

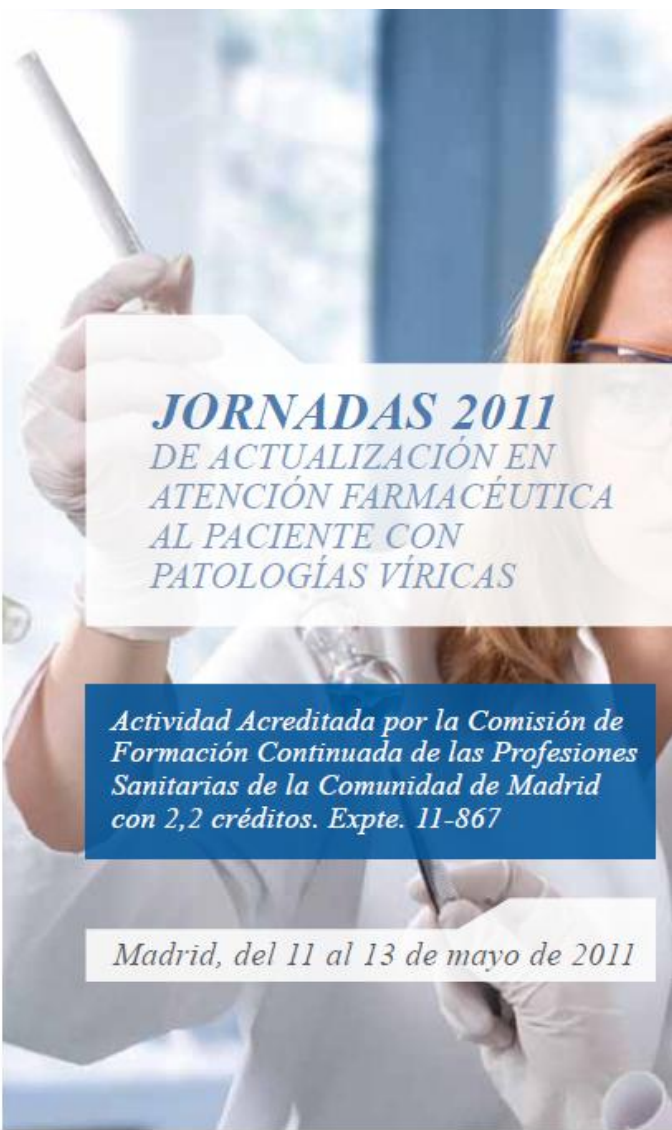
# Reproducción, gestación e infección por el VIH



Marta López

Unidad de Infecciones Perinatales  
Servei de Medicina Materno-Fetal  
Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i  
Neonatologia  
Hospital Clínic de Barcelona

12 de Mayo de 2011



**JORNADAS 2011**  
*DE ACTUALIZACIÓN EN  
ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE CON  
PATOLOGÍAS VÍRICAS*

*Actividad Acreditada por la Comisión de  
Formación Continua de las Profesiones  
Sanitarias de la Comunidad de Madrid  
con 2,2 créditos. Expte. 11-867*

*Madrid, del 11 al 13 de mayo de 2011*

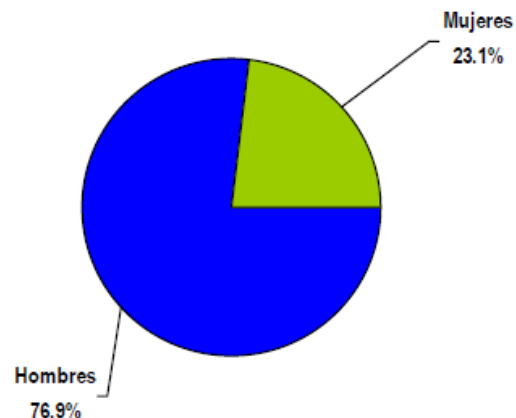
ORGANIZAN



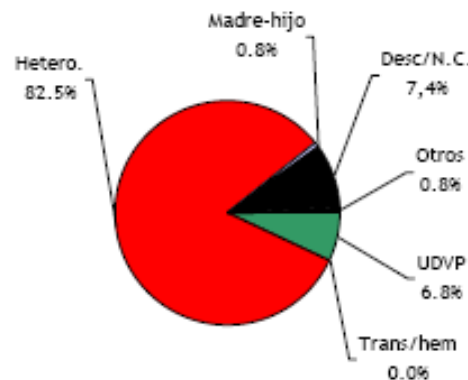
**GHEVI**  
Grupo de Hepatopatías  
Víricas de la SEFH



✓ 32.000 mujeres > 15 años.



✓ La vía más frecuente de transmisión es la **heterosexual**



✓ Prevalencia en mujeres embarazadas  $\cong 1,5\text{‰}$

HCP  $\cong 6 \text{‰}$





# REPRODUCCIÓN y VIH

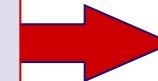
Mejor pronóstico  
Mejor calidad y esperanza de vida



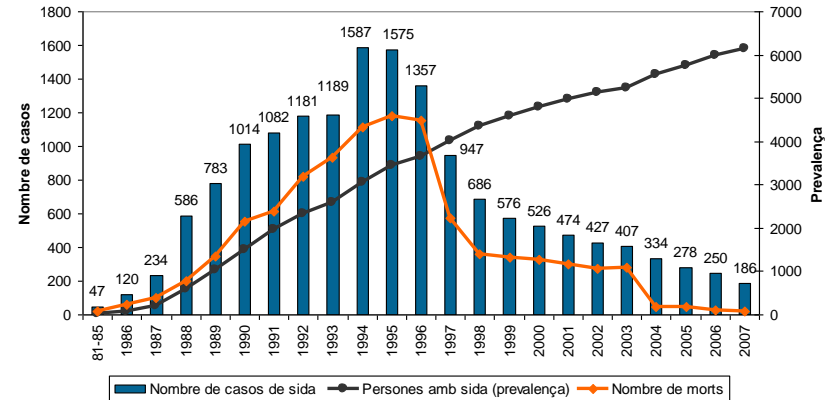
Deseo gestacional



FERTILIDAD  
TRANSMISIÓN: Vertical  
Horizontal



Rep. Asistida



ASPECTOS ÉTICOS

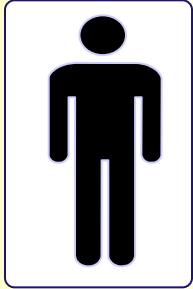
ASPECTOS MÉDICOS

CONSEJO PRECONCEPCIONAL



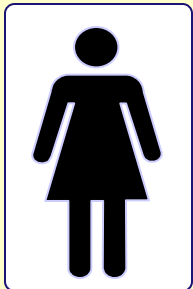
OBJETIVO: Planificar la gestación en la mejor situación clínica minimizando los riesgos para la mujer, la pareja y el feto.





**SDS**

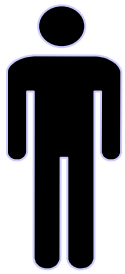
- **Lavado seminal**
- **Concepción natural / PrEP**



- **Autoinseminación**

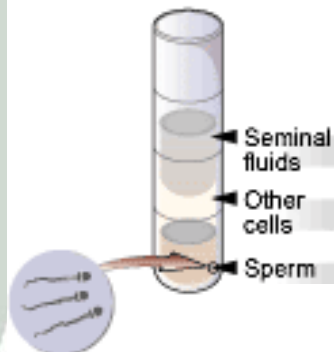


- **Concepción natural**
- **Lavado seminal / Autoinseminación**



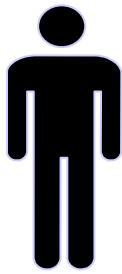
LAVADO SEMINAL  
+  
PCR negativa  
+  
INSEMINACIÓN / FIV/ ICSI

- SEPARAR espermatozoides móviles // plasma seminal y células
- > 4000c → NO seroconversión ♀
- Tasa de embarazo:
  - Inseminación: 14-19% por ciclo
  - FIV-ICSI: 30%-45% por ciclo



Semprini AE et al. Lancet 1992  
Bujan L et al. AIDS 2007  
Sauer M et al. Fert Ster 2009  
Vitorino RL et al. Fert Ster 2011





## CONCEPCIÓN NATURAL

¿alternativa era HAART?

- RS no protegida 1/1000
- No HAART 1.5 – 10%
- HAART ?? ↓↓

5/341 1.5% (0.5-3.4%)

0/144 0% (0-2.5%)

Del Romero et al. BMJ 2010

1/100.000

R. Acum anual 0,0043

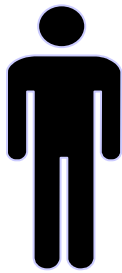
1/79 personas-año

Attia S et al. AIDS 2009

Correlación CV plasma-semen: 0,45

Barreiro P et al. Hum Reprod 2007  
Kalichman SC et al. Sex Trans Dis 2008  
Wilson DP et al. Lancet 2008  
Marcelin AG, AIDS 2008





## CONCEPCIÓN NATURAL ¿alternativa era HAART?

Human Reproduction Vol.22, No.9 pp. 2353–2358, 2007  
Advance Access publication on July 19, 2007

doi:10.1093/humrep/dem226

### NEW DEBATE

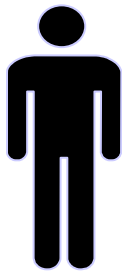
**Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples?**

Pablo Barreiro<sup>1,3</sup>, José Antonio Castilla<sup>2</sup>, Pablo Labarga<sup>1</sup> and Vincent Soriano<sup>1</sup>



¿Suficiente evidencia para su aplicación?  
Criterios de aplicación estrictos  
Política sanitaria





NUEVA ALTERNATIVA...

...PrEP

Profilaxis Preexposición  
Periconcepcional

- **TDF o FTC/TDF** hasta 28 días postexposición para ↓ transmisión horizontal
- Pero...
  - Adherencia? Estimada 60%
  - Teratogenia?
  - Ef. 2arios en persona sana no infectada por VIH
  - Resistencias: M184V, K65R
  - Coste-efectivo?





# AUTOINSEMINACIONES

- Método sencillo
- Días fértiles



- Importante consejo preconcepcional
- Fertilidad disminuida



Antiviral Therapy 13:833-838

Original article

Mitochondrial DNA depletion in oocytes of HIV-infected antiretroviral-treated infertile women

Sònia López<sup>1,2</sup>, Oriol Coll<sup>3</sup>, Mercè Durban<sup>3</sup>, Sandra Hernández<sup>2</sup>, Ricard Vidal<sup>3</sup>, Anna Suy<sup>3</sup>, Constanza Morén<sup>1,2</sup>, Jordi Casademont<sup>1,2</sup>, Francesc Cardellach<sup>1,2</sup>, Daniel Mataró<sup>2</sup>, Oscar Miró<sup>1,2\*</sup> and Glòria Garrabou<sup>1,2</sup>

RBM Online - Vol 14, No 4, 2007 488-494 Reproductive BioMedicine Online: www.rbmonline.com/Article/2645 on web

Article

Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners

O Coll<sup>1,4</sup>, M Lopez<sup>1</sup>, R Vidal<sup>1</sup>, F Figueras<sup>1</sup>, A Suy<sup>1</sup>, S Hernandez<sup>1</sup>, M Lonca<sup>1</sup>, M Palacio<sup>1</sup>, E Martinez<sup>2</sup>, V Vernaeve<sup>2</sup>

LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

**AIDS**  
Official Journal of the International Aids Society

Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART

Oriol Coll<sup>a,b</sup>, Anna Suy<sup>a,b</sup>, Francesc Figueras<sup>b</sup>, Valérie Vernaeve<sup>a</sup>, Esteban Martínez<sup>b</sup>, Daniel Mataró<sup>a</sup>, Mercè Durban<sup>a</sup>, Montserrat Lonca<sup>b</sup>, Ricard Vidal<sup>a,b</sup> and José María Gatell<sup>b</sup>



# GESTACIÓN y VIH



¿A qué nos enfrentamos?

TRANSMISIÓN  
VERTICAL

COMPLICACIONES  
PERINATALES

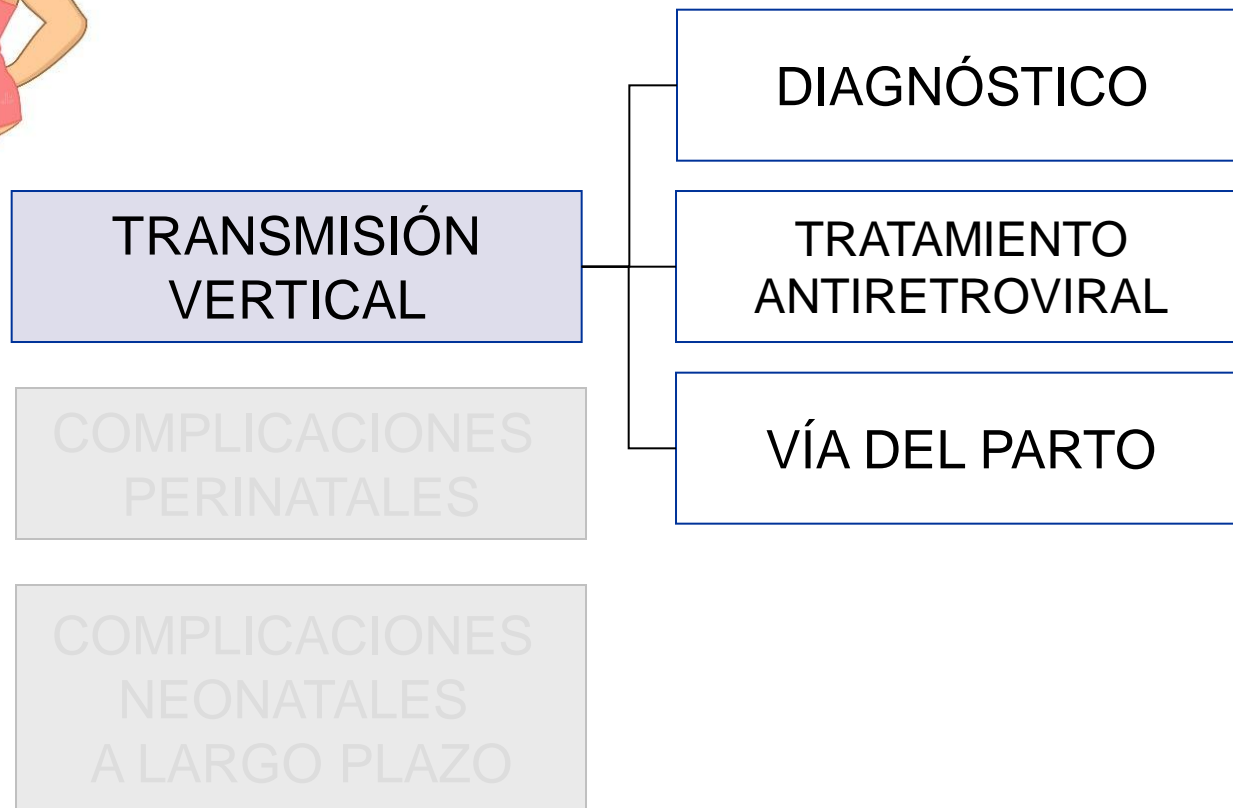
COMPLICACIONES  
NEONATALES  
A LARGO PLAZO

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO  
ANTIRETROVIRAL

VÍA DEL PARTO

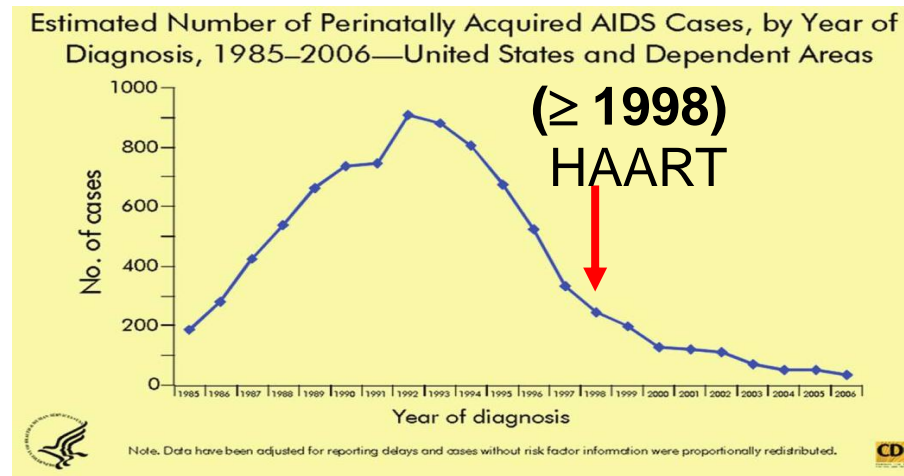
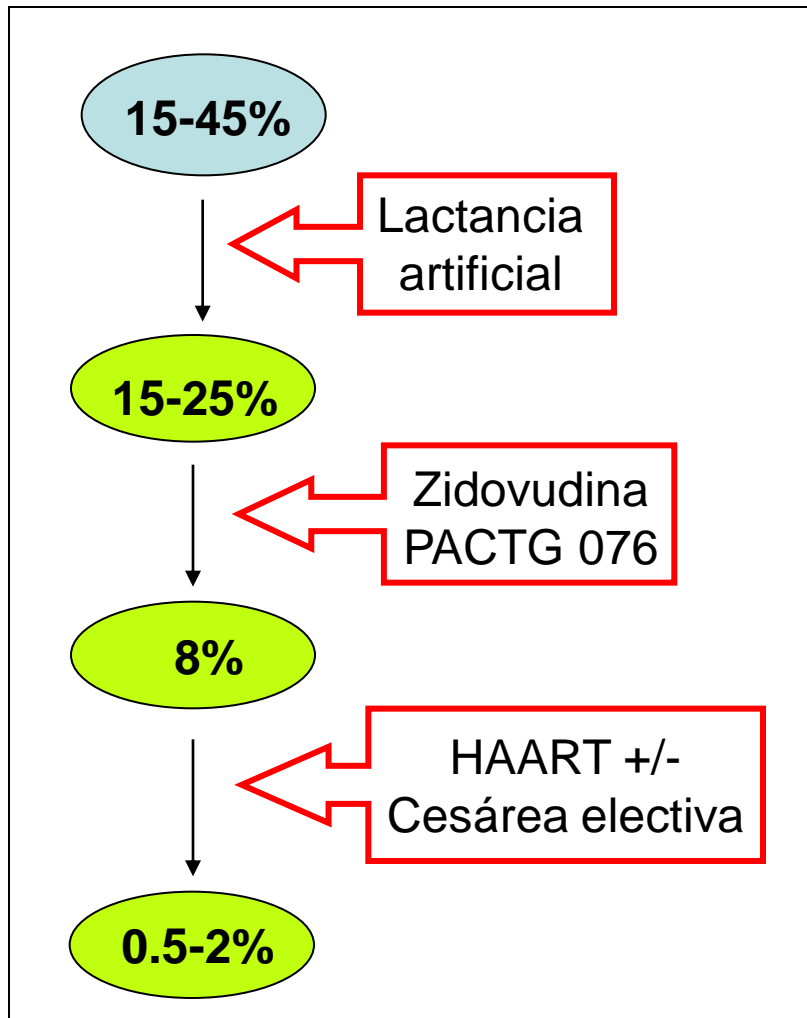
**ASESORAMIENTO adecuado  
MANEJO MULTIDISCIPLINAR**



■ INTRAUTERINA

■ PERIPARTO

■ POSPARTO



**CLÍNICA BARCELONA**  
Hospital Universitari

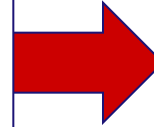
1999-2009:  
Transmisión vertical (TV) **1/334**  
**0,30% (IC95% 0 - 0,99%)**

Connor et al. N Engl J Med 1994  
 The Int Perinatal HIV Group. N Eng J Med 1999  
 Cooper ER et al. J Acqui Immune Defic Syndr 2002  
 Cochrane 2007  
 CDC. MMWR 2008  
 Anderson B. et al CID 2009

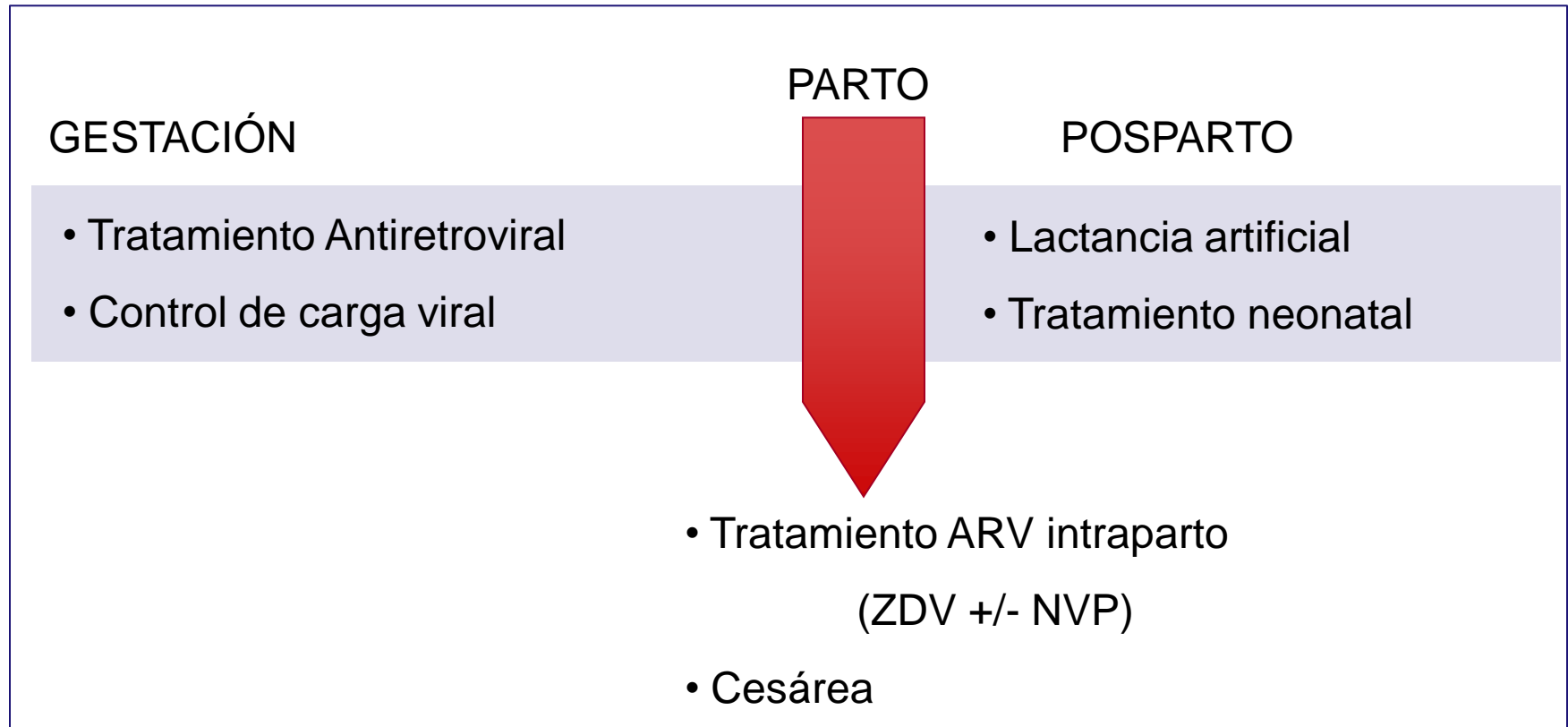


**Infecciones por VIH pediátrico:**

- Retraso en el diagnóstico
- Inadecuado control gestación/parto



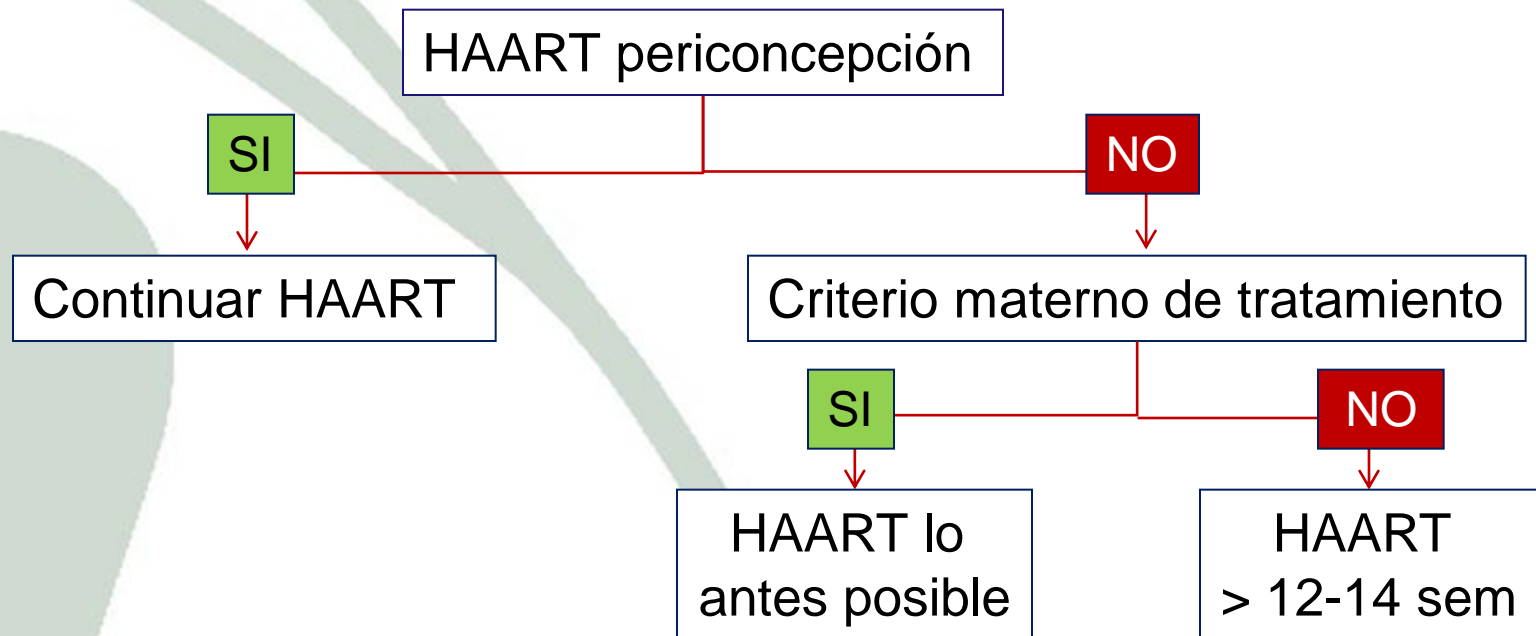
**no posible medidas de prevención**



Nesheim S et al. AJOG 2007  
 Committe on Pediatric AIDS, Pediatrics 2008  
 Cunnington A et al. Adv Exp Med Biol 2010  
 Wallihan R et al. Ped Inf Dis J 2010



- ✓ HAART: Primera elección
- ✓ Debe mantenerse el tratamiento HAART durante toda la gestación:





	ITIN (Inhibidores de Nucleósidos)	ITINN (Inhibidores No Nucleósidos)	IP (Inhibidores de proteasa)
<b>Recomendados</b>	Zidovudina (AZT,ZDV) (C) Lamivudina (3TC)(C)	Nevirapina (NVP) (B)	Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) (C)
<b>Alternativos</b>	<div style="border: 1px solid black; background-color: #ffffcc; padding: 10px; text-align: center;"> <p><b>Tratamiento ≈ Adulto no gestante</b></p> <p>EVITAR: Efavirenz 1er trim, ddl + d4T Iniciar NVP sólo si CD4 &lt; 250/mm3</p> </div>		Atazanavir (ATV) (B) Saquinavir (SQV) (B) Indinavir (IDV) (C) Nelfinavir (NFV) (B) Ritonavir (RTV) (B)
<b>Usar en circunstancias especiales</b>			
<b>No datos suficientes para recomendarlos</b>		Etravirina (ETR) (B)	Darunavir (DRV) (C) Fosamprenavir (f-AMP)(C) Tipranavir (TPV) ( C)

## NO AUMENTO GLOBAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS



- Antiretroviral Pregnancy Registry 2008.  
Datos prospectivos de 4329 recién nacidos vivos
- WITS. Defectos congénitos 3,5%  
↑ Hipospadias con ZIDOVUDINA
- Cohorte FIPSE España  
No aumento en defectos congénitos en exposición 1er trimestre (n=623).  
(8.8% Vs 7.4%; p 0.67)
- PATCG 316 Trial  
n=1414 (636 1er trimestre. No aumento global. Cardiopatías 1er trim?

Fernández Ibieta et al. An Pediatr (Barc) 2009  
Watts H et al. J Perinat Med 2011

### EFAVIRENZ

- FDA D. Defectos de tubo neural y SNC en estudios animales y retrospectivos.
- Posible > riesgo en 1er T (15,6% Vs 5,0%) AOR 4,3 (1,56-11,86).

Brogly S et al. Pediat Infect Dis J 2010

[Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts.](#)

Ford N, Mofenson L, Kranzer K, Medu L, Frigati L, Mills EJ, Calmy A.

AIDS. 2010 Jun 19;24(10):1461-70.

PMID: 20479637 [PubMed - in process]

[Related citations](#)



## ITIAN: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEÓSIDOS

Fármaco	Categoría FDA
Zidovudina	<b>C</b>
Lamivudina	<b>C</b>
Abacavir	<b>C</b>
Emtricitabina	<b>B</b>
Didanosina	<b>B</b>
Estavudina	<b>C</b>
Tenofovir	<b>B</b>

- Farmacocinética similar
- Paso transplacentario
- Toxicidad mitocondrial

neuropatía periférica, cardiomiopatía, esteatosis, fallo hepático, pancreatitis, dislipemia, osteopenia, lipodistrofia, acidosis láctica, mielopatías

**TENOFOVIR O FTC/TDF:**● **FDA B**● **Pero...**

- No teratogenia
- Osteomalacia, retraso de crecimiento en animales
- Afectación de masa ósea en niños expuestos?
- Afectación de masa ósea en niños infectados?

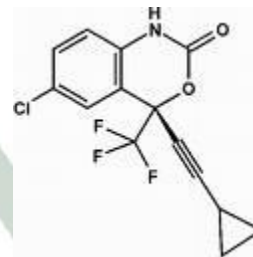


Foster et al. HIV Med 2009  
Nurutdinova D et al. Ex Opin Drug Saf 2009  
Viganò A et al. Antivir Ther 2010



## ITINN: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS

Fármaco	Categoría FDA
Nevirapina	<b>B</b>
Etravirina	<b>B</b>
Efavirenz	<b>D</b>



- Farmacocinética similar
- Paso transplacentario

**EFAVIRENZ** →

Evitar en 1er trimestre

**NEVIRAPINA** →

No iniciar si CD4 > 250cél/mm<sup>3</sup>

**NEVIRAPINA:**

- > Riesgo en gestantes: Hepatotoxicidad: 5.6% - 34.2%  
 Rash cutáneo: 10.5%
  - Al inicio del tratamiento
  - Si CD4 > 250cels/mm<sup>3</sup>
  - En 3er trimestre



Hitti J et al. JAIDS 2004  
 Joao EC et al. AJOG 2006  
 Lyons F et al. HIV Med 2006  
 Joy SB et al. Ob Gyn 2005

**Ouyang DW et al** Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. **AIDS 2010**; 24:109-114

- Prospectivo (WITS; IMPAACT p1025)

	<b>NVP (n= 218)</b>	<b>No NVP (n= 1011)</b>	
Hepatotoxicidad	13.3%	14.3%	NS
Toxicidad severa	0.5%	1.4%	NS

No asociado a:  
 - Inicio de tto (62.8% NVP naive)  
 - Nivel de CD4  
 ¿Asociado a gestación?

## IP: INHIBIDORES DE PROTEASA

Fármaco	Categoría FDA
Lopinavir/r	C
Atazanavir	B
Indinavir	C
Nelfinavir	B
Ritonavir	B
Saquinavir	B
Fosamprenavir	C
Darunavir	C

- Cambios farmacocinéticos
- No paso transplacentario

Atazanavir Hiperbilirrubinemia neonatal

Mandelbrot L et al. EurJGyn Rep Biol 2011

- ¿Intolerancia a la glucosa?
- ¿Diabetes gestacional?

**AIDS A5084** Prospectivo multicéntrico;  
n= 149 gestantes  
- Intolerancia glucosa 38%  
- Diabetes gestacional 9%  
No asociada a PI

Hitti J et al. AJOG 2007



## IF: INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

Fármaco	Categoría FDA
Enfuvirtide	B

- No experiencia
- No aconsejado en gestación

## ANTAGONISTAS CCR5

Fármaco	Categoría FDA
Maraviroc	B

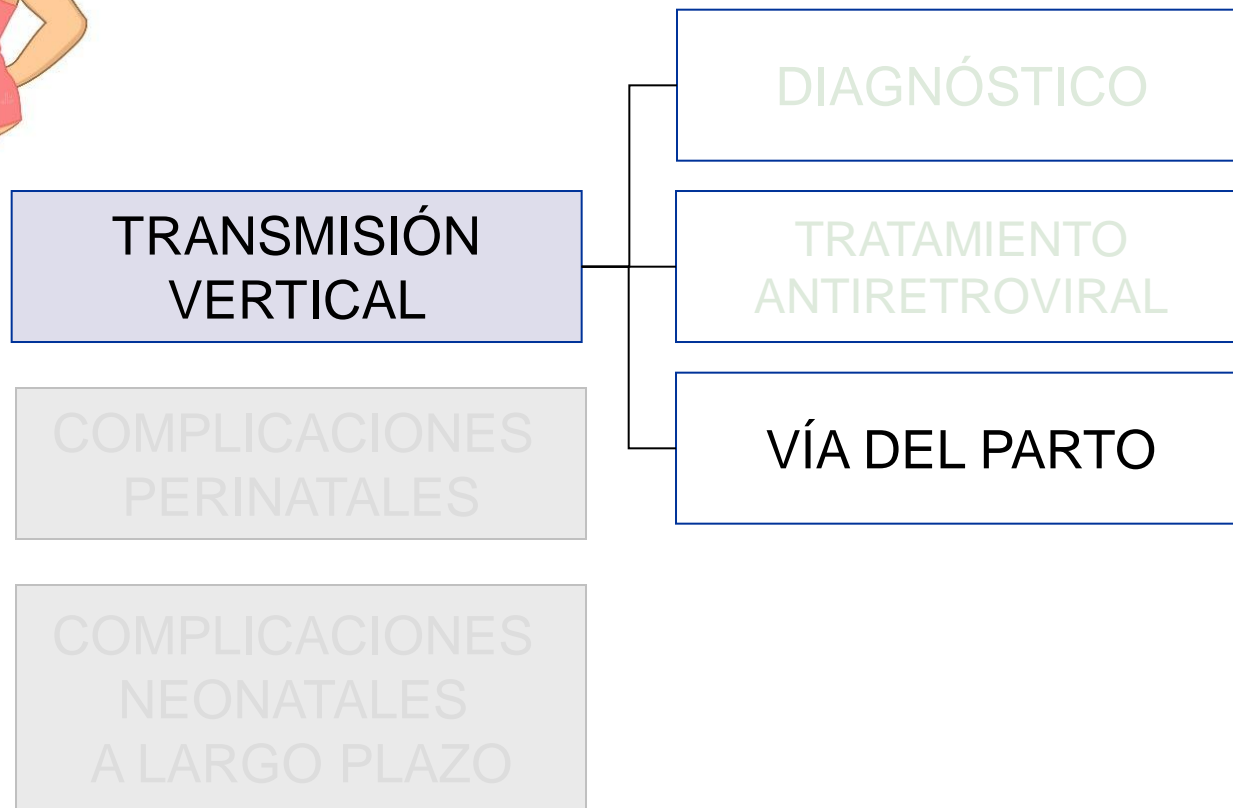
- No experiencia
- No aconsejado en gestación

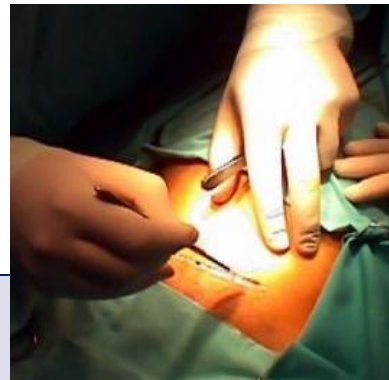
## INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Fármaco	Categoría FDA
Raltegravir	C

- No experiencia
- No aconsejado en gestación







- HAART
- Buen control y cumplimiento
- CV 34-36s < 1000?/indetectable
- EG  $\geq$  36 sem

- No amniorrexis artificial
- No monitorización invasiva
- Evitar instrumentaciones
- Evitar episiotomía
- Lavar recién nacido

- No criterios parto vaginal
  - Monoterapia ZDV
  - HAART + CV detectable o ?
  - EG  $\leq$  35.6 sem
- Inducción parto (Bishop <6)
- Dx VIH periparto
- No aceptación PV paciente



# Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: Impact on mode of delivery

Anna Suy<sup>a</sup>, Sandra Hernandez<sup>a</sup>, Claire Thorne<sup>c</sup>, Montserrat Lonca<sup>b</sup>,  
Marta Lopez<sup>a</sup>, Oriol Coll<sup>a,\*</sup>

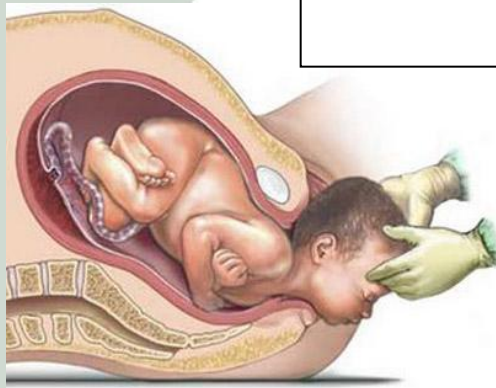


**N= 91**  
3/02- 12/04

64% gestantes VIH opción a parto vaginal a las 36 semanas

**PARTO VAGINAL**  
45%

**CESÁREA**  
55%



# ¿Puedo dar el pecho?



“AFASS Criteria”

A cceptable  
F easible  
A ffordable  
S ustainable  
S afe

SI

LACTANCIA  
ARTIFICIAL

NO

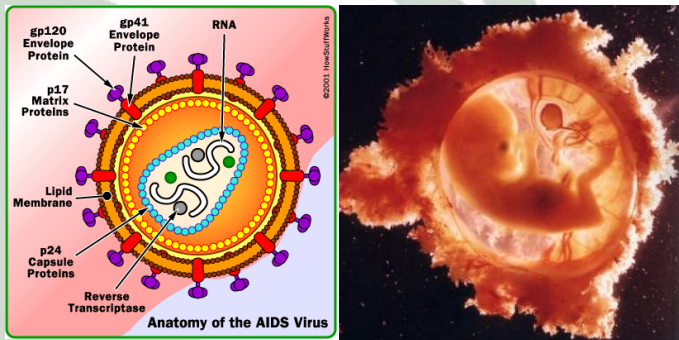
LACT. MATERNA  
+ NVP/ZDV  
+ NVP  
+ HAART





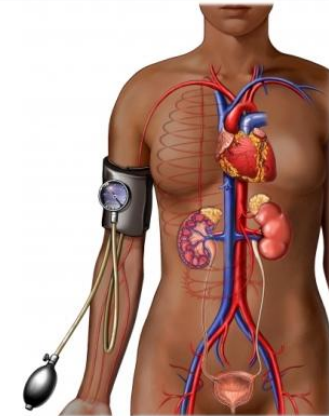
# El beneficio del tratamiento antiretroviral en la disminución de la TV supera los riesgos

DISMINUCIÓN  
TRANSMISIÓN VERTICAL



SALUD MATERNA

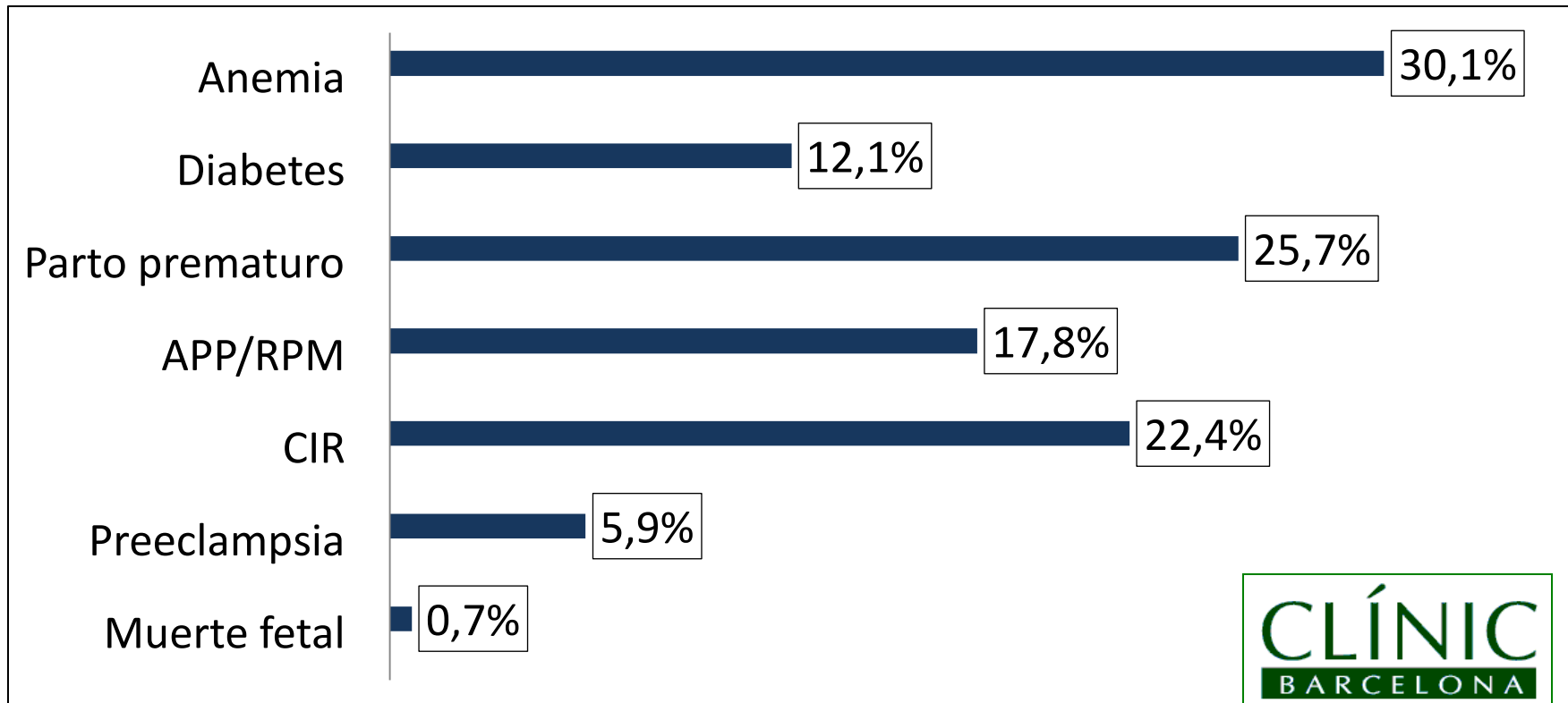
TOXICIDAD MATERNA



TOXICIDAD FETAL



Cohorte 152 gestantes con infección por VIH 2005-2009



Algún resultado perinatal adverso **42,8%**

*Brocklehurst P et al. BJOG 1998*

*Thorne C et al. AIDS 2004*

*Tuomala RE et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005*

*Suy A et al. AIDS 2006*

*Boer K, BJOG 2007*

*Machado et al. STI 2008*

*Caihol J et al. JAIDS 2009*







# PARTO PREMATURO

Riesgo aumentado: 18-29%

	VIH	vs	no VIH	
Boer K, BJOG 2007	18%		9%	p:0,03
HClínic Barcelona	<b>18%</b>		8%	<b>OR 2.6 (IC 95% 1.8-3.7)</b>



Brocklehurst P et al. BJOG 1998  
 Kourtis AP. AIDS 2007  
 Boer K et al. BJOG 2007  
 Marti C et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2007  
 Azria E et al. Antivir Ther 2009  
 Haeri S et al. Am J Obstet Gynecol 2009





¿Asociado a HAART?

SI	NO
Lorenzi P et al. AIDS 1998; 12:F241-247 Martin F et al. JAIDS 2006; 43:186-192 Townsend CL et al. AIDS 2007; 21:1019-1026 Martin F et al. JAC 2009; 64:895-900 Rudin C et al. HIV Med 2011	Mandelbrot L et al. JAMA 2001; 285:2083-2093 Tuomala RE et al. NEJM 2002; 346:1863-1870 Tuomala RE et al. JAIDS 2005;38:449-473 Kourtis AP et al. AIDS 2007; 21:607-615

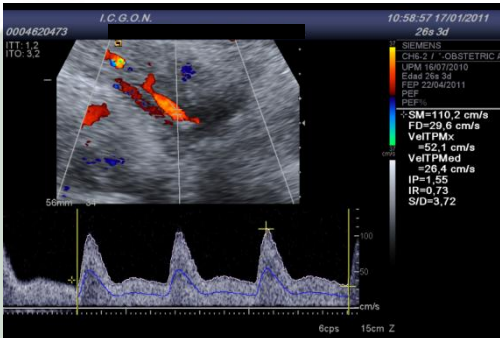
¿Asociado a IP?

SI	NO
ECS + Swiss cohort. AIDS 2000;14:2913-2920 ECS. JAIDS 2003; 32:380-387 Cotter AM et al. JID 2006; 193:1195-1201 Martí C et al. Acta Ob G Scand 2007;86:409-415 Ravizza M et al. J Infect Dis 2007; 195:913-914 Grosch-Woerner I et al. HIV Med 2008;9:6-13 Schulte J et al. Pediatrics 2007;119:e900-906 Rudin C et al. HIV Med 2011	Szyld EG et al. AIDS 2006; 20:2345-2353 Kourtis AP et al. AIDS 2007; 21:607-615 Patel K et al. J Infect Dis; 2010:1035-1044

¿HAART pregestacional o 1er trimestre?

ECS + Swiss cohort. AIDS 2000; 14:2913-2920  
 Boer K et al. BJOG 2007; 114:148-155  
 Thorne C et al. AIDS 2004; 18:2337-2339  
 Grosch-Woerner I et al. HIV Med 2008;9:6-13  
 Machado ES et al. Sex Transm Infect 2009; 85:82-87

# RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO



Riesgo aumentado: 7.6- 28%

¿ Asociado a HAART ?

**SI**

ECS. AIDS 2004  
Townsend CL et al. AIDS 2007  
*Machado et al. STI 2009*  
Ivanovic J et al. Curr HIV Res 2009



**NO**

*Szyld et al. AIDS 2006*  
*Cotter AM et al. JID 2006*  
*Martí C et al. Acta Ob Gynecol 2007*  
*Schulte et al. Pediatrics 2007*  
*Florida M et al. HIV Clin Trial 2008*  
*Haeri S et al. AJOG 2009*  
*Iqbal SN et al. AmJPerinatol 2010*

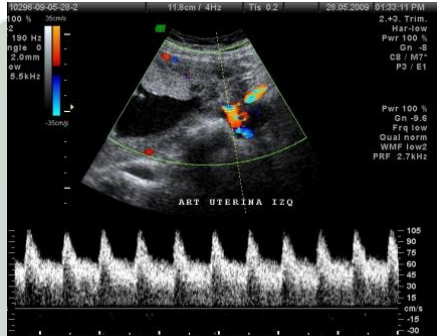
¿HAART preconcepcional ?

*Machado et al. STI 2009*

¿ Asociado a ↓ CD4 ?

*Caihol J et al. JAIDS 2009,*

# PREECLAMPSIA



- **Associated factors to PE and fetal death**



- HIV infection OR: 4,9 (IC 95%: 2,4-10,1)
- **HAART** before pregnancy OR: 5,6 (IC 95%: 1,7-18,1)

*Suy et al. AIDS, 2006*  
*Williams SF et al. AJOG 2009*

# MUERTE FETAL

*ECS. AIDS 2004*  
*Suy A et al. AIDS 2006*  
*Martin F et al. JAC 2009*





TTO ANTIRETROVIRAL  
INFECCIÓN VIH



TOXICIDAD  
FETAL / NEONATAL

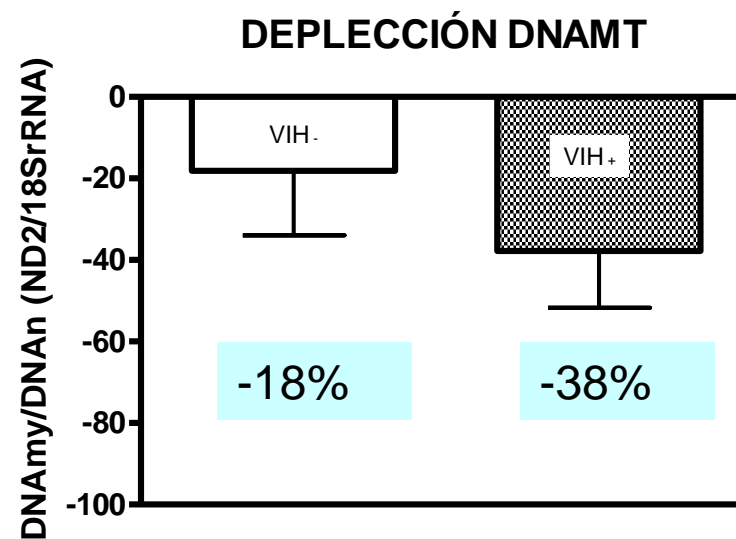
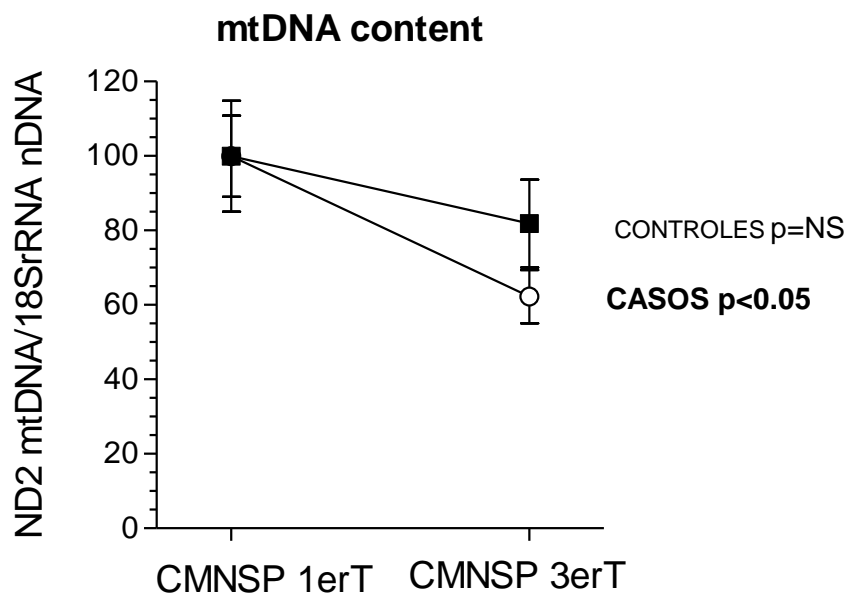


Efectos neonatales persistentes

- DNA mitocondrial ↓
- Mutaciones puntuales DNAmit
- Alt. fosforilación oxidativa



Ratio ADNmit/ADNn CMNSP	primer trimestre (media +/- error típico)	parto (media +/- error típico)	p
<b>CONTROLES N=19*</b>	4,68 / 0,69	3,83 / 0,55	NS
<b>CASOS N=25*</b>	<b>5,72 / 0,62</b>	<b>3,28 / 0,34</b>	<b>P&lt;0.05</b>







➤ Alt. cardiovasculares



Ratones expuestos ZDV o 3TC

- Adelgazamiento pared ventrículo izquierdo
- Cambios funcionales progresivos

Torres SM et al. Cardiovasc Toxicol 2010

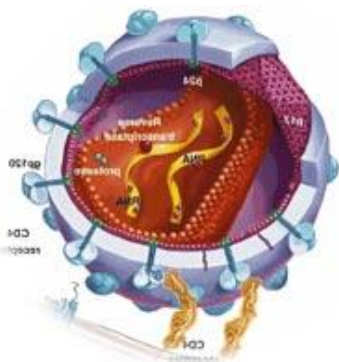
Niños expuestos ARV (n=136) Vs no expuestos (n=216)

- ↓ Masa, dimensión VI
- Adelgazamiento pared ventrículo izquierdo
- ↓ Contractilidad en no expuestos

Lipshultz J et al. J Am Coll Cardiol 2011

NECESIDAD DE SEGUIMIENTO de  
NIÑOS EXPUESTOS NO INFECTADOS





Mecanismos  
inflamatorios

COMPLICACIONES  
PERINATALES

COMPLICACIONES  
NEONATALES  
A LARGO PLAZO



Toxicidad mitocondrial  
Mec de alteración  
endotelial

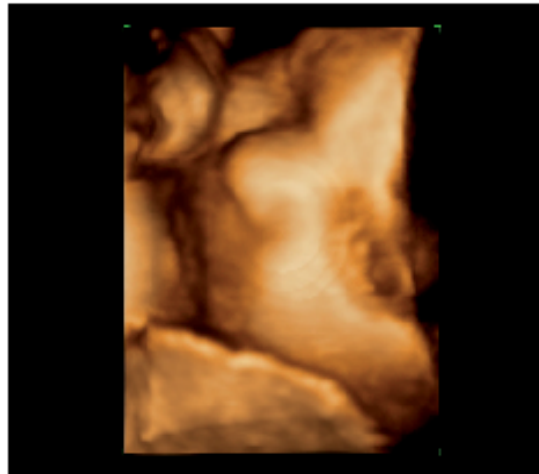
- El deseo reproductivo es una realidad entre las personas infectadas por el VIH.
- Importante consejo preconcepcional y manejo multidisciplinar.
- La técnica de elección para reproducción en parejas SDS es el lavado seminal. ¿Concepción natural? ¿Profilaxis preexposición periconcepcional?
- Con las estrategias de prevención actuales, la transmisión vertical actual en nuestro medio es 0,5-2%.
- El uso de fármacos antiretrovirales no se asocia con un aumento global de defectos congénitos.
- Gestación de alto riesgo APP, PE, CIR, MFIU.
- La opción de parto vaginal es segura con criterios bien establecidos.
- Exposición intrauterina a fármacos antiretrovirales puede tener efectos neonatales a largo plazo.



Muchas gracias!



Unidad de Infecciones  
Perinatales  
Hospital Clínic de Barcelona



Marta López  
[lopezro@clinic.ub.es](mailto:lopezro@clinic.ub.es)