

Estrategias para concepción segura en parejas VIH concordantes y serodiscordantes.

14 de agosto de 2015
Dra. Victoria Frantchez
Dra. Zaida Arteta



Generalidades

- Eficacia de TARV cambió la expectativa de vida.
- 50% de las gestaciones son no planificadas en países desarrollados.
- **Consejo preconcepcional:** gestación en la mejor situación clínica posible, minimizando los riesgos de la mujer, la pareja y el feto.
 - Contracepción efectiva.
 - Consejos sobre hábitos saludables.
 - Optimizar el control clínico.
 - Información.
 - Prevención y tratamiento de ITS.
 - Consejo especializado sobre las diferentes opciones.
 - Valoración básica de la fertilidad: historia ± paraclínica.
- Tasa de transmisión: 5/1000 RS en SIDA, 0,7/1000 en asintomáticos.
 - Aumenta con carga viral (CV), ITS, lesiones genitales.

Savasi V et al. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. 2013. Human Reproduction Update, Vol.19, No2 pp. 136-150.
De Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. N Engl J Med 1994;331:341–346.



Historia Clínica (I).

- Sexo masculino, 39 años, Montevideo.
- 2009: diagnóstico de VIH, debut con EO. VHC, VHB, VDRL negativo. Alcoholista (OH), pasta base de cocaína (PBC), tabaquista.
- 2010: AZT/3TC/EFV, interrupciones y mala adherencia hasta 2014.
- 08/2014: retoma controles, se inicia nuevamente AZT/3TC/EFV. Abstinencia OH y PBC.

Fecha	CV (log)	PL	TARV
01/2014	5006 (3,69)	32	AZT/3TC/EFV
09/2014	862 (2,94)	29	AZT/3TC/EFV
10/2014	3620 (3,56)	51	AZT/3TC/EFV
02/2015	13700 (4,17)	60	AZT/3TC/EFV

- 07/2015: AZT/3TC/TDF/LPV/r (Test de resistencia: D67N, K70R, K103N, M184V*, P225H, L10V, M36I).
- Pareja 25 años, sin embarazo previo, VIH negativa.



Hombre VIH+, Mujer VIH-.

- Situación de mayor riesgo de transmisión, 1 /500-1000 RS no protegida.

Estrategias:

- **Técnicas de reproducción asistida:**
 - Donación de esperma.
 - Lavado seminal con técnica de reproducción asistida asociada.
- **Concepción natural:**
 - TARV hombre VIH +.
 - Profilaxis pre exposición a mujer VIH-.
 - Relaciones sexuales (RS) no protegidas en ventana de ovulación.
- **Requisitos:**
 - Estabilidad clínica y virológica.
 - Valoración básica de hombre y mujer.
 - Tratamiento de infección de transmisión sexual (ITS).

Reproductive options for HIV-concordant and serodiscordant couples. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. August 6, 2015.



Hombre VIH+, Mujer VIH-.

- **Evaluación:**

Hombre	Mujer
Analítica general, VHC, VHB, VDRL.	Analítica general, VHC, VHB, VDRL, VIH.
CV y población linfocitaria.	Perfil hormonal basal (FSH, LH, estradiol 3er día del ciclo).
Seminograma basal y pruebas de funcionalismo espermático.	PAP, histerosalpingografía, Eco TV.
Cultivos uretrales (gonococo, <i>Chlamydia</i> , herpes).	Cultivos endocervicales (gonococo, <i>Chlamydia</i> , herpes).

Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en relación con la reproducción, el embarazo, el parto y la profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. GeSIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(5):310.e1–310.e33.



Lavado espermático

- Inseminación con espermatozoides de donante no infectado es la opción más segura.
- **Lavado espermático** con:
 - inseminación intrauterina (IIU).
 - Fecundación in vitro (FIV) con o sin microinyección espermática.
- Estrategia segura y efectiva:
 - 19 años, más de 4000 ciclos publicados sin casos de seroconversión materna.
 - Tasas de embarazo por ciclo: IIU 15 - 30%, FIV 45 - 50%.
- Elección según valoración global de la pareja: edad, AP, fertilidad.
- Problemas:
 - VIH en plasma seminal, linfocitos y macrófagos, riesgo teórico no es 0%.
 - Costo y accesibilidad.

TARV

- Intervención esencial en serodiscordantes con supresión de CV.
- Múltiples estudios observacionales: descenso de tasa de transmisión comparado con no terapia.
- Reduce pero no elimina el riesgo de transmisión.
- Sin correlación completa entre CV plasmática y en secreciones genitales.

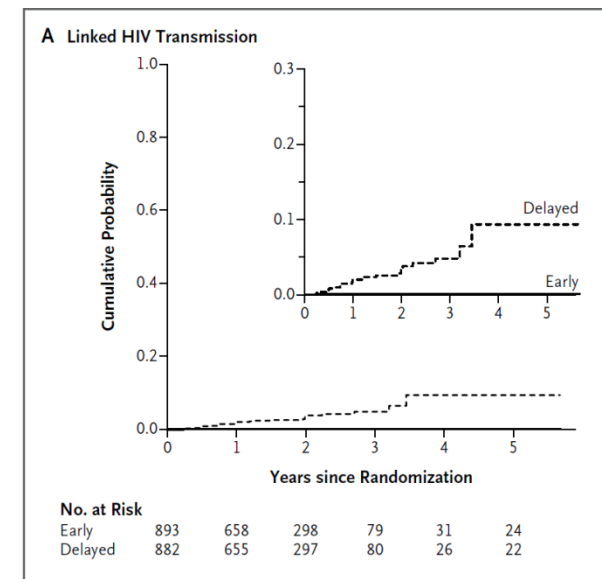
Donnell D et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2092-2098.
Del Romero J et al. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c2205
Lu W et al. HIV transmission risk among serodiscordant couples: a retrospective study of former plasma donors in Henan, China. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(2):232-238.



Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy

N Engl J Med 2011;365:493-505.

- HPTN052 ensayo clínico randomizado.
- Población: 1763 parejas serodiscordantes.
- Lugar: África, Asia y Sud América.
- Intervención: TARV inmediata vs diferida a 350-550CD4/mm³ para prevenir la transmisión en parejas serodiscordantes.
- 28 infecciones documentadas relacionadas
 - 27 en el grupo de las 877 parejas con TARV diferido.
 - 1 en el grupo de las 886 parejas de TARV inmediato.
- Protección de 96% para estrategia de TARV inmediato.



Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis

Lancet. 2010 June 12; 375(9731): 2092–2098.

- 3381 parejas serodiscordantes.
- CD4 \geq 250/mm³, sin criterios locales de TARV.
- Seguimiento 24 meses (84%).
- 349 (10%) iniciaron TARV.
- 103 infecciones documentadas relacionadas:
 - 102 en el grupo sin TARV.
 - 1 en el grupo con TARV.
- Tasas de transmisión:
 - 0,37/ 100 personas-año con TARV.
 - 2,24/ 100 personas-año sin TARV.
- Reducción del riesgo de transmisión 92%.



Concepción natural.

- Riesgo de transmisión con CV < 400 copias/ml: 1/79 personas-año.
- Relaciones sexuales no protegidas en ventana de ovulación.
 - TARV con buena adherencia.
 - CV indetectable > 6 meses.
 - Ausencia de ITS.
 - Estudio de fertilidad de la pareja normal.
 - Restringir RS a los días más fértiles.
 - No prolongar por un período mayor a 12 meses.
- Riesgos:
 - Hasta 10% de hombres con CV plasmática indetectable tienen CV detectable en semen.
 - Fracazos terapéuticos.
 - Adherencia.
 - *Blips*.
 - ITS intercurrentes.

Attia S et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and metaanalysis. AIDS.2009;23:1397-404.
Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en relación con la reproducción, el embarazo, el parto y la profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. GeSIDA. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(5):310.e1–310.e33.



Profilaxis pre-exposición (PrEP).

- Periconcepcional: protección adicional para reducir la transmisión.
- No está bien estudiado el beneficio en conjunto con TARV y supresión viral.
- TDF/FTC o TDF.
- CDC: inicio 1 mes antes de concepción y finalización 1 mes después.
- Recomendaciones:
 - VIH cada 3 meses.
 - Función renal inicial y cada 6 meses.
 - BHCG cada 3 meses.
 - Testeo de HVB inicial y vacunar si corresponde.
 - Educación sobre síntomas de primoinfección.
- Problemas:
 - Seguridad, adherencia y resistencia en seroconversión.



Profilaxis pre-exposición (PrEP).

Estudio	Población	Lugar	Intervención	Resultado	Comentario
TDF2	1219 adultos sexualmente activos, 55% hombres, 45% mujeres.	Botswana.	TDF/FTC diario.	63% protección.	>30% no seguimiento, 89% serología al final del estudio.
PIP	4758 parejas serodiscordantes, 38% mujeres VIH-, 68% hombres VIH-.	Botswana, Kenya, Rwanda, Sudáfrica, Tanzania, Uganda, Zambia.	TDF/FTC diario.	67% protección con TDF y 75% protección con TDF/FTC.	Adherencia 98%, tasa de embarazo 10,3 por 100 personas-año.
FEM-PrEP	1951 mujeres heterosexuales con riesgo de infección.	Kenya, Sudáfrica, Tanzania.	TDF/FTC diario.	Discontinuado por ineficacia.	Baja adherencia.
VOICE	5029 mujeres heterosexuales.	Uganda, Sudáfrica, Zimbabwe.	TDF diario, TDF/FTC diario, TDF tópico diario.	No reducción significativa en brazo TDF oral y tópico.	Baja adherencia: TDF 30%, TDF/FTC 29%, TDF gel 25%.



Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners

The Journal of
Infectious
Diseases

June 19, 2015

Risa M. Hoffman,¹ Amber Jaycocks,² Raffaele Vardavas,² Glenn Wagner,² Jordan E. Lake,¹ Deborah Mindry,³ Judith S. Currier,¹ and Raphael J. Landovitz¹

- Hombre VIH+, Mujer VIH-.
- Modelo para estimar la probabilidad media anual de resultados en relación a:
 - Persistencia de estatus VIH en la mujer.
 - Embarazo y parto.
 - En 2 escenarios “óptimo” y “subóptimo”.
 - Con distintas intervenciones: no TARV/no PrEP, TARV, PrEP, TARV/PrEP.
- Partiendo de supuestos: tto ITS, fertilidad, adherencia, supresión CV.
- Beneficio de PrEP como medida adicional.

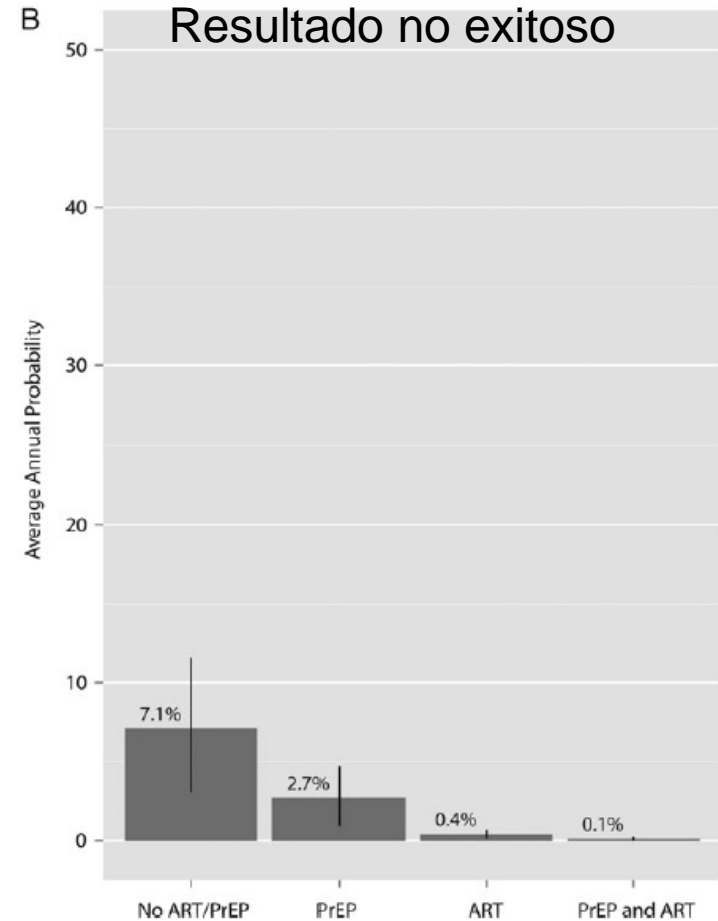
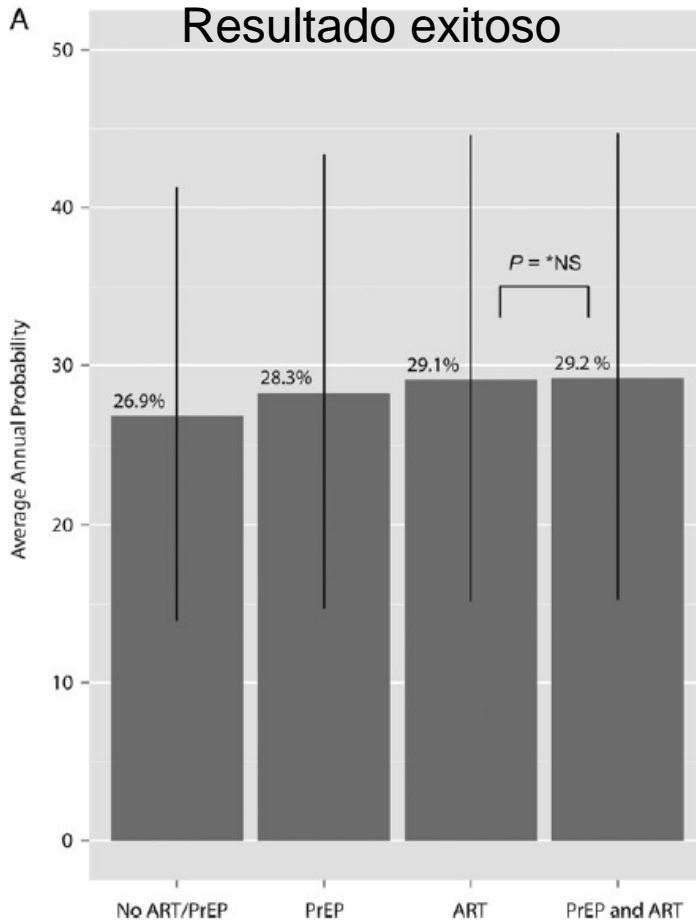


Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners

	Estimate (per condomless sex act)	Range	Distribution	Notes	References
Base Transmission Rate					
Male-female transmissibility per condomless sex act	0.0022	0.0010–0.0031	Beta-PERT	Assumes chronic infection	[22–24]
Multiplicative factors					
Transmissibility in late stage/advanced HIV infection, characterized by uncontrolled viral replication	1.82	1.29–2.35	Uniform	Only applies if male not on ART	[25, 26]
Male on antiretroviral therapy	0.04	0.01–0.27	Beta-PERT	Assumes male is adherent and suppressed	[27]
Female on preexposure prophylaxis	0.34	0.16–0.72	Beta-PERT	Assumes female is adherent to PrEP	[11]
MTCT^a					
Probability of MTCT when the female becomes HIV-infected while trying to conceive	0.26	0.18–0.33	Uniform	Only applies if female becomes HIV-infected during attempts at conception and the pregnancy results in a child	[28, 29]
Multiplicative factor applied to MTCT when the female becomes pregnant while trying to conceive and is started on ART at the time of HIV diagnosis and for the duration of her pregnancy	0.33	0.18–0.59	Uniform	Only applies if female becomes HIV-infected during attempts at conception and the pregnancy results in a child	[30–34]

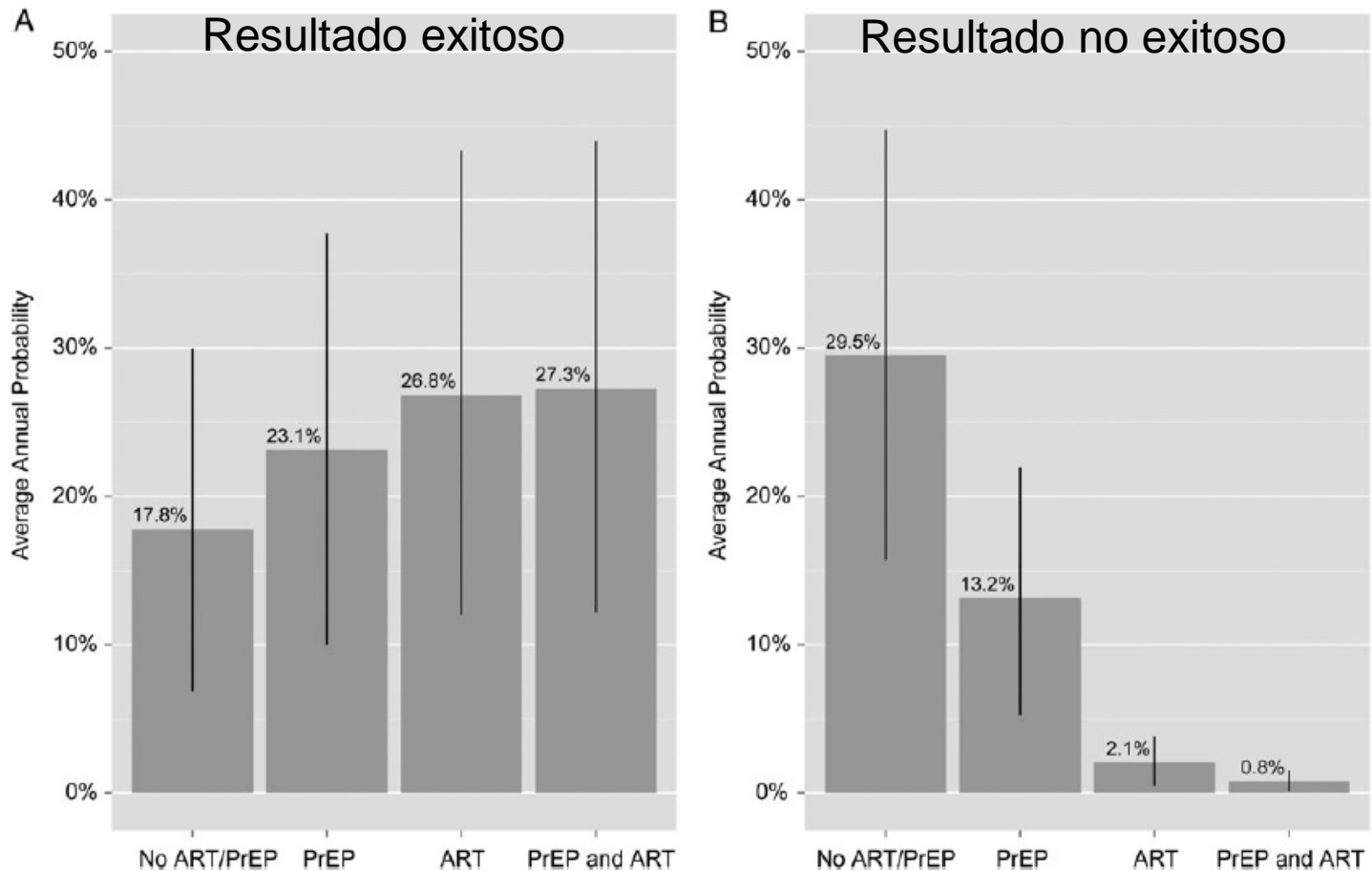
Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners

Escenario optimo:

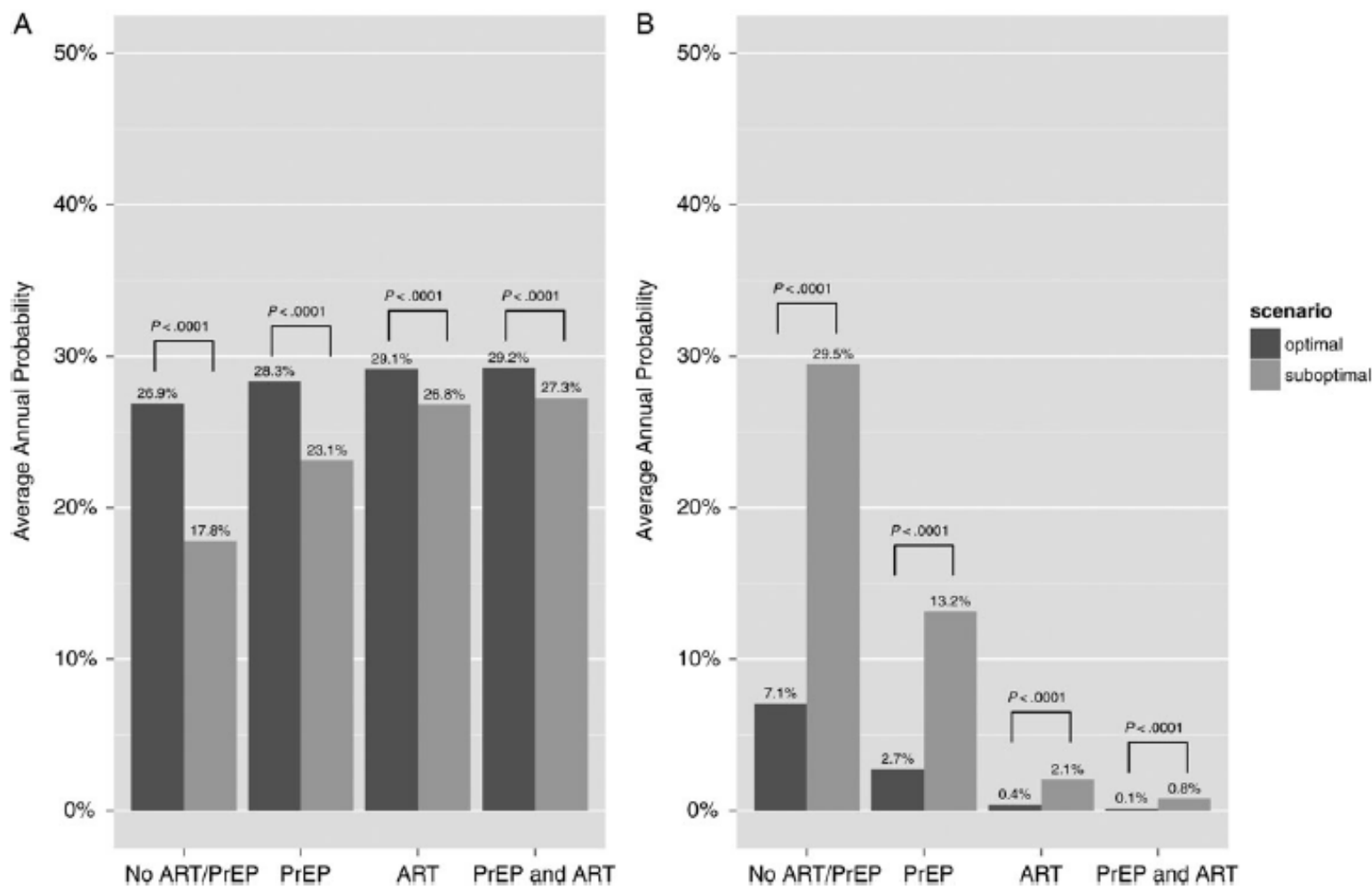


Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners

Escenario subóptimo:

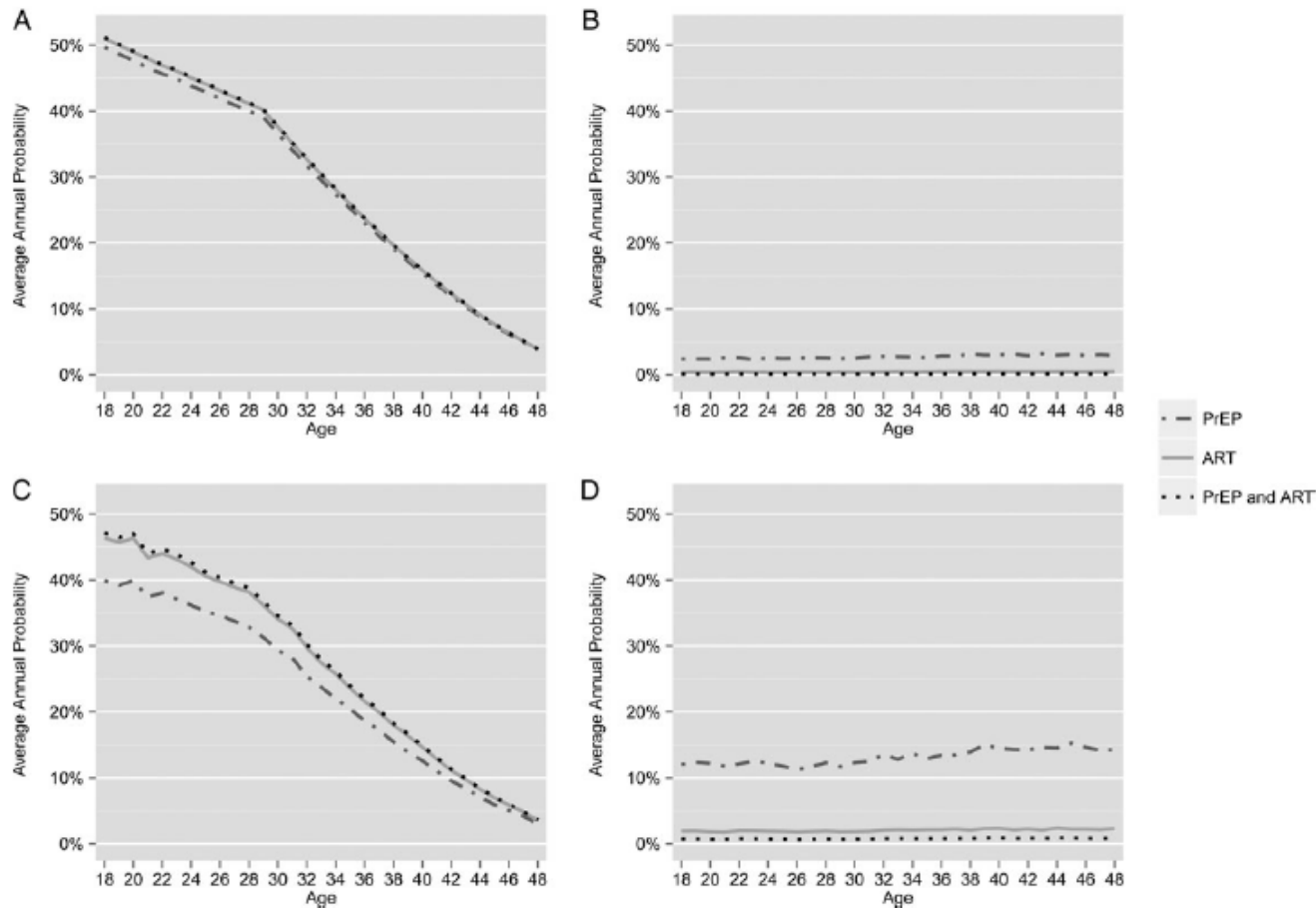


Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners



Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners

Probabilidad anual de resultados exitoso y no exitoso, en escenarios óptimo y subóptimo con diferentes intervenciones según edad materna.



Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners

Puntos a tener en cuenta:

- Es claro el beneficio del TARV para evitar la transmisión.
- PrEP:
 - Puede plantearse como beneficio aditivo.
 - Siempre en conjunto con otras intervenciones que aumentan la seguridad: búsqueda de ITS, supresión de CV, no uso de condón limitado a la ventana de ovulación.
 - Escaso beneficio adicional en condiciones optimas pero beneficio en el “mundo real”.
 - Datos de seguridad de TDF/FTC en el embarazo extrapolados a PrEP.
- Edad materna es un factor de gran importancia en los resultados (transmisión y embarazo).

En suma:

- Consulta preconcepcional: oportunidad, riesgos y beneficios.
- Técnicas de reproducción asistida: estrategia con la mayor seguridad, buena efectividad, pero baja disponibilidad.
- Concepción natural es una opción razonable en condiciones óptimas:
 - CV suprimida.
 - Ventana de ovulación.
 - Tratamiento de ITS.
 - Chequeo previo de fertilidad.
- PrEP puede brindar beneficio adicional.



Monitoreo de paciente VIH - durante embarazo:

- Serología VIH en cada trimestre, última antes de la semana 36.
- Si serología de semana 36 desconocida: test rápido de 4ta generación al momento del ingreso o trabajo de parto.
- Serología VIH si se sospecha primoinfección.
- Sospecha de “periodo ventana” CV y ELISA de 4ta generación, repitiendo cada 2 semanas.
- Reforzar uso de condón.
- PrEP no está contraindicada en embarazo y lactancia y puede ser una opción cuando se mantiene el riesgo de infección.

Reproductive options for HIV-concordant and serodiscordant couples. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. August 6, 2015.



Historia Clínica (II).

- Sexo femenino, 42 años, Montevideo. No embarazo previo.
- 2009: diagnóstico de VIH, no EO. VHC, VHB, VDRL negativo.
CD4 nadir: 520/mm³, CV zenit: 50.480/ml.
- 04/2014: comienza AZT/3TC/LPV/r, dislipemia severa y cambio a AZT/3TC/ATV, dieta, ejercicio, descenso ponderal.
- 08/2014: CD4 606/mm³, CV <20/ml.
- 03/2015: autoinseminación, sin concepción hasta el momento.
- En valoración en policlínica de fertilidad.
- Pareja 40 años, VIH negativo.



Mujer VIH+, Hombre VIH-.

- Situación de menor riesgo de transmisión horizontal.
- **Estrategias:**
 - **Autoinseminación** vaginal durante fase periovulatoria.
 - Dada la sencillez de la autoinseminación no se justifica la concepción natural.
 - Reproducción asistida:
 - Infertilidad
 - Autoinseminación sin éxito > 12 meses.
 - Inseminación intrauterina, fecundación in vitro, donación de ovocitos.
- **Requisitos:**
 - Estabilidad clínica y virológica.
 - Valoración básica de hombre y mujer.
 - Tratamiento de ITS.

Reproductive options for HIV-concordant and serodiscordant couples. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. August 6, 2015.



Mujer VIH+, Hombre VIH+.

- Asegurarse de supresión viral de la pareja.
- Concepción natural en ventana de ovulación es una opción razonable.
- Con CV indetectable la posibilidad de superinfección o infección por virus resistente es despreciable.
- **Requisitos:**
 - Estabilidad clínica y virológica.
 - Valoración básica de hombre y mujer.
 - Tratamiento de ITS.

Reproductive options for HIV-concordant and serodiscordant couples. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. August 6, 2015.



En suma: recomendaciones.

- **Hombre VIH+, Mujer VIH-:**
 - De elección: técnicas de reproducción asistida.
- **Mujer VIH+, Hombre VIH-:**
 - De elección: autoinseminación.
- **Hombre VIH+, Mujer VIH+:**
 - De elección: concepción natural en ventana de ovulación.
- **Requisitos en todas las situaciones:**
 - Estabilidad clínica y virológica.
 - Valoración básica de fertilidad de hombre y mujer.
 - Tratamiento de ITS.





**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas | 2015**

