



REVISIÓN

Actualización en el manejo de parejas serodiscordantes en un centro público



Ana Pereda Ríos^{a,*}, Adolfo Sola Rodríguez^a, Marina Rey Míguez^a,
María Díaz Gómez^a, Loreto Aradas Furelos^a, Mariana García García^a,
Jacinto Sánchez Ibáñez^b y María Belén López Viñas^c

^a Unidad de Reproducción Humana, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^b Unidad de Criobiología, Unidad de Reproducción Humana, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Recibido el 8 de octubre de 2018; aceptado el 22 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 28 de enero de 2019

PALABRAS CLAVE

Serodiscordancia;
Reproducción;
Bioseguridad;
VIH;
VHB;
VHC

KEYWORDS

Serodiscordance;
Reproduction;
Biosafety;
HIV;
HBV;
HCV

Resumen La existencia de parejas con enfermedades infecciosas crónicas que presentan deseo gestacional y/o disfunción reproductiva supone un riesgo no teórico de contaminación, por lo que su abordaje debe ser multidisciplinar y protocolizado.

© 2018 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update on the management of serodiscordant couples in a public health centre

Abstract The existence of couples with chronic infectious diseases that have reproductive dysfunction pose a non-theoretical risk of contamination, so their approach must be multidisciplinary using standard protocols.

© 2018 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Las parejas que presentan una enfermedad infecciosa potencialmente transmisible y asocian deseo gestacional y/o disfunción reproductiva constituyen un riesgo biológico

de contaminación a la pareja, a la posible descendencia, al personal encargado de la manipulación de dichos gametos en el laboratorio y a los posibles pacientes simultáneos. Según el último Registro Nacional de Actividad 2016-Registro SEF, de los 90.487 ciclos iniciados en España en ese periodo, incluyendo fecundación *in vitro* (FIV) e inseminación artificial homóloga (IAC), 1.647 de ellos se realizaron en parejas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anapereda2@hotmail.com (A. Pereda Ríos).

serodiscordantes (1,82% del total). Es por ello que la atención ha de ser protocolizada y multidisciplinar, debiendo contar con un especialista clínico en reproducción asistida encargado de evaluar el estado infeccioso y la pertinencia o no del abordaje reproductivo en dicha situación, con un embriólogo clínico experto en protocolos de bioseguridad en el ámbito del laboratorio de embriología, con un hepatólogo encargado de valorar la pertinencia clínica de la indicación de tratamiento antiviral frente a VHB y VHC, con un especialista en infección VIH capacitado para el abordaje integral de estas parejas y con un microbiólogo experto en virología. Además, debe asegurarse la disociación temporal de los procesos quirúrgicos, así como una disociación temporal y parcialmente espacial con contenedores de almacenaje en nitrógeno líquido e incubadores en el laboratorio de reproducción dedicados a tal actividad.

Los algoritmos clásicos utilizados en nuestras unidades de reproducción deben ser revisados en base a las nuevas evidencias surgidas y a la implementación de nuevas estrategias farmacológicas, permitiéndonos el mantenimiento de la tasa de transmisión en el 0%, siendo cada vez menos intervencionistas, optimizando los resultados gestacionales y permitiendo un programa de criopreservación cada vez más segura.

Por su incidencia, su prevalencia y su impacto social, versaremos sobre las infecciones por virus de la hepatitis B (VHB), por virus de la hepatitis C (VHC) y por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Infección por VHC

La infección por VHC afecta a 170 millones de personas en el mundo. Es la principal causa de cirrosis y de hepatocarcinoma y produce unas 500.000 muertes al año. La naturaleza de la infección crónica por VHC en nuestro medio ha cambiado completamente desde la introducción de los antivirales de acción directa, cuya eficacia es superior al 90% en todos los grupos estudiados (carga viral negativa a las 12 semanas) (Vivancos et al., 2018) tras una tanda de tratamiento de 8-12 semanas (European Association for the Study of the Liver, 2017a). Por ello, el deseo gestacional en parejas en las que uno o ambos miembros presenten carga viral positiva frente a VHC es criterio para tratamiento médico en muchas comunidades autónomas.

Infección por VIH

La mayor parte de las sociedades científicas reconocen el derecho al acceso a las técnicas de reproducción asistida de los individuos infectados (Shenfield et al., 2004; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001; Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2015). El Grupo de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida en su reciente publicación «Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto» (Documento de consenso, 2018) introduce como novedad respecto a la versión anterior la realización de autoinseminaciones en la mujer infectada (no la concepción natural) y la realización de coitos dirigidos

en el caso de varón infectado, siempre que presente un buen estado inmunológico, ausencia de otras infecciones de transmisión sexual, carga viral mantenida los últimos 6 meses, con buena adherencia al tratamiento antirretroviral, con un estudio básico de esterilidad normal en ambos miembros de la pareja y durante un periodo máximo de 12 meses.

Infección por VHB

Se estima que un tercio de la población mundial ha sido infectada por VHB (unos dos mil millones), de los cuales 350 millones presentan una infección crónica que puede evolucionar a cirrosis y hepatocarcinoma (Seeger y Mason, 2000). Pese a la existencia de vacuna, sigue siendo un gran problema de salud pública, sobre todo en los países en vías de desarrollo.

Desde la década de los setenta se ha descrito un tipo de infección adicional en individuos negativos para el marcador serológico AgHBs pero con presencia del genoma viral; esta particular situación se denomina hepatitis B oculta (*occult HBV infection* [OBI]) (Raimondo et al., 2010). Gracias al desarrollo de técnicas moleculares altamente sensibles para estos casos de OBI en la última década, se han podido revelar aspectos clínicos y epidemiológicos que corroboran la importancia de esta nueva entidad.

En nuestro país, y liderado por Sánchez Ibáñez et al. (2018), se está realizando el primer ensayo nacional multicéntrico sobre los marcadores de VHB en los donantes de tejido. En los resultados preliminares ya publicados se testan 1.286 especímenes tisulares (descartados si AG HBs positivo) para Ac HBs, Ac HBc y DNA-VHB, obteniéndose un 9,2% de muestras positivas para Ac HBc (118 casos) y un 1,4% de muestras positivas para DNA-VHB (18 casos, de los que 4 únicamente resultaron positivos para AC HBc y no para Ac HBs). A la vista de estos resultados, aún preliminares pero concordantes con otros estudios publicados, parece razonable que el cribado de VHB contemple también la determinación de DNA-VHB, sobre todo en caso de Ac HBc positivo (European Association for the Study of the Liver, 2017b; Yang et al., 2016). En vista a estos resultados, en los algoritmos que posteriormente presentaremos la determinación de Ac HBc a ambos miembros de la pareja es sistemática.

Igualmente, y en base a las últimas recomendaciones europeas (European Association for the Study of the Liver, 2017b), desaparece la necesidad de desaconsejar la gestación a mujeres con elevada carga viral para VHB, aconsejándose en estos casos profilaxis con tedofovir en el tercer trimestre de gestación y las primeras 12 semanas posparto (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).

Nuevos algoritmos de manejo

Por todo lo expuesto, desde nuestro centro planteamos la difusión de nuevos algoritmos actualizados para el abordaje de la serodiscordancia en el ámbito reproductivo. Inicialmente y a modo de premisas iniciales y previo a cualquier tratamiento reproductivo, los requisitos a la hora de trabajar con estos pacientes deben ser:

Tabla 1 Virus de la hepatitis C

VHC		
Carga viral (CV) sérica		
	Negativa (repetida)	Positiva: remitir a Hepatología
Varón Ac VHC+	CURADO	Remitir a Hepatología para tratamiento antiviral
Mujer Ac VHC+	CURADO	Remitir a Hepatología para tratamiento antiviral
Ambos Ac VHC+	CURADOS	Remitir a Hepatología para tratamiento antiviral

1. Informe del especialista sobre situación basal y buena adherencia al tratamiento.
2. Realización de serologías completas (incluyendo Ac HBc) y CV cada 3 meses.
3. Importancia de la opción informada y del consentimiento informado.
4. Importancia de los controles posteriores a la técnica de reproducción asistida.
5. Importancia de reuniones multidisciplinarias periódicas.

El objetivo de nuestro novedoso planteamiento radica en el mantenimiento de tasas de transmisión del 0% (entendiendo como tal no tener ningún caso de transmisión vertical ni horizontal), con tasas de gestación comparables a la población estándar, evitando una medicalización reproductiva excesiva, lo que supone un nuevo enfoque respecto a los protocolos que utilizan la mayor parte de unidades de reproducción de los centros públicos españoles ([Guía de reproducción humana asistida, 2016](#)).

Para ello se han elaborado diversos algoritmos concisos y de sencilla interpretación a la hora de abordar estas tres patologías.

Infección por VHC (tabla 1)

A la vista de la negativización de la carga viral en los pacientes tratados con antivirales de acción directa, todo paciente

con CV positiva para VHC debe ser evaluado por un hepatólogo, e incluso el deseo gestacional en estos pacientes podría constituir una indicación clara de tratamiento.

Infección por VIH (tabla 2)

Nuestro novedoso planteamiento propugna, en base a la más reciente evidencia publicada ([Documento de consenso, 2018](#)), la realización de autoinseminaciones en la mujer infectada (no la concepción natural) y la realización de coitos dirigidos en el caso de varón infectado siempre que presente un buen estado inmunológico, ausencia de otras infecciones de transmisión sexual, carga viral mantenida los últimos 6 meses, con buena adherencia al tratamiento antirretroviral, con un estudio básico de esterilidad normal en ambos miembros de la pareja y durante un periodo máximo de 12 meses.

Infección por VHB (tabla 3)

En base a las últimas recomendaciones europeas ([European Association for the Study of the Liver, 2017b](#)), se aconseja profilaxis en el tercer trimestre de gestación si la carga viral excede las 200.000 copias/ml.

Tabla 2 Virus de la inmunodeficiencia humana

VIH		
Carga viral (CV) sérica		
	Negativa (paciente controlado)	Positiva
Varón Ac VIH+	Iniciar con relaciones sexuales (RRSS) dirigidas si CV negativa al menos los últimos 6 meses y estudio básico normal. Si esterilidad, reproducción asistida con lavado seminal y determinación CV posterior. SI +, DESACONSEJAR	Remitir a Infecciosos para terapia antirretroviral. Reproducción asistida con lavado seminal y determinación CV posterior. SI +, DESACONSEJAR
Mujer Ac VIH+	Iniciar con autoinseminaciones si CV negativa al menos los últimos 6 meses y estudio básico normal. Si esterilidad, IAC o FIV	Remitir a Infecciosos para terapia antirretroviral. Desaconsejar embarazo y evaluar estado viral e inmunológico
Ambos Ac VIH+	Iniciar con RRSS dirigidas si CV negativa al menos los últimos 6 meses. Si esterilidad, reproducción asistida con lavado seminal y determinación CV posterior. SI +, DESACONSEJAR	Remitir a Infecciosos para terapia antirretroviral. Ambos pacientes CV sérica positiva: desaconsejar embarazo

Tabla 3 Virus de la hepatitis B

VHB		
Carga viral (CV) sérica		
	Negativa (repetida)	Positiva: remitir a Hepatología
Varón AgHBs+	Vacunación de la mujer y relaciones naturales	Mujer Ac antiHBs+: relaciones naturales Mujer Ac antiHBs—: vacunar Mujer antiHBs— por fallo vacunación: reproducción asistida con lavado y con necesidad de detectar CV
Varón Ac antiHBs+: relaciones naturales	Vacunación del varón y relaciones naturales	Varón Ac antiHBs+: relaciones naturales Varón Ac antiHBs—: vacunar Varón Ac antiHBs— por fallo vacunación: IAC o FIV > 200.000 copias/ml: profilaxis en 3T de gestación
Ambos AgHBs+	Ambos pacientes CV sérica negativa: relaciones naturales	Ambos CV sérica positiva: Mujer < 200.000 copias/ml: reproducción asistida con lavado y con necesidad de detectar CV Mujer > 200.000 copias/ml: reproducción asistida con lavado y con necesidad de detectar CV. Profilaxis en 3T de gestación
Varón AgHBs— y AcHBc+. Determinación de CV	Vacunación de la mujer y relaciones naturales	Mujer Ac antiHBs+: relaciones naturales Mujer Ac antiHBs—: vacunar Mujer antiHBs— por fallo vacunación: reproducción asistida con lavado y con necesidad de detectar CV
Mujer AgHBs— y AcHBc+. Determinación de CV	Vacunación del varón y relaciones naturales	Varón Ac antiHBs+: relaciones naturales Varón Ac antiHBs—: vacunar Varón Ac antiHBs— por fallo vacunación: IAC o FIV > 200.000 copias/ml: profilaxis en 3T de gestación

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los servicios de Microbiología, de Enfermedades Infecciosas y de Hepatología del Complejo Universitario de A Coruña.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Ethics, 2001. *ACOG Committee Opinion. Committee on Ethics. Human immunodeficiency virus: Ethical guidelines for obstetricians and gynecologists*. *Obstet Gynecol*. 97 (Suppl 1-6).
- Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Marzo 2018.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2015. *Human immunodeficiency virus (HIV) and infertility treatment: A committee opinion*. *Fertil Steril*. 104, e1-8.
- European Association for the Study of the Liver, 2017a. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016*. *J Hepatol*. 66, 153-194.
- European Association for the Study of the Liver, 2017b. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. *J Hepatol*. 67, 370-398.
- Guía de reproducción humana asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, 2016. *Servicio Andaluz de Salud. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud*.
- Raimondo, G., Pollicino, T., Romanò, L., Zanetti, A.R., 2010. *A 2010 update on occult hepatitis B infection*. *Pathol Biol*. 58, 254-257.
- Sánchez Ibáñez, J., Vilarrodona Serrat, A., Rodríguez Aierbe, C., Villalba Montoro, R., Calvo, J., Vuelta Lopez, E., et al., 2018. *Hepatitis B markers in tissue donors. National multicenter study. Preliminary results*. *Transplantation*. 102, S339.
- Seeger, C., Mason, W.S., 2000. *Hepatitis B virus biology*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 64, 51-68.
- Shenfield, F., Pennings, G., Cohen, J., Devroey, P., Tarlatzis, B., Sureau, C., ESHRE ETHICS and LAW Task Force, 2004. *Taskforce 8: Ethics of medically assisted fertility treatment for HIV positive men and women*. *Hum Reprod* 19, 2454-2456.
- Vivancos, M.J., Moreno, A., Quereda, C., 2018. *Treatment of hepatitis C virus with direct-acting antivirals: Practical aspects and current situation*. *Rev Clin Esp*. 218, 29-37.
- Yang, R., Song, G., Guan, W., Wang, Q., Liu, Y., Wei, L., 2016. *The Lumipulse G HBsAg Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen*. *J Virol Methods*. 228, 39-47.