

# Infecciones víricas y reproducción. Manejo de las parejas serodiscordantes

B. Romero Guadix, A. Clavero Gilabert y M. C. Gonzalvo López



## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las opciones reproductivas en parejas con enfermedades infecciosas transmisibles.
- Evaluar e interpretar los resultados de las pruebas serológicas que se solicitan a estas parejas.
- Identificar las indicaciones y limitaciones de las técnicas de reproducción asistida en estas parejas y aplicarlas correctamente en la práctica clínica habitual.
- Repasar las recomendaciones básicas y protocolos de seguridad biológica en el laboratorio de reproducción asistida.

## INTRODUCCIÓN

El avance en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con enfermedades infecciosas transmisibles (EIT) ha facilitado la atención a los deseos reproductivos de estas parejas. En el contexto de la reproducción asistida (RA), se considera que los agentes infecciosos más relevantes por su incidencia, su prevalencia en la población estéril, las consecuencias clínicas derivadas de su infección y su impacto social son el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Tabla 10-1). De hecho, el 75 % de los hombres y mujeres con estas infecciones se encuentran en edad reproductiva, y estas parejas pueden solicitar técnicas de reproducción asistida (TRA) por problemas de esterilidad o bien para disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad a su pareja y a su futuro hijo. Además, han aparecido nuevas enfermedades infecciosas, como la producida por el virus del Zika, que obliga a tener en cuenta estas enfermedades a la hora de atender a pacientes con sospecha de haber viajado a zonas endémicas, sin olvidar la actual pandemia por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que hace necesario estar alerta y al día en cuanto a las investigaciones y precauciones que tener en cada caso.

**Tabla 10-1. Virus de transmisión sanguínea que se pueden transmitir sexualmente y que se examinan de forma rutinaria en parejas en tratamiento de fertilidad**

VIH	Retrovirus ARN que infecta principalmente a los linfocitos T CD4
VHB	Virus ADN hepatotrópico
VHC	Virus ARN hepatotrópico

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

Desde el punto de vista ético, la aplicación de TRA a pacientes portadores de agentes infecciosos transmisibles constituye un conflicto en el que se contraponen los deseos de descendencia y el derecho al tratamiento de la discapacidad reproductiva por un lado, y los riesgos de transmisión horizontal y vertical de las infecciones por otro. Además, la actitud de los equipos biomédicos responsables de la aplicación de estas técnicas varía entre posiciones muy restrictivas que excluyen la posibilidad de tratamiento a pacientes seropositivos, y conductas más permisivas basadas en la asunción del riesgo de transmisión y su reducción a través de medidas de seguridad. Apelando al principio de equidad, gracias a la mejora diagnóstica y terapéutica, muchas de estas infecciones se pueden curar o considerar como enfermedades crónicas. Aun admitiendo que la transmisión de la infección conlleva graves consecuencias, se argumenta que no debe impedirse el acceso de estos pacientes a los programas de RA por razones similares a las que permiten no excluir de dichos tratamientos a pacientes portadores de riesgo genético que conlleve una probabilidad similar de transmitir a la descendencia algún defecto grave. Por otro lado, invocando al principio de beneficencia, referido a la producción del mayor beneficio posible con el menor riesgo de causar perjuicio, que debe regir cualquier actuación médica, se aduce que la aplicación de TRA, siempre que exista riesgo de transmisión horizontal y vertical, resulta más segura que el propio proceso de reproducción natural, al que pueden verse abocados muchos pacientes estériles y no estériles en caso de que se les niegue el acceso a estos tratamientos.

Desde el punto de vista legal, las primeras recomendaciones sobre cribado sistemático de la infección por VHB, VHC y VIH en pacientes tributarios de TRA se formularon en Francia en 1997. Este consenso recomendaba la identificación de los sujetos infectados mediante pruebas serológicas,

pero no establecía la necesidad de excluir a dichos pacientes de los programas de RA. Posteriormente, el desarrollo reglamentario de la ley francesa que regula la utilización de productos biológicos humanos en RA y diagnóstico prenatal se sustanció en una normativa que no autoriza la aplicación de TRA a pacientes estériles que presenten la infección, si bien, establece la posibilidad de considerar excepcionalmente situaciones concretas, siempre bajo el amparo de un ensayo clínico con el respaldo legal adecuado. De acuerdo con la Ley de Estadounidenses con Discapacidades (1990), no se puede negar el tratamiento de fertilidad a las parejas con virus transmitidos por la sangre que conducen a enfermedades infecciosas siempre que la amenaza directa a la salud y la seguridad de los demás pueda reducirse o eliminarse mediante una modificación de las políticas o procedimientos. En España, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida tipifica como infracción grave la utilización para TRA de gametos y embriones sin las debidas garantías biológicas, sin referirse específicamente al riesgo infeccioso. Por otra parte, la normativa que regula el proceso de selección de los donantes de gametos especifica la necesidad de someter a los candidatos a estudios serológicos que incluyen la determinación de anticuerpos frente a estas enfermedades infecciosas transmisibles, y establece como criterio de exclusión cualquier condición determinada por el estudio previo que suponga riesgo biológico o genético.

La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de la Organización de Naciones Unidas, adoptada por todos los países miembros de las Naciones Unidas en 2015, hace un llamamiento a tomar medidas específicas para combatir las hepatitis víricas. En cumplimiento de este objetivo se elaboró la *Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas, 2016-2021*, con el objetivo de eliminar las hepatitis víricas como amenaza de salud pública antes de 2030, reduciendo las nuevas infecciones en un 90 % y la mortalidad en un 65 %, lo que requiere que se diagnostique al 90 % de las personas infectadas y se trate al 80 % de las personas diagnosticadas. En septiembre de 2016, el Comité Regional Europeo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó un *Plan de acción para la respuesta del sector de la salud a la hepatitis viral en la región europea de la OMS*, para adaptar la estrategia global a esta región.

## OBJETIVOS DE LAS TÉCNICAS Y PROTOCOLOS DE BIOSEGURIDAD

Atender a las parejas con EIT y deseo gestacional, y a la vez minimizar el riesgo de transmisión de la enfermedad a la pareja, a la descendencia, a otras parejas y a los profesionales, debe ser el objetivo que conseguir. La meta que se debe perseguir en la realización de TRA a estas parejas es disminuir al 0 % la tasa de transmisión de la enfermedad, con la mínima intervención posible.

Las pacientes o parejas con EIT y deseos de gestación deben tener acceso a un consejo preconcepcional, así como a medidas terapéuticas y de prevención para disminuir el riesgo de transmisión a la pareja o a su descendencia. Si, además, estos pacientes presentan problemas de fertilidad y precisan TRA, se deben tomar medidas para disminuir el riesgo de transmisión

a la pareja, a la descendencia y también al personal encargado de su atención y a los posibles pacientes simultáneos.

En los pacientes con problemas de fertilidad y sin tratamiento de su enfermedad vírica, para disminuir los riesgos de contaminación vírica de los laboratorios de RA, de terceras personas, y de gametos y embriones de parejas no infectadas, es preciso el tratamiento previo de estos pacientes. En los pacientes con problemas de fertilidad y ya con tratamiento de su enfermedad vírica, estos tratamientos son muy eficaces para evitar la transmisión vertical, pero la presencia de virus en el material biológico de algunos pacientes (p. ej., semen o líquido folicular) hace necesaria la aplicación de protocolos de seguridad biológica en el laboratorio de RA, que debe estar dotado de equipos independientes de procesamiento y sistemas de crioconservación que garanticen la estanquidad y exclusividad de uso para muestras con riesgo biológico. Son laboratorios de alta seguridad biológica (LASB).



Requisitos generales para la realización de TRA en parejas con enfermedades infecciosas transmisibles:

- Idoneidad reproductiva y virológica de las parejas.
- Cumplimiento de los requisitos e indicaciones generales de las TRA.
- Valoración por el médico especialista en reproducción humana asistida (RHA).
- Valoración por el médico especialista en enfermedades infecciosas/hepatólogo.
- Compromiso de prácticas sexuales seguras.
- Estudio serológico completo y carga vírica (CV) de la enfermedad correspondiente con una antigüedad inferior a 2-3 meses antes de realizar la TRA.
- Posibilidad de seguimiento médico de los pacientes durante el tratamiento y embarazo.
- En caso de embarazo, la paciente debe comprometerse a seguir los tratamientos, controles médicos, análisis y revisiones médicas indicados durante la gestación y el parto. De igual forma, la pareja debe comprometerse a realizar en el recién nacido (RN) los controles médicos, los análisis y los tratamientos que se indiquen.
- El consumo activo de drogas o la descompensación grave de la infección durante el estudio/tratamiento será causa de exclusión del programa de RA.

La atención a estos pacientes debe ser multidisciplinaria y protocolizada. El control de la transmisión de la enfermedad requiere un enfoque de gestión de equipo. Es fundamental tener una comunicación abierta entre el laboratorio y el personal clínico sobre los protocolos, las pruebas que realizar, los resultados de las pruebas, las precauciones y la atención que se ofrece al paciente. Este equipo debe contar con:

- Un especialista clínico en RA, encargado de evaluar la idoneidad de la TRA.
- Un embriólogo clínico experto en protocolos de bioseguridad en el ámbito del laboratorio de embriología.
- Un especialista clínico en hepatología o infecciosos, capacitado para el abordaje integral de estas parejas y encargado de valorar la pertinencia clínica de la indicación del tratamiento antivírico frente al VHB, el VHC y el VIH.

- Un microbiólogo experto en virología.

El principal riesgo para el personal clínico son los pinchazos de agujas y la exposición a salpicaduras o aerosoles. El riesgo para el personal del laboratorio puede surgir en el momento de la extracción de los ovocitos, cuando se introducen hemoderivados en el laboratorio, en el momento del procesamiento del semen, en el momento de la fecundación *in vitro* (FIV), durante el cultivo de gametos y embriones, y en el momento de la criopreservación de ovocitos, embriones o espermatozoides. Los pacientes pueden estar expuestos a riesgos si no existen protocolos para evitar la contaminación cruzada de las muestras o si no se siguen estrictamente los protocolos. Los procedimientos inseguros incluyen el etiquetado erróneo de los envases, el saneamiento inadecuado entre pacientes, el manejo incorrecto de los fluidos corporales y el uso de productos sanguíneos contaminados con agentes infecciosos.

Por todo ello, es esencial que se tengan las precauciones universales o estándar en todo momento y que se cumplan las pautas para la reducción de riesgos. Estos protocolos reducen el riesgo de infección para el personal, para los propios pacientes y para otros pacientes. Así, debe asegurarse una disociación temporal de los procesos quirúrgicos y una disociación temporal y parcialmente espacial en el laboratorio de RA, con contenedores de almacenamiento en nitrógeno líquido e incubadoras dedicados a tal actividad. El Comité del Grupo de Interés Especial sobre Embriología de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE; del inglés, European Society of Human Reproduction and Embryology) publicó unas guías de buena práctica en los laboratorios de RA, en las que recomendaba el tratamiento de pacientes infectados con el VIH, el VHB o el VHC utilizando un espacio de laboratorio con horarios asignados y el procesamiento dentro de un gabinete de bioseguridad para evitar la contaminación cruzada de las muestras de pacientes. El Comité de Práctica de la Sociedad de Medicina Reproductiva estadounidense (ASRM; del inglés, American Society for Reproductive Medicine) emitió en 2013 las directrices para el tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas. Estas pautas aconsejan asesoramiento, educación y consentimiento informado, proporcionan estándares para la detección de donantes de esperma y óvulos, y también recomiendan la separación en el tiempo o el espacio, el almacenamiento congelado separado y el lavado especial de esperma con control vírico antes de congelar si es posible. Estos protocolos deben ser revisados de acuerdo con la nueva evidencia surgida y con la aplicación de las estrategias farmacológicas actuales, para garantizar 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.

Técnicas de laboratorio.

Si el paciente infeccioso es la mujer, se deben seguir las recomendaciones para cada tipo de infección respecto a la idoneidad de conseguir el embarazo. El manejo de sus muestras biológicas debe realizarse en un LASB con las debidas medidas preventivas:

- Disociación temporal en quirófano de RA.

- Disociación temporal y parcialmente espacial en el laboratorio: los contenedores de nitrógeno líquido y las incubadoras deben ser independientes para estas pacientes.
- Campana de flujo laminar de seguridad CSB IIA (cabinas de seguridad biológica de nivel IIA).
- Pajuelas de alta seguridad (para la congelación de semen).
- Equipos de protección individual (EPI) para el personal sanitario.

Si el paciente infeccioso es el varón, se debe en algunos casos efectuar un lavado seminal, que se realizará igualmente en el LASB. Esta técnica consigue la eliminación de la CV en el semen en más del 90 % de las muestras. Aún así, en algunos casos, se recomienda enviar una muestra de semen lavado para su análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR; del inglés, *polymerase chain reaction*) y evaluar la CV. Entre las medidas para evitar esta transmisión vertical, se encuentran:

- Prevención de la transmisión horizontal.
- Prevención de la gestación no planificada.
- Consejo preconcepcional.
- Cribado e identificación precoz.
- Tratamiento antivírico si existe indicación.
- Seguimiento de las recomendaciones y medidas de prevención.
- Aplicación de los protocolos de seguridad biológica.
- Seguimiento y control obstétrico.



De acuerdo con los conocimientos actuales sobre el riesgo de transmisión de determinadas enfermedades infecciosas por la aplicación de TRA, se considera necesaria la dotación de instalaciones adecuadas que permitan el tratamiento de gametos y embriones procedentes de pacientes con estas infecciones con las medidas de seguridad biológica adecuadas.

## ORIENTACIÓN EN EL TRATAMIENTO PARA REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS B Y C

Las personas infectadas por el VHB o el VHC no suelen ser conscientes de su infección, ya que la mayoría no presentan síntomas; solo un pequeño porcentaje desarrolla hepatitis aguda. Una persona puede estar infectada por el VHB o el VHC durante 30 años o más antes de manifestar cualquier síntoma clínico de la enfermedad. Algunas de estas nuevas infecciones pueden cronificarse, mientras que otras evolucionan hacia la eliminación espontánea del virus. En el caso del VHB, el riesgo de desarrollar una infección crónica es más alto entre los niños, mientras que la infección por el VHC se cronifica en la mayoría de las personas infectadas. Finalmente, la hepatitis vírica crónica no tratada puede progresar a complicaciones potencialmente mortales. Dependiendo de la esperanza de vida, el 20 % o más de las personas con infección crónica desarrollan enfermedad hepática crónica en etapa terminal, como cirrosis o carcinoma hepatocelular.

No se conoce con exactitud la frecuencia de la enfermedad hepática durante la gestación, siendo la hepatitis vírica la causa más importante de ictericia en el embarazo. Se estima

una incidencia aproximada de una hepatopatía por cada 500-5000 embarazos.

## Hepatitis B

La infección aguda y crónica por el VHB representa un problema de salud pública mundial. Según la OMS, aproximadamente, el 5 % de población (unos 300 millones de personas) presenta infección crónica por el virus. En España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del último período de 2018, la incidencia de hepatitis B es de 0,65 por cada 100 000 habitantes (0,97 en hombres; 0,34 en mujeres), y la prevalencia de positividad del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) en la población sin riesgo es del 0,8 %, siendo aún menor en gestantes. La infección aguda por el VHB afecta a 1-2/1000 embarazos, y la hepatitis B crónica, a 5-15/1000 embarazos.

El VHB es un virus ADN (virus de ácido desoxirribonucleico) perteneciente a la familia *Hepadnaviridae* (virus ADN hepatotrópico). Su período de incubación varía entre seis semanas y seis meses, y suele cursar de forma asintomática o leve en la mayoría de los adultos, siendo las manifestaciones digestivas las más frecuentes. La forma fulminante de hepatitis B aguda aparece en el 1-2 % de los sujetos infectados y se asocia a una mortalidad muy elevada (63-93 %). El riesgo de cronificación es del 6-10 % en adultos, pero llega a ser hasta del 90 % para los niños infectados en el período perinatal. El riesgo de desarrollo de hepatopatías crónicas (hepatitis crónica activa, hepatitis crónica persistente y cirrosis) y de carcinoma hepatocelular es mayor en pacientes con enfermedades crónicas como la insuficiencia renal, la diabetes *mellitus* evolucionada y la coinfección por VIH.

Las principales vías de transmisión en la población general son la vía perinatal, la vía sexual y la vía parenteral. La transmisión vertical, en el 85-95 % de los casos, ocurre como consecuencia de la exposición intraparto del recién nacido a sangre contaminada y secreciones del tracto genital; solo un pequeño porcentaje ocurre por diseminación transplacentaria o lactancia materna. Se produce en el 10-15 % de las gestantes negativas para el antígeno *e* del VHB (AgHBe/ADN-VHB) y hasta en el 70-90 % de casos de casos con AgHBe/ADN-VHB positivo si no se aplican medidas de prevención.



El riesgo de transmisión vertical del VHB depende de:

- El momento del embarazo en que se produzca la infección, siendo de un 10 % cuando se produce al principio del embarazo y del 60 % cuando se produce cercana al parto.
- La CV sérica (mayor riesgo si el ADN-VHB > 200 000 UI/mL).
- El estado replicativo del virus (si es AgHBe +, el riesgo puede ser de hasta el 90 %).

Para evitar este riesgo de transmisión, es imperativo un asesoramiento y consejo preconcepcional. La European Association for the Study of the Liver (EASL, 2017) recomienda lo siguiente:

- Las indicaciones de tratamiento se basan generalmente en la combinación de varios criterios: niveles séricos de CV (ADN-VHB), estado replicativo del virus (AgHBe), niveles de transaminasas (alanina-transaminasa o ALT) y gravedad de la enfermedad hepática. Estas indicaciones durante el embarazo no difieren respecto al manejo habitual de las pacientes no gestantes.
- A pesar de que el riesgo de transmisión vertical es < 5 % cuando se trata con tenofovir en el tercer trimestre de gestación y se vacuna y se trata con inmunoglobulinas frente al VHB al recién nacido, se considera que toda paciente con VHB con CV sérica > 200 000 UI/mL debe ser tratada antes de quedar embarazada.
- En los casos con insuficiencia hepática avanzada o cirrosis hepática, se desaconseja la gestación, dada la morbimortalidad materna asociada al embarazo.
- Está recomendado el cribado en el primer trimestre del AgHBs (nivel de evidencia 1).
- Si una mujer con hepatitis B crónica se encuentra en tratamiento antivírico, en general, no se recomienda su suspensión por deseo gestacional ni una vez quede embarazada.
- A aquellas gestantes que, por su CV elevada o AgHBe +, tienen alto riesgo de transmisión vertical durante el parto, se les deberá ofrecer tratamiento profiláctico desde la 28ª semana de gestación (nivel de evidencia 1).
- El fármaco de elección para aquellas gestantes que requieran tratamiento tanto de forma terapéutica (para tratar su enfermedad), como de forma profiláctica (para prevenir la transmisión maternofetal), suele ser el tenofovir.
- La lactancia no está contraindicada en mujeres AgHBs positivas no tratadas ni en tratamiento o profilaxis con tenofovir.

En cuanto a la realización de TRA en los pacientes con deseo gestacional e infección por VHB, además de seguir estas recomendaciones, los pacientes deben ser evaluados por un especialista en hepatología y aportar un informe médico que incluya la evolución de la CV y el estudio serológico de ambos miembros de la pareja.



Aquellas mujeres con una CV (ADN-VHB) > 200 000 UI/mL, niveles de transaminasas elevados o AgHBe + serán valoradas para iniciar el tratamiento previo a la gestación.

La transmisión de la infección por VHB como consecuencia de la aplicación de TRA fue constatada después de la infección de una paciente sometida a inseminación artificial con semen de un donante que no había sido evaluado para comprobar si era portador del VHB. Retrospectivamente, se aisló el AgHBs en semen, también presente en suero. Con posterioridad, se generalizaron las recomendaciones sobre la aplicación de medidas de prevención, basadas en la investigación serológica sistemática de los candidatos a donantes y de los compañeros sexuales de los pacientes infectados o con otros factores de riesgo. La legislación española establece la obligatoriedad de determinar el estado de infectividad por VHB como parte de los requisitos para la evaluación de candidatos a donantes de gametos y preembriones.

La atención a los pacientes en contacto con el VHB ha cambiado actualmente, debido a la presencia de ADN-VHB en un porcentaje no despreciable de donantes de órganos y tejidos con AgHBs negativo, pero con anticuerpos anti-antígeno *core* o central del VHB (AcHBc) positivos, es decir, con infección oculta. En el estudio de Sánchez *et al.* publicado en 2019, en un 1,5 % de los donantes de órganos y tejidos con AcHBc + y AgHBs -, resultó positiva la CV. Por lo tanto, se debe incluir como parejas usuarias de TRA por serodiscordancia a aquellas con AgHBs + y también a aquellas con AgHBs - pero AcHBc +.



En el cribado serológico de los pacientes que se van a someter a TRA, se recomienda determinar el AgHBs y el AcHBc. Si alguno de ellos es positivo, se recomienda completar el estudio (Tabla 10-2). Si el primero es negativo, pero el segundo es positivo, hay que determinar la CV de ADN-VHB, ya que puede tratarse de una infección oculta.

La presencia de VHB en fluidos orgánicos constituye una fuente de riesgo para la manipulación de productos biológicos, y podría originar contaminaciones horizontales en el contexto de los programas de RA que aplican técnicas con abordajes invasivos sobre las pacientes. Existe abundante evidencia de la excreción vírica en saliva, orina, secreciones vaginales, sangre menstrual y leucocitos de pacientes con infección crónica, con capacidad infectiva, capaz incluso de persistir después de la negativización de los marcadores plasmáticos de actividad vírica. También hay numerosas pruebas de la presencia en semen de marcadores víricos, como ADN-VHB y AgHBs. En más del 70 % de los hombres con infección crónica, se detectan productos víricos a nivel seminal. Además, en el tratamiento con TRA a sujetos con infección crónica anterior y con aclaramiento plasmático completo de productos víricos, el riesgo se consideraba nulo, hasta la publicación del caso de presencia persistente de ADN vírico en el semen de un individuo afectado por infección crónica con detección plasmática negativa del genoma.



La vacunación de la pareja no infectada es primordial para disminuir el riesgo de transmisión.

Se ha documentado la posibilidad de contaminación cruzada de gametos y de embriones en el transcurso de su manipulación en el laboratorio de FIV, cuando los procedimientos de cultivo embrionario incluían la adición de suero materno a los medios de cultivo, así como la transmisión de la infección entre material biológico criopreservado y almacenado en el mismo recipiente criogénico. La suplementación de los medios de cultivo con proteínas procedentes de sueros libres de marcadores víricos y el uso con este fin de proteínas humanas de origen recombinante podría eliminar esta fuente de contagio. Otros casos de brote epidémico de hepatitis B aguda manifestados en centros de RA no han podido ser directamente relacionados con los procedimientos terapéuticos y pueden deberse al uso incorrecto de material de venopunción.

En la tabla 10-3, se recogen las recomendaciones para la realización de TRA en pacientes con infección por el VHB. Las parejas con CV negativa y sin problemas de fertilidad no precisarán TRA para evitar el riesgo de transmisión horizontal. Si presentan disfunción reproductiva, se indicará y realizará la TRA de igual manera que en parejas no portadoras del VHB. En varones con CV positiva, será necesario tratar el semen mediante técnicas de lavado previo a su uso.



La transmisión de la infección a través de TRA está causada por la presencia del virus en el semen y en fluidos biológicos. La tasa de excreción vírica en el semen y fluidos biológicos suele ser menor que la tasa plasmática, así como la CV detectable. Sin embargo, se puede considerar alta en todos los pacientes portadores de infección crónica por el VHB. Por otra parte, es destacable la alta tasa de transmisión del virus, derivada de su gran infectividad y, en consecuencia, el alto riesgo de contagio por inoculación parenteral o contacto transmucoso. Existe evidencia de transmisión de la infección durante la aplicación de técnicas de FIV y criopreservación de gametos y embriones.

El VIH y el VHC se encuentran en el plasma seminal. Por ello, en hombres con VIH o con VHC, las técnicas de lavado seminal reducen el riesgo de transmisión horizontal. Sin embargo, en hombres con VHB, el lavado seminal no es tan efectivo, ya que el ADN del VHB se integra dentro del espermatozoide. Por lo tanto, la FIV-inyección intracitoplas-

**Tabla 10-2. Caracterización serológica, virológica y bioquímica del virus de la hepatitis B**

	AgHBs	AgHBe	AcHBc IgG	AcHBc IgM	AcHBs	ADN-VHB	ALT
Infección aguda	+	+	+	+	-	Elevado	Muy elevada
Inmunotolerancia	+	+	+	-	-	Elevado	N
Hepatitis crónica HBeAg +	+	+	+	-	-	> 20 000 UI/mL	Elevada
Portador inactivo	+	-	+	-	-	< 2000 UI/mL	N
Hepatitis crónica HBeAg -	+	-	+	-	-	> 2000 UI/mL	Elevada/N
Infección oculta	-	-	+	-	-	Detectable	N
Infección curada	-	-	+	-	+/-	Indetectable	N
Vacunación	-	-	-	-	+	Indetectable	N

ADN-VHB: ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B (carga vírica); AcHBc: anticuerpos contra el antígeno central o *core* del virus de la hepatitis B; AgHBe: antígeno e del virus de la hepatitis B; AgHBs: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; ALT: alanina-transaminasa; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; N: normal.

Tabla 10-3. Orientación del tratamiento a parejas con infección por el virus de la hepatitis B

	Negativa (repetida) <sup>a</sup>	Positiva
Varón AgHBs + o AgHBs – con AchBc +	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales.</li> <li>• Si hay disfunción reproductiva: TRA indicada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujer AchBs –: vacunar. Si consigue inmunidad: 2.</li> <li>• Mujer AchBs +: relaciones naturales si no hay problemas de fertilidad o TRA indicada si hay disfunción reproductiva.</li> <li>• Mujer AchBs – por fallo de la vacunación<sup>b,c</sup>: TRA con lavado de semen y detección de CV poslavado.</li> </ul>
Mujer AgHBs + o AgHBs – con AchBc +	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales.</li> <li>• Si hay disfunción reproductiva: TRA indicada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varón AchBs –: vacunar. Si consigue inmunidad: 2.</li> <li>• Varón AchBs +: relaciones naturales si no hay problemas de fertilidad o TRA indicada si hay disfunción reproductiva.</li> <li>• Varón AchBs – por fallo de la vacunación: autoinseminaciones si no hay problemas de fertilidad o TRA indicada si hay disfunción reproductiva.</li> <li>• CV &gt; 200 000 UI/mL: desaconsejar el embarazo hasta haber sido tratada farmacológicamente la infección por VHB y haber disminuido su CV.</li> </ul>
Ambos AgHBs + o AgHBs – con AchBc +	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambos pacientes con CV sérica negativa:</li> <li>• Si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales.</li> <li>• Si hay disfunción reproductiva: TRA indicada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambos CV sérica &lt; 200 000 UI/mL: relaciones naturales si no hay problemas de fertilidad (opción informada)<sup>b</sup> o TRA con lavado seminal con/sin detección de CV poslavado si hay disfunción reproductiva.</li> </ul>

<sup>a</sup>Se consideran fuera del programa de parejas con enfermedades infecciosas.

<sup>b</sup>Recomendación basada en consenso de expertos por ausencia de evidencia derivada de estudios de intervención.

<sup>c</sup>Se considera fallo de vacunación si, tras dos ciclos de vacunación completos, no se consigue AchBs +.

AchBc: anticuerpos contra el antígeno central o core del virus de la hepatitis B; AgHBs: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; CV: carga vírica; TRA: técnica de reproducción asistida; VHB: virus de la hepatitis B.

mática de espermatozoides (ICSI; del inglés, *intracytoplasmic sperm injection*) tampoco elimina el riesgo de transmisión. Por ello, es tan importante la inmunización de la pareja no infectada (vacunación).

## Hepatitis C

La hepatitis C es una enfermedad endémica en todo el mundo. La OMS estimaba en 2015 una prevalencia mundial de infección crónica del 1 %. En Europa, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC; del inglés, European Centre for Disease Prevention and Control) notificaba en 2016 una incidencia de nuevos diagnósticos de infección por el VHC de 7,4 casos/100 000 habitantes. Este documento describe una tasa global de seropositividad entre aspirantes a donante de sangre del 1 %, con un intervalo del 0,04 al 2 %. En España, según el *Informe de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España 2019*, la prevalencia en este país es baja (prevalencia de anticuerpos frente al VHC del 0,85 %; prevalencia de infección activa del 0,22 % entre 2017 y 2018), siendo mayor en grupos de población de riesgo (receptores habituales de sangre y hemoderivados, enfermos renales sometidos a hemodiálisis, adictos a drogas por vía parenteral [ADVP], etc.). Hasta un 29,4 % de las personas desconocía su infección. La aparición de los nuevos antivíricos de acción directa en 2015 revolucionó el tratamiento de la hepatitis C, habiéndose obtenido, tras 8-12 semanas de tratamiento, una tasa de curación superior al 95 % (CV negativa a las 12 semanas).

El virus de la hepatitis C es un virus humano ARN (virus de ácido ribonucleico) perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepadnavirus*. Su período de incubación varía de 2 semanas a 6 meses, siendo la infección aguda asintomática en aproximadamente un 80 % de los casos. El 15-45 % de las

personas infectadas elimina el virus espontáneamente, mientras que el 55-85 % restante desarrollará infección crónica, con un riesgo de cirrosis hepática a los 20 años del 15-30 %, y de hepatocarcinoma del 1-3 % cada año.

Su diagnóstico microbiológico se basa en técnicas indirectas de detección de anticuerpos (AcVHC) y técnicas directas de detección de viremia (ARN-VHC) para caracterizar la infección activa. La reactividad de la prueba de anticuerpos puede indicar infección activa (aguda o crónica), infección antigua ya resuelta o, incluso, un falso positivo, por lo que debe confirmarse (especialmente, en los casos con ARN negativo) por otro tipo de ensayo, como el inmunoblot con antígenos recombinantes, que tienen una alta especificidad. Si esta prueba de detección de anticuerpos anti-VHC es positiva, se debe realizar una determinación de ARN vírico (por técnicas de PCR) para detectar la presencia de viremia y clasificar la infección como activa o no. En general, alrededor del 90 % de las muestras positivas de ARN-VHC tienen una CV > 10 000 UI/mL.

La principal vía de transmisión del VHC es la parenteral o por exposición percutánea o de mucosas a la sangre y hemoderivados infectados. Otros mecanismos de transmisión menos frecuentes son la vía sexual, muy baja en la población heterosexual, y la vertical, así como contactos percutáneos inadvertidos entre familiares. En un 30 % de los individuos con viremia, existe dificultad para identificar una fuente de infección probable.

El contagio sexual se ha considerado poco relevante epidemiológicamente, ya que parece situarse en torno al 5 %. La tasa máxima de incidencia de transmisión del VHC por vía sexual descrita ha sido de 1/190 000 relaciones sexuales, por lo que, en la práctica, los pacientes serodiscordantes para esta infección suelen precisar TRA debido a problemas de esterilidad, y no por disminuir el riesgo de transmisión a su pareja.

En el caso de las gestantes, se estima que el 0,6% pueden estar afectas por el VHC. El riesgo de transmisión vertical del VHC se considera muy inferior al de transmisión vertical del VHB, como consecuencia de la menor CV presente en el plasma materno, variando entre el 0 y el 18%. Los factores que parecen aumentar el riesgo de transmisión vertical son:

- CV elevada. Los estudios sobre factores moleculares de riesgo de transmisión perinatal concluyen que la posibilidad de transmisión es nula cuando el ARN-VHC en plasma materno es negativo, aun en presencia de anticuerpos anti-VHC. Sin embargo, en pacientes con altas tasas de viremia ( $> 10^6$  copias/mL), el riesgo de transmisión vertical es mayor, por lo que deberían ser identificadas previamente y sometidas a consejo preconcepcional.
- Coinfección con el VIH.
- Infección contraída en el tercer trimestre de la gestación.
- Rotura prematura de membranas.
- Maniobras invasivas fetales.

Para disminuir este riesgo, se recomienda hacer un cribado serológico a aquellas gestantes que presenten algún factor de riesgo (nivel de evidencia 2):

- ADVP.
- Personas que han recibido productos derivados de la sangre antes de 1987 o de un donante que posteriormente desarrolló hepatitis C, o transfusiones o trasplantes de órganos antes de 1992.
- Personas sometidas durante tiempo prolongado a hemodiálisis.
- Persistencia de la elevación de las transaminasas o evidencia de enfermedad hepática.
- Mujeres con VIH +.

También se recomienda el cribado a los pacientes que van a someterse a TRA y a sus parejas.



La transmisión vertical del virus es poco frecuente, aunque posible. Una de las medidas más eficaces para su prevención es la identificación preconcepcional de mujeres portadoras entre la población de riesgo y su tratamiento.

En las parejas con deseo gestacional e infección por el VHC que precisan TRA, al igual que en el resto de enfermedades infecciosas transmisibles, se debe evitar el riesgo de transmisión horizontal, vertical, al personal sanitario y a otros pacientes simultáneos. La posibilidad de propiciar la transmisión horizontal de la infección a través de los procedimientos desarrollados en los laboratorios de RA continúa generando controversias. Los hallazgos más recientes señalan que la posibilidad de contaminación seminal por el VHC es muy reducida. Los métodos de procesamiento seminal terapéutico habitualmente aplicados en los laboratorios de RA producen un aclaramiento de la CV presente en el semen. Estos procedimientos tienen como resultado la selección de los espermatozoides móviles, la eliminación de leucocitos, células espermáticas inmaduras y espermatozoides inmóviles, y, finalmente, la dilución y el lavado de los espermatozoides móviles recuperados en el medio de cultivo. Todas estas manipulaciones seminales pueden facilitar la depuración vírica.

En consecuencia, estas técnicas deberían aplicarse incluso cuando, por su naturaleza, los medios de RA indicados no las requieran obligatoriamente. La comprobación de la ausencia de ARN vírico permitiría el uso de la reserva seminal congelada con fines terapéuticos.

En el ámbito de la FIV, se ha evidenciado la transmisión del virus, probablemente, durante algún procedimiento auxiliar no directamente relacionado con las TRA. Se han revisado las diferentes fases del proceso habitual de la FIV para establecer su seguridad biológica en relación con los riesgos de transmisión vírica:

- La manipulación cuidadosa de las sondas ecográficas intravaginales utilizadas para los controles de desarrollo folicular, y durante las extracciones de ovocitos, es efectiva en la prevención de la transmisión de agentes víricos si incluye desinfección con agentes germicidas después de cada exploración.
- La probabilidad de contaminación causada por la punción folicular puede minimizarse disponiendo de instalaciones adecuadas para desarrollar el proceso en diferentes ámbitos.
- La contaminación causada por la manipulación de gametos y embriones en el laboratorio de RA ha sido demostrada en el caso del VHB, en relación con la adición de suero materno a los medios de cultivo. Esta posibilidad quedaría teóricamente eliminada mediante la utilización de medios de cultivo exentos de proteínas y sin ninguna suplementación.
- La transferencia embrionaria se considera una técnica de mínimo o nulo riesgo siempre que se efectúe en las debidas condiciones de asepsia, y considerando tanto su carácter traumático como el uso sistemático de material desechable.



Actualmente en España, debido a la eficacia de las nuevas terapias farmacológicas contra la hepatitis C, el protocolo de actuación frente a las parejas infectadas ha cambiado radicalmente. El tratamiento actual de la hepatitis C consigue la curación en la inmensa mayoría de los casos, lo que ha llevado a recomendar la realización de TRA solamente a las parejas con CV negativa.

En caso de existir una CV positiva, se debe derivar al paciente al hepatólogo para que prescriba el tratamiento necesario y conseguir CV negativas. Deben transcurrir seis meses desde la finalización de dicho tratamiento antes de realizar TRA como paciente ya curado.



Algoritmo de manejo en caso de VHC-TRA:

- Si la CV es negativa → tratar como pacientes curados.
- Si la CV es positiva (OTF) remitir a hepatología para tratamiento antirretrovírico (TAR).

Antes del desarrollo de los nuevos fármacos frente a la hepatitis C, o bien en los países en los que no se tiene acceso a estos tratamientos, en los pacientes con infección por el VHC con CV sérica positiva, en caso de precisar TRA, será necesario el lavado seminal previo si el afectado es el varón, siguiendo las recomendaciones recogidas en la **tabla 10-4**.

**Tabla 10-4. Orientación del tratamiento a parejas con infección por el virus de la hepatitis C cuando no está disponible el tratamiento antirretrovírico o este no es eficaz**

	CV sérica	
	Negativa (repetida)*	Positiva
<b>Varón AcVHC +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales.</li> <li>• Si hay disfunción reproductiva: TRA indicada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales (opción informada).</li> <li>• En caso de rechazo o disfunción reproductiva: TRA con lavado y con/sin necesidad de detectar CV.</li> </ul>
<b>Mujer AcVHC +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales.</li> <li>• Si hay disfunción reproductiva: TRA indicada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 10<sup>6</sup> copias/mL → desaconsejar el embarazo.</li> <li>• &lt; 10<sup>6</sup> copias/mL → si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales (opción informada); en caso de rechazo o disfunción reproductiva: TRA indicada.</li> </ul>
<b>Ambos AcVHC +</b>	Ambos con CV negativa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales.</li> <li>• Si hay disfunción reproductiva: TRA indicada.</li> </ul>	Ambos con CV positiva: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujer &gt; 10<sup>6</sup> copias/mL → desaconsejar el embarazo.</li> <li>• Mujer &lt; 10<sup>6</sup> copias/mL → si no hay problemas de fertilidad: relaciones naturales (opción informada); en caso de rechazo o disfunción reproductiva: TRA con lavado seminal con/sin detección de CV en la muestra lavada y, si es +, desaconsejar el embarazo.</li> </ul>

\*Si la CV es negativa, se consideran fuera del programa de parejas con enfermedades infecciosas; se les tratará igual que a los pacientes sin enfermedades infecciosas transmisibles.  
AcVHC: anticuerpos contra el virus de la hepatitis C; CV: carga vírica; TRA: técnica de reproducción asistida; VHC: virus de la hepatitis C.

### ORIENTACIÓN EN EL TRATAMIENTO PARA REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH es un retrovirus del género *Lentivirus*, de la familia *Retroviridae*, que, una vez se une a la superficie celular y se fusiona con la célula –comúnmente, con el linfocito T colaborador (CD4+)– del sistema inmunitario, el ARN vírico se transcribe de forma inversa en ADN, que se combina con el ADN de la célula hospedadora. Algunas células CD4+ infectadas en los tejidos linfoides se destruyen a sí mismas, lo que lleva a una disminución de los recuentos de CD4+ con el tiempo. Cuando el recuento de CD4+ séricos cae por debajo de 200/μL, la infección por VIH puede convertirse en síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Su origen se remonta a la transmisión a humanos de retrovirus que infectan a poblaciones de chimpancés en África central hace aproximadamente 100 años. Desde esta localización, su expansión a todo el mundo ha sido espectacular, principalmente, en las últimas décadas. En la actualidad, no se dispone de vacuna, pero sí de un TAR eficaz para controlar la replicación del virus y evitar la progresión de la enfermedad. En el último informe de *Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España (actualización 30 de junio de 2020)*, se observa una tendencia ligeramente descendente en los nuevos diagnósticos en los últimos 10 años, siendo en el año 2019 de 7,46 casos por cada 100 000 habitantes. El 32,3 % se encuentran entre los 30 y los 39 años, el 85,8 % son hombres, y el 36,1 % son personas originarias de otros países. En casi la mitad de los casos, el diagnóstico fue tardío.

El VIH se transmite por vía sexual, parenteral y vertical. El 88,9 % de los nuevos diagnósticos de VIH en 2019 fueron de transmisión sexual, principalmente, en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (56,6 %), seguida de la heterosexual (32,3 %) y la que se produce en ADVP (2,6 %).

La transmisión vertical solo constituyó el 0,1 % de los nuevos diagnósticos en 2019, gracias a los tratamientos anti-

víricos. Sin el tratamiento y la profilaxis materna, llega a ser del 14-25 % de los casos en países desarrollados. Esta transmisión se puede producir intraútero (25-40 %) o intraparto (60-75 %). La lactancia materna aumenta el riesgo en un 15 % en casos de infección establecida, y en un 29 % en casos de primoinfección.



En los Estados Unidos y Europa, el riesgo de transmisión del VIH de madre a hijo ha disminuido gracias al uso de medicamentos antirretrovíricos, el cribado universal de las mujeres embarazadas, la indicación de cesárea y la contraindicación de lactancia materna.

Los principales factores de riesgo de transmisión vertical son:

- Factores maternos: enfermedad avanzada por VIH o con criterios de sida, recuento de linfocitos CD4 bajo y CV aumentada (el de mayor importancia).
- Factores que afectan a la integridad de la placenta (tabaco, drogas, infecciones, etc.).
- Prematuridad y bajo peso al nacimiento.
- Factores obstétricos: la vía del parto (se ha demostrado que, en ausencia de tratamiento profiláctico de transmisión vertical, la cesárea electiva, antes del inicio del trabajo de parto, ejerce un efecto protector), la duración de la rotura de membranas y los procedimientos invasivos.
- Lactancia materna.

La identificación precoz de la infección por el VIH en la mujer previene de manera eficiente la transmisión de la madre al niño, siempre que se asegure el acceso al TAR, al control obstétrico y a la información adecuada por parte de los profesionales sanitarios. Por ello, se recomienda el cribado frente al VIH a todos los pacientes que vayan a realizar TRA, así como a todas las gestantes.

El asesoramiento y consejo preconcepcional también debe formar parte de la práctica clínica con el objetivo de intentar planificar la gestación en la mejor situación clínica posible, minimizando los riesgos para la mujer, la pareja y el feto.



Debe desaconsejarse formalmente el embarazo en parejas serodiscordantes para el VIH en las siguientes situaciones:

- Si la mujer presenta complicaciones relacionadas con el VIH (procesos autoinmunitarios, toxicidad por antirretrovíricos, enfermedades de transmisión sexual, etc.) o un proceso oportunista activo (sida).
- Si la CV sérica ARN-VIH es detectable (> 50 copias/mL) en los últimos 3-6 meses.
- Si el recuento de linfocitos CD4 < 200 células/ $\mu$ L.
- Mala tolerancia o falta de adherencia a los antirretrovíricos aun cuando la CV sea indetectable.
- Detección de ARN-VIH en semen o flujos vaginales.

En estos casos, se recomienda:

- Anticoncepción efectiva mientras se obtiene un estado óptimo para la gestación (control virológico e inmunológico, buen seguimiento clínico y buen cumplimiento del tratamiento).
- Consejo sobre hábitos saludables: abandono de conductas asociadas a un mayor riesgo de transmisión perinatal (tabaco, drogas, relaciones sexuales sin protección, etc.).
- Optimización del control clínico: evaluación del estadio clínico e inmunitario, CV, TAR y adherencia al tratamiento.
- Información sobre el riesgo de transmisión vertical, estrategias de prevención, potenciales efectos adversos de la medicación durante el embarazo sobre la madre y el feto y sobre los riesgos de complicaciones obstétricas.
- Información y consejo especializado sobre las diferentes opciones reproductivas para conseguir una gestación con el mínimo riesgo de transmisión horizontal al miembro no infectado de la pareja. El principal factor protector para una fecundación sin riesgos de transmisión horizontal es el mantenimiento de una CV indetectable en la pareja infectada.
- Los beneficios obtenidos con el tratamiento en la madre y el hijo superan a los riesgos potenciales de su uso en el embarazo.
- Actualización de vacunas indicadas por la infección por el VIH.

En varios estudios epidemiológicos, se observa un mayor tiempo de infertilidad en parejas con algún miembro infectado por el VIH que acceden a TRA. Las pacientes infectadas por el VIH tendrían una fertilidad disminuida. Un menor número de linfocitos CD4 o un mayor tiempo de evolución de la infección por el VIH se ha relacionado con una menor incidencia de gestación espontánea. La infección por el VIH se ha asociado a disfunción ovárica, menor reserva ovárica, mayor prevalencia de infecciones del tracto genital superior y de obstrucción tubárica. Parece existir también un factor ovocitario secundario a toxicidad del TAR y que puede justificar las menores tasas de gestación descritas cuando se realiza una FIV. También se ha descrito una reducción significativa de ADN mitocondrial en ovocitos de mujeres infértiles en TAR. Además, hasta hace pocos años, a las pacientes infectadas por el VIH (aunque fueran nulíparas) se les desaconsejaba la gestación e, incluso, se recomendaba la esterilización tubárica y la interrupción voluntaria del embarazo. Estas prácticas han contribuido, sin duda, a incrementar la prevalencia de esterilidad en esta población.

La infección por el VIH o el TAR se asocian también a alteraciones seminales en el hombre infectado, produciendo

una disfunción testicular y un empeoramiento progresivo de los parámetros seminales a medida que avanza el deterioro inmunitario y la enfermedad clínica, constatándose reducción en el recuento espermático, la motilidad y el porcentaje de formas normales. La aplicación de TAR se ha asociado a una disminución del recuento de leucocitos presentes en el semen y a una mejoría de la calidad seminal.

Por todo ello, debe tenerse en cuenta la valoración de la fertilidad en estas parejas para no retrasar de forma innecesaria su proyecto reproductivo.

Con respecto a la realización de TRA, anteriormente, la infección por el VIH se consideraba una contraindicación formal y éticamente inaceptable para acceder a estas técnicas. Actualmente, la infección por el VIH se considera una enfermedad crónica, ya no hay discusión ética y la mayor parte de sociedades médicas reconocen el derecho de acceso de las personas infectadas por el VIH a TRA.



Cuando una mujer con infección por el VIH considera quedarse embarazada, es necesario informarle sobre los posibles riesgos durante el embarazo. El mantenimiento de CV indetectables con el tratamiento es crucial. Las mujeres seropositivas pueden ser incluidas en los programas de TRA, ya que el riesgo de transmisión vertical es muy bajo si se utilizan los TAR adecuados y el correspondiente manejo obstétrico.

La actitud terapéutica ante estas parejas depende, en primer lugar, de la CV sérica (Tabla 10-5). La tasa de transmisión sexual del VIH cuando solo un miembro de la pareja está infectado se estima en 1 de cada 500-1000 relaciones sexuales sin protección. Esta tasa aumenta exponencialmente cuando la CV de la persona infectada es elevada, o bien cuando existen úlceras, inflamaciones o abrasiones genitales en el miembro de la pareja no infectado. El riesgo de transmisión sexual es mucho menor en pacientes en TAR con CV indetectable (riesgo de contagio de 1:1 000 000 relaciones sexuales sin protección).



Debe recomendarse el TAR en parejas con deseos gestacionales.

Esto ha permitido que, en las parejas serodiscordantes para el VIH con deseos gestacionales en tratamiento y con CV negativa, se recomiende mantener relaciones naturales durante 12 meses y, si no se consigue la gestación, se realizarán TRA.



La concepción natural bajo TAR y CV indetectable de forma sostenida puede ser una alternativa, una vez informada la pareja de los riesgos.

La detección plasmática de CV-VIH positiva en la mujer obliga a la revisión y ajuste del TAR antes de comenzar el tratamiento reproductivo, ya que, en estos casos, se desaconseja el embarazo.



La CV debe ser indetectable (< 50 copias/mL) desde los seis meses previos a la TRA.

**Tabla 10-5. Orientación del tratamiento a parejas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana**

	CV sérica	
	Negativa (paciente controlado)	Positiva
<b>Varón AcVIH +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la CV es negativa los últimos seis meses y el estudio básico de esterilidad es normal: relaciones naturales dirigidas (opción informada).</li> <li>• En caso de rechazo o disfunción reproductiva: TRA con lavado seminal y determinación de la CV posterior; si es positiva: desaconsejar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remitir a infecciosos para tratamiento.</li> <li>• TRA con lavado seminal y determinación de la CV posterior. Si es +: desaconsejar.</li> </ul>
<b>Mujer AcVIH +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el estudio básico de esterilidad es normal: autoinseminaciones o relaciones naturales (opción informada).</li> <li>• En caso de rechazo o disfunción reproductiva: TRA indicada.</li> </ul>	Desaconsejar el embarazo. Remitir a infecciosos para evaluar el estado virológico e inmunológico y valorar el tratamiento.
<b>Ambos AcVIH +</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en ambos pacientes la CV sérica es negativa y no hay problemas de esterilidad: autoinseminaciones (opción informada).</li> <li>• En caso de rechazo o disfunción reproductiva: TRA con lavado seminal y determinación de la CV posterior; si es +: desaconsejar.</li> </ul>	Si en ambos pacientes la CV sérica es positiva: desaconsejar el embarazo. Remitir a infecciosos para tratamiento.

AcVIH: anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana; CV: carga vírica; TRA: técnica de reproducción asistida; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuando ambos miembros de la pareja están infectados por el VIH y no presentan problemas de fertilidad, se puede plantear la concepción natural. En caso de que el curso de la infección o el patrón de resistencias del VIH sean muy distintos entre ellos, podrían considerarse autoinseminaciones o técnicas de lavado seminal para evitar la superinfección por el VIH del otro miembro de la pareja.

En el caso de las parejas con hombre afectado y la mujer seronegativa, aunque probablemente no existe el riesgo cero de transmisión sexual (a excepción de la utilización de semen de donante), las TRA con lavado seminal se consideran la forma de concepción más segura. Las técnicas de fraccionamiento y lavado seminal eliminan o reducen la CV del eyaculado (nivel de evidencia 1). Esto sumado a la determinación de la CV en la muestra resultante representa una alternativa reproductiva razonablemente segura para las parejas en las que el varón es VIH +, por lo que serían de primera elección. Sin embargo, este proceso de lavado seminal puede influir negativamente en la muestra espermática final y ser necesarias TRA más complejas.

En el caso de las parejas con la mujer afectada y el hombre seronegativo sin problemas de fertilidad, no deben realizarse de forma sistemática TRA, ya que la transmisión horizontal puede evitarse con autoinseminaciones vaginales.



Cuando la mujer es el único miembro de la pareja infectado por el VIH, las autoinseminaciones son un método sencillo y eficaz para lograr un embarazo.

Si no se consigue la gestación tras las autoinseminaciones o la pareja presenta problemas de esterilidad, se realizarán TRA siguiendo las mismas indicaciones que en el resto de pacientes. La aplicación de estas TRA debe realizarse en un LASB y el personal sanitario debe estar específicamente entrenado para el manejo de este tipo de muestras. No existe evidencia de contaminación cruzada con el VIH relacionada con procedimientos de laboratorio clínico si se observan las medidas de precaución preceptivas.

## ORIENTACIÓN EN EL TRATAMIENTO PARA REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA EN PACIENTES CON OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS TRANSMISIBLES

En el contexto de los viajes internacionales, se están transmitiendo virus nuevos y potencialmente intratables, que pueden conducir a enfermedades infecciosas graves, y que afectan también a parejas en edad reproductiva y con deseos de gestación. Las recomendaciones y el tratamiento de estas parejas deben seguir en todo momento las últimas pautas emitidas por los centros para la prevención y el control de las enfermedades y por las sociedades científicas.

### Virus del Ébola

La enfermedad por el virus del Ébola, antes conocida como fiebre hemorrágica del Ébola, es una enfermedad grave, con una tasa promedio de letalidad de alrededor del 50%. El brote de 2014-2016 en determinadas regiones de África occidental fue el más grande y complejo desde que se descubrió el virus por primera vez en 1976, y aún no se dispone de un tratamiento específico.

El virus se transmite a las personas a través de animales salvajes (como murciélagos frugívoros, puercoespines y primates no humanos) y luego se propaga en la población humana a través del contacto directo con la sangre, secreciones, órganos u otros fluidos corporales de personas infectadas, y con superficies y materiales contaminados con estos fluidos. No se han publicado estudios sobre la manipulación segura de semen infectado con el virus del Ébola.



Debido a los resultados catastróficos para las madres y los fetos afectados por el virus del Ébola, los pacientes deben esperar un mínimo de 21 días después de su regreso de un país infectado por el virus antes de intentar la gestación o someterse a TRA.

## Virus del Zika

El virus del Zika es un flavivirus transmitido principalmente por mosquitos del género *Aedes*, pero también se puede transmitir por vía sexual, parenteral y maternofetal. La incidencia de la infección por el virus del Zika en las Américas alcanzó su punto máximo en 2016. El período de incubación habitual es de entre 3 y 15 días. La mayoría de los hombres y mujeres son asintomáticos o presentan síntomas leves, pero puede desencadenar el síndrome de Guillain-Barré (se estima que en 2 de cada 10 000 infecciones por el virus del Zika) y el efecto de la infección en un feto a nivel intrauterino es catastrófico, siendo causa de anomalías congénitas (síndrome de Zika congénito: microcefalia, desarrollo cerebral anormal, contracturas de las extremidades, anomalías oculares, calcificaciones cerebrales y otras manifestaciones neurológicas) y mayor riesgo de parto prematuro y muerte fetal. Por el momento, no se dispone de tratamiento antivírico específico ni de vacuna.

La transmisión sexual es mucho más probable de hombres a mujeres que de mujeres a hombres, y la transmisión entre personas del mismo sexo, de hombre a hombre, solo se ha documentado una vez. Se ha observado una alta CV en el semen, muy superior a la detectada en sangre u orina en las primeras dos semanas después del inicio de los síntomas, y se ha detectado la presencia de ARN vírico hasta 181 días después del inicio de los síntomas. Por lo tanto, la prevención de la transmisión sexual del virus del Zika puede evitar la infección aguda y las complicaciones neurológicas en una pareja sexual, y la prevención de la transmisión a una mujer embarazada evitaría la infección congénita por el virus del Zika.

Las mujeres embarazadas o que estén planificando un embarazo deberían valorar la necesidad de viajar a las áreas donde existe transmisión por el virus del Zika (actualizaciones epidemiológicas periódicas de la OMS) y evitarlo si no fuera imprescindible. En los casos en que no sea posible posponer el viaje, se adoptarán medidas para evitar picaduras de mosquito y se seguirán las recomendaciones para minimizar el riesgo de transmisión, que son las siguientes:

- Todas las mujeres y hombres con infección por el virus del Zika y sus parejas sexuales —en particular, las mujeres embarazadas— deben recibir información sobre los riesgos de transmisión sexual del virus del Zika, y de sus efectos adversos durante el embarazo.
- Se debe asesorar y ofrecer métodos anticonceptivos tanto para evitar la transmisión de la enfermedad (uso de métodos de barrera o abstinencia sexual), como para evitar el embarazo, debiendo retrasar la concepción.
- Siguiendo las recomendaciones de los centros para la prevención y el control de las enfermedades y de los ministerios de sanidad, los hombres y mujeres precedentes de áreas con transmisión local del virus del Zika deberían mantener relaciones sexuales seguras y evitar el embarazo al menos ocho semanas después del regreso. Esta recomendación se ampliará a seis meses en el caso de que el hombre haya tenido síntomas de la enfermedad. No se recomienda realizar análisis rutinarios de semen para detectar el virus del Zika. Si se precisan TRA, se recomienda:
  - En el caso de la mujer: evitar el embarazo, no iniciar el tratamiento de fertilidad y no donar gametos en las ocho sema-

nas posteriores a haber visitado alguna de las zonas donde hay transmisión endémica y, por lo tanto, haya podido tener una exposición al virus del Zika (sintomática o no). En el caso del hombre, este período será de ocho semanas si no presentó síntomas, y de seis meses si fue sintomático. En relación con las donaciones de esperma, se recomienda la exclusión temporal como donantes de semen durante los seis meses posteriores a su regreso o al cese de los síntomas.

- En el caso de tener disponibilidad y realizar serologías de inmunoglobulinas IgG e IgM del virus del Zika a ambos miembros de la pareja:
  - Si ambos son negativos, se podrá realizar la TRA indicada.
  - Si la serología en la mujer es positiva, se habrá de esperar ocho semanas para la TRA.
  - Si la prueba es positiva en el varón, se realizará un estudio de PCR en el semen y esperar seis meses para la realización de la TRA.

Las últimas recomendaciones de la OMS (WHO, 2019) han reducido este período de espera en el varón a tres meses: recomiendan el uso de preservativo o la abstinencia sexual durante al menos tres meses después de la última posible exposición en hombres, y dos meses en el caso de que la mujer haya sido la expuesta.



A pacientes/parejas que han viajado a países con riesgo de infección por el virus del Zika en los últimos seis meses, se les recomienda evitar la gestación:

- Mujer expuesta (sintomática o asintomática) → 8 semanas.
- Varón expuesto asintomático → 8 semanas.
- Varón expuesto sintomático → 6 meses (3 meses; WHO, 2019).

En caso de TRA:

- Serología negativa en ambos miembros de la pareja → realizar TRA.
- Serología positiva en la mujer → esperar 8 semanas.
- Serología positiva en el varón → realizar estudio de PCR en semen y serología a la mujer. Esperar 6 meses para TRA en caso positivo.

## Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave

La elevada contagiosidad del SARS-CoV-2, causante de la grave pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19; del inglés, *coronavirus disease 2019*), obliga a mejorar el conocimiento de las rutas de transmisión del virus y de los tejidos que pueden actuar como reservorios. Los datos publicados hasta la fecha indican, aunque no aseguran, que el virus no se encuentra en el semen ni en los ovocitos de pacientes asintomáticos. En cuanto a las mujeres embarazadas, no se ha demostrado que presenten una mayor incidencia de COVID-19, ni una mayor morbilidad que las mujeres no embarazadas de su misma edad. Sin embargo, muy recientemente se han publicado algunos casos de transmisión vertical entre madre e hijo y ya había otros estudios que contemplaban la posibilidad de transmisión periparto, por lo que los centros deben establecer protocolos de cribado de la infección

previo a las TRA e insistir a las pacientes en la importancia de evitar conductas de riesgo durante el embarazo y seguir las medidas de protección recomendadas. Ningún gobierno o sociedad científica ha desaconsejado la gestación por vía natural. A falta de datos más concluyentes, la conducta que seguir para la evaluación y el manejo de los pacientes que van a someterse a TRA debería regirse por la prudencia.

En el documento *Recomendaciones para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) en las clínicas de reproducción asistida*, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) han revisado las medidas que se deberían adoptar a raíz de la pandemia por SARS-CoV-2 en los centros de RA, tanto en relación con la atención y asistencia a los pacientes, como en los procedimientos de laboratorio. En primer lugar, se deben seguir las recomendaciones de las autoridades para los centros de trabajo y, en segundo lugar, aplicar medidas específicas a esta actividad:

- Manejo y evaluación de pacientes, acompañantes y donantes que pueden tener la infección antes o durante la realización del tratamiento.
- Recomendaciones de bioseguridad para el cultivo y almacenamiento de gametos y embriones durante la pandemia de COVID-19.
- Protección de la salud del personal brindándoles los medios y las pautas necesarias para actuar en esta situación excepcional.

- Información a las pacientes sobre las medidas que deben seguirse después de la aplicación de los tratamientos para prevenir la infección durante el embarazo.

Respecto a la vacunación, pocos son los datos en cuanto a fertilidad y embarazo, por lo que la recomendación en este momento es demorar el intento de gestación hasta pasados 15 días desde la última dosis.

## RESUMEN

Las enfermedades infecciosas transmisibles han supuesto un reto en el ámbito de la RA, ya que las parejas serodiscordantes para estas enfermedades que tenían deseos reproductivos han sido tratadas en unidades de reproducción para disminuir el riesgo de contagio tanto a su pareja como a su descendencia. En los últimos años, se ha estabilizado el número de parejas serodiscordantes que solicitan la atención en centros de RA debido a los grandes avances obtenidos en los tratamientos de dichas enfermedades infecciosas. Aún así, en la práctica clínica diaria, se debe seguir teniendo en cuenta a estos pacientes, tanto por los avances en el conocimiento sobre tratamientos y riesgos de contagio como por la aparición de enfermedades emergentes, como la infección por el virus del Zika o la actual pandemia de COVID-19.

## ★ CONCLUSIONES

- Las parejas con EIT y deseos de gestación deben tener acceso a un consejo preconcepcional, así como a medidas terapéuticas y de prevención para disminuir el riesgo de transmisión a la pareja o a su descendencia.
- Cuando se realizan TRA en parejas con EIT, se deben tomar medidas para disminuir el riesgo de transmisión a la pareja, a la descendencia y también al personal encargado de su atención y a los posibles pacientes simultáneos.
- La atención a estas parejas debe ser multidisciplinaria y protocolizada.
- El objetivo debe ser una tasa de transmisión nula con la mínima intervención posible.
- Es esencial que se tengan las precauciones universales o estándar en todo momento y cumplir las pautas para la reducción de riesgos. La aplicación de protocolos de seguridad biológica en el laboratorio de RA reducen el riesgo de infección para el personal, para los propios pacientes y para otros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alvigi C, Esteves SC, Orvieto R, Conforti A, La Marca A, Fischer R, *et al.*: POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) group. COVID-19 and assisted reproductive technology services: repercussions for patients and proposal for individualized clinical management. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):45.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). The revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). Grimbergen: European Society of Human Reproduction and Embryology; 2015. Disponible en: [https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-\(2015\).aspx](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-(2015).aspx)
- Hanson BM, Dorais JA. Reproductive considerations in the setting of chronic viral illness. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(1):4-10
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2014. Disponible en: [https://idibell.cat/wp-content/uploads/2019/07/guia-tecnica-riesgos-biologicos\\_0.pdf](https://idibell.cat/wp-content/uploads/2019/07/guia-tecnica-riesgos-biologicos_0.pdf)
- Jindal SK, Rawlins RG, Muller CH, Drobnis EZ. Guidelines for risk reduction when handling gametes from infectious patients seeking assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(2):121-30.
- Kiessling AA. Retroviruses and reproduction revisited. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(11):1969-72.
- Mak JSM, Lao TT, Leung MBW, Chung CHS, Chung JPW, Cheung LP, *et al.* Ovarian HBV replication following ovulation induction in female hepatitis B carriers undergoing IVF treatment: a prospective observational study. *J Viral Hepat.* 2020;27(2):110-7.
- Mak JSM, Leung MBW, Chung CHS, Chung JPW, Cheung LP, Lao TT, *et al.* Presence of hepatitis B virus DNA in follicular fluid in female hepatitis B carriers and outcome of IVF/ICSI treatment: a prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;239:11-5.
- Nie R, Wang M, Liao T, Qian K, Zhu G, Jin L. Assisted conception does not increase the risk for mother-to-child transmission of hepatitis B virus, compared with natural conception: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2019;111(2):348-56.
- Pereda Ríos A, Sola Rodríguez A, Rey Míguez M, Díaz Gómez M, Aradas Furelos L, García García M, *et al.* Actualización en el manejo de parejas serodiscordantes en un centro público. *Med Reprod Embriol Clín.* 2019;6(1):33-6.
- Sánchez Ibáñez J, Vilarrodona Serrat A, Seoane Pillado T, Rodríguez Aierbe C, Villalba Montoro R, Calvo Benito J, *et al.* Evaluation of occult hepatitis

- B infection in tissue donors: a multicenter analysis in Spain. *Cell Tissue Bank*. 2019;20(4):513-26.
- Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Familias. Guía de reproducción humana asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía; 2019. Disponible en: [https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sinfiles/wsas-media-pdf\\_publicacion/2020/731\\_guia\\_rha\\_2019.pdf](https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sinfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2020/731_guia_rha_2019.pdf)
- Sociedad Española de Fertilidad (SEF), Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR). Recomendaciones para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) en las clínicas de reproducción asistida (Actualización a 10/10/2020). Versión 5.0. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/recomendacionesSeguridad2.pdf>
- Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, *et al*. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HVC partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881-9.
- Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid: Plan Nacional sobre el Sida-D.G. de Salud Pública/Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII; 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_20201130.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf)
- Vernazza P, Hirschel B, Barnasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Med Suisses*. 2008;89:5.
- World Health Organization (WHO). WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus: executive summary. Ginebra: WHO; 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311026/WHO-RHR-19.4-eng.pdf?ua=1>
- World Health Organization (WHO). Zika epidemiology update 2019. Ginebra: WHO; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/zika/zika-epidemiology-update-july-2019.pdf>
- Zamora MJ, Obradors A, Woodward B, Vernaeve V, Vassena R. Semen residual viral load and reproductive outcomes in HIV-infected men undergoing ICSI after extended semen preparation. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(6):584-90.