cohn, J. Park, D. Watts, et al	Depo-medroxyprogesterone in Women on Antiretroviral Therapy: Effective Contraception and Lack of Clinically Significant Interactions	Estudio abierto, casos y controles. Nivel de evidencia 2-	Se administra DMPA a 70 mujeres, de las cuales 21 toma nelfinavir, 17 EFV, 16 NVP y las restantes 16 son el grupo control, que usa ITIAN o ningún TAR. Se compararon valores en plasma de progesterona las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 después de la dosis de DMPA. Resultados: No hubo cambios significativos en el AUC, C _{máx} ni C _{mín} en los grupos de nelfinavir, efavirenz y nevirapina comparado con el grupo control. La supresión de la ovulación se mantuvo.
Año de publicación: 2007			
Base de datos de procedencia: Pubmed			

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(34)
J. Robinson, R. Jamshidi, A. Burke	Contraception for the HIV-Positive Woman: A Review of Interactions between Hormonal Contraception and Antiretroviral Therapy	Revisión bibliográfica. Nivel de evidencia 1-	Se incluyen 20 artículos en inglés tras la búsqueda de literatura científica sobre la co-administración de anticonceptivos y antirretrovirales en las bases de datos PubMed y Ovid, de entre enero de 1980 y febrero de 2012 además de la información farmacéutica y recomendaciones. Resultados: Varios estudios de ACO muestran una disminución de los niveles de estrógeno y progestina cuando se co-administran con ciertos ARV. La eficacia anticonceptiva de DMPA inyectable y el DIU-LNG no se vieron afectadas, mientras que los parches, anillos e implantes la perdieron. Conclusión: a las mujeres infectadas por VIH se les debe ofrecer la posibilidad de elegir entre varios anticonceptivos hormonales, tras el asesoramiento pertinente acerca de la posibilidad de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales o implantes cuando se toman ARV. Por su parte, el DMPA y el DIU-LNG parecen mantener su efectividad con la co-administración de ARV.
Año de publicación: 2012			
Base de datos de procedencia: Scopus			

Autores	Título	Tipo de estudio	Resumen(35)
J. Shelton	Reduced Effectiveness of Contraceptive Implants for Women Taking the Antiretroviral Efavirenz (EFV): Still Good Enough and for How Long?	Revisión bibliográfica. Nivel de evidencia 2+	A pesar de que el EFV reduzca la efectividad de los implantes, en comparación a con otros métodos anticonceptivos, la pérdida de efectividad es menor, sobre todo en el periodo inicial del uso del implante. Se concluye que es necesario más datos sobre la efectividad en el uso a largo plazo de implantes de ENG (Implanon ®) respecto a implantes de LNG (Jadelle ®) Proporcionar una alternativa al EFV, como por ejemplo el dolutegravir, podría solventar el problema de las interacciones con los implantes.
Año de publicación: 2015			
Base de datos de procedencia: Pubmed			

Autores	Titulo	Tipo de estudio	Resumen(36)																		
M. Pyra, R. Heffron, N. Mugo, et al Año de publicación: 2015 Base de datos de procedencia: Medline	Effectiveness of hormonal contraception in HIV-infected women using antiretroviral therapy	Estudio descriptivo prospectivo. Nivel de evidencia 2-	<p>Se analizan los datos de 3 estudios sobre prevención de VIH en África, con un total de 5,153 mujeres infectadas por VIH en un estudio prospectivo de 3 años, se compara la incidencia de embarazos con los diferentes métodos anticonceptivos (implantes, inyectables, orales o ninguno) con el uso de ARV.</p> <p>Resultados: el 9% de mujeres usaban implantes, el 40% usaron inyectables y el 14% anticonceptivos orales; del 31% de mujeres que usaba ARV, la mayoría empleaba nevirapina (75% de los usuarios de ARV) o efavirenz (15%). De las mujeres que no usan anticonceptivos, la tasa de anticonceptivos fue 13.2 y 22.5 cada 100 mujeres·año con el uso de ARV y sin él.</p> <table border="1" data-bbox="815 875 1458 1234"> <thead> <tr> <th colspan="3">aHR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Implante</td> <td>ARV</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>Sin ARV</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Inyectable</td> <td>ARV</td> <td>0.18</td> </tr> <tr> <td>Sin ARV</td> <td>0.20</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Oral</td> <td>ARV</td> <td>0.37</td> </tr> <tr> <td>Sin ARV</td> <td>0.36</td> </tr> </tbody> </table> <p>Conclusión: los anticonceptivos hormonales son efectivos reduciendo el riesgo de embarazo en mujeres VIH positivos, inclusión con el uso concomitante de ARV. En este estudio se muestra que los implantes son el método más efectivo para prevenir el embarazo con el uso de ARV.</p>	aHR			Implante	ARV	0.06	Sin ARV	0.05	Inyectable	ARV	0.18	Sin ARV	0.20	Oral	ARV	0.37	Sin ARV	0.36
aHR																					
Implante	ARV	0.06																			
	Sin ARV	0.05																			
Inyectable	ARV	0.18																			
	Sin ARV	0.20																			
Oral	ARV	0.37																			
	Sin ARV	0.36																			