

**Protocolo de Estudio y Tratamientos de
Reproducción Asistida en
Parejas con Enfermedades Víricas
Transmisibles (VIH, VHB, VHC)**

17 de Enero de 2008

Hospital Galdakao-Usansolo (Bizkaia)

Hospital de Cruces (Bizkaia)

1. Introducción

La mejoría en los cuidados de los pacientes infectados por VIH ha permitido un incremento en su longevidad y calidad de vida. Por ello, cada vez es más habitual que soliciten asistencia para concebir evitando transmitir la infección a su pareja y a su descendencia.

Las parejas serodiscordantes en las que únicamente un miembro es portador de VIH y deseen hijos pueden optar por:

1. La adopción.
2. La reproducción asistida con donación de semen o de ovocitos.
3. Concebir un hijo genéticamente propio, lo cual conlleva un riesgo potencial de transmisión:
 - ◆ Concepción natural a través de coito no protegido.
 - ◆ Lavado de semen y reproducción asistida con inseminación artificial o fecundación in vitro.

Las razones para ofrecer asistencia reproductora a estas parejas son:

- El pronóstico de los pacientes con infección por VIH ha mejorado radicalmente gracias a la terapia antirretroviral, pudiendo ser considerados como portadores de una enfermedad crónica con buena expectativa de vida.
- Las técnicas de reproducción asistida permiten reducir al mínimo el riesgo de transmisión vírica en parejas serodiscordantes.
- Intentar la gestación mediante relaciones sexuales sin preservativo en parejas seleccionadas es actualmente objeto de debate, debido al el posible riesgo de transmisión vírica a la pareja.

Quienes critican los tratamientos de infertilidad en enfermos con VIH se basan en:

- El pronóstico paterno es incierto. El hijo nacería en un contexto de incertidumbre en los cuidados paternos a largo plazo.
- El riesgo de transmisión horizontal o vertical del virus es mínimo con los tratamientos actuales, pero teóricamente no es nulo.

Actualmente hay suficiente consenso en la comunidad médica en que no se debe negar el acceso a los tratamientos de esterilidad por el único motivo de ser portador del VIH. Así se han posicionado, entre otros, los siguientes organismos:

- The ESHRE Ethics and Law Task Force
- Agència d' Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques (Generalitat de Cataluña)
- The American College of Obstetricians and Gynecologists Ethics Committee
- The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
- La Sociedad Española de Fertilidad

El presente protocolo modifica el de Noviembre de 2006, una vez que se ha cumplido el primer año del programa de inseminación artificial intrauterina previo lavado de semen, en parejas serodiscordantes frente a VIH, hepatitis B y hepatitis C (hombre infectado y mujer seronegativa), en el ámbito de Osakidetza. Los principales cambios en el protocolo se refieren a:

- Con fecha de noviembre de 2007 se autoriza la práctica de Fecundación in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI) y la Donación de ovocitos con semen procesado en determinadas parejas serodiscordantes. En función de ello se inicia la puesta en marcha en el Hospital de Cruces del programa de FIV-ICSI con semen procesado, realizándose el procesamiento seminal en el Hospital Galdakao-Usansolo. Se define este circuito.
- Criterios de inclusión de mujeres con infección por VIH, hepatitis B y hepatitis C para la práctica de inseminación artificial intrauterina. Se incluye esta prestación a la vista de los conocimientos actuales en las mujeres seropositivas. Si no hay contraindicación por parte de su médico de enfermedades infecciosas, y están bien controladas y tratadas, el embarazo generalmente no comporta riesgos graves para la madre y el riesgo de transmisión vertical al recién nacido es muy bajo (aunque no es nulo).

- Diversos anexos:
 - Alguna modificación en el modelo de informe para derivación por medicina interna.
 - Consentimiento informado para inseminación artificial intrauterina previo lavado de semen.

Nota: Salvo pacientes excepcionales, a lo largo de todo el documento nos referiremos a la infección y técnicas de detección del VIH-1 (que es la forma prevalente en nuestro medio).

2. Opciones reproductivas en función del miembro afectado:

2.1. Hombre VIH (+) y mujer VIH (-)

Estas parejas pueden optar por:

1. Donación de semen.
2. Inseminación artificial intrauterina previo lavado de semen.
3. Fecundación in Vitro-ICSI con semen procesado: indicado en caso de alteraciones seminales graves, otras causas femeninas de esterilidad asociadas, o fracaso de inseminación artificial.
4. Donación de ovocitos con semen procesado.

2.2. Mujer VIH (+) y hombre VIH (-)

En estas parejas el objetivo es evitar la transmisión del virus al hombre.

Estas parejas pueden optar por:

1. Autoinseminación.
2. Inseminación artificial intrauterina con semen de pareja.
3. Donación de semen.
4. Donación de ovocitos.

Actualmente, Osakidetza no incluye en su cartera de servicios la FIV-ICSI en mujeres con infección por VIH, VHC o VHB. La razón principal es el riesgo potencial de transmisión cruzada en el laboratorio de embriología, y la falta de un circuito de laboratorio completo separado.

2.3. Pareja seroconcordante: Hombre y mujer VIH (+)

Los hipotéticos beneficios al evitar la transmisión horizontal de distintos subtipos víricos cuando ambos miembros de la pareja presentan infección por VIH, no han sido demostrados. Por tanto, puede recomendarse intentar la gestación de forma natural, y sólo indicar técnicas de reproducción asistida si la pareja presenta esterilidad.

Si no se logra un embarazo mediante coito dirigido, se puede optar por:

1. Inseminación artificial intrauterina con semen de pareja.
2. Donación de semen.
3. Donación de ovocitos con semen procesado.

Reproducción asistida previo Lavado de Semen, en
Parejas Serodiscordantes frente al Virus de la
Inmunodeficiencia Humana-VIH

1. Criterios de inclusión referidos al estado de la infección por VIH (Selección a cargo de los Servicios de Enfermedades Infecciosas):

- Parejas con alta motivación de descendencia, que hayan optado por intentar concebir un hijo genéticamente propio, una vez informados de la alternativa de la donación de semen o la adopción.
- Buen estado de salud físico y psíquico.
- Evitación de las conductas de riesgo frente a infecciones o reinfecciones víricas y el consumo de tóxicos.
- Infección por VIH bien controlada, con recuento estable de CD4.
- Virus indetectable en suero o con una carga viral <1500 copias/mL.
- Adherencia al tratamiento antirretroviral.

Nota importante: Los criterios descritos ("buen estado físico y psíquico", "alta motivación"...) son difíciles de concretar en un protocolo y pueden parecer subjetivos. Creemos firmemente que el único especialista que podrá valorarlos correctamente será el infectólogo habitual del paciente. Por ello, no puede esperarse que el ginecólogo sea quien excluya adecuadamente a una pareja si se incumplen las condiciones antes enumeradas. En otras palabras, el filtro fundamental para incluir a parejas en este programa será la propia consulta de Enfermedades Infecciosas, **siempre priorizando el bienestar del futuro recién nacido.**

- **Lugar:** Todos los Servicios de Enfermedades Infecciosas en el ámbito de Osakidetza.
- **Médico responsable:** Estos criterios de inclusión serán valorados por el médico infectólogo habitual del paciente, antes de derivar a la pareja para IAC-IU con lavado seminal.

- Documentos necesarios (HOMBRE O MUJER CON INFECIÓN POR VIH):

1. Informe médico: evolución de la enfermedad, presencia de infecciones oportunistas o complicaciones graves asociadas a la infección por VIH, acreditación del seguimiento y buena adherencia al tratamiento por parte del paciente.
2. Estudio de carga viral VIH y nivel de linfocitos CD4+ (antigüedad máxima de 4 meses) e informe de la evolución de dichos parámetros en los últimos 12 meses.
3. Estudio serológico (antigüedad máxima de 6 meses):
 - ✓ Hepatitis B:
 - Si presenta Ac-HBs (+), no habrá que repetir la serología de hepatitis B (Hepatitis B pasada o inmunización por vacunación)
 - Si presenta Ag-HBs (+) se solicitará Ag-HBe y carga viral DNA.
 - ✓ Hepatitis C: Si presenta Ac-VHC (+) se solicitará RNA-VHC (CV)
 - ✓ Sífilis: (pruebas treponémicas y no treponémicas)

- Documentos necesarios (DATOS DE LA PAREJA, HOMBRE O MUJER VIH (-)):

1. Estudio serológico de VIH: Ac-VIH y carga viral VIH (antigüedad máxima de 2 meses).
2. Estudio serológico (antigüedad máxima de 6 meses):
 - ✓ Hepatitis B:
 - Si presenta Ac-HBs (+), no habrá que repetir la serología de hepatitis B (Hepatitis B pasada o inmunización por vacunación)
 - Si presenta Ag-HBs (+) se solicitará Ag-HBe y carga viral DNA.
 - ✓ Hepatitis C: Si presenta Ac-VHC (+) se solicitará RNA-VHC (CV)
 - ✓ Sífilis: (pruebas treponémicas y no treponémicas)
 - ✓ Rubeola (únicamente en la mujer; en caso de IgG negativa se procederá a la vacunación antes de iniciar cualquier intento de gestación)

2. Criterios respecto al estado semen (Selección a cargo del Servicio de Ginecología y Laboratorio de Andrología del Hospital Galdakao-Usansolo):

- En el caso del hombre con infección por VIH, el virus debe ser indetectable en la muestra a inseminar (<40 copias/mL) (recordar que puede no existir correlación entre la carga viral en sangre y semen)
- Test de Recuperación Espermática: Preferentemente >2 millones de espermatozoides móviles recuperados.
- Lugar: Laboratorio de Andrología, Servicio de Análisis Clínicos (Hospital Galdakao-Usansolo)
- Facultativo responsable: Responsable del Laboratorio de Andrología y ginecólogo (Hospital Galdakao-Usansolo)

3. Criterios respecto al estudio de esterilidad y pronóstico reproductivo (Selección a cargo del ginecólogo):

- Parejas con alta motivación de descendencia, que hayan optado por intentar concebir un hijo genéticamente propio. Nuevamente serán informados de la alternativa de la donación de semen o adopción.
- Edad materna menor de 40 años (en el momento de poder iniciar el tratamiento). La edad materna igual o mayor de 40 años será criterio de exclusión debido al peor pronóstico reproductivo, siendo este criterio idéntico al de cualquier otro tratamiento de reproducción asistida en Osakidetza.
- Buen estado de salud físico y psíquico de ambos miembros de la pareja. Los posibles factores de riesgo médico, obstétrico o genético deberán evaluarse de forma individualizada.
- La inseminación artificial intrauterina es la técnica de elección, por ello, inicialmente se estudiará si la pareja cumple las condiciones para inseminación artificial intrauterina (que básicamente se resumen en mujer capaz de ovular adecuadamente con el correspondiente tratamiento, con útero y al menos una trompa uterina normales, y hombre con calidad espermática mínima y VIH indetectable tras el lavado), en caso contrario se valorará su inclusión en el programa de FIV-ICSI. Para ello se completará un estudio de esterilidad.

- **Estudio de esterilidad previo:** El estudio básico consistirá en las siguientes pruebas:
 - **Estudio de esterilidad (hombre):**
 - Anamnesis
 - Uno o dos seminogramas (eventualmente con test de recuperación espermática en casos dudosos)
 - Lavado seminal de la muestra, criopreservación y detección de carga viral (en el caso del hombre VIH (+)). Este proceso se detalla en el apartado 5.2.
 - Otros estudios (únicamente con indicación precisa): Exploración andrológica, ECO-Doppler testicular, FSH, cariotipo, cultivo seminal, etc.
 - **Estudio de esterilidad (mujer):**
 - Anamnesis.
 - Exploración ginecológica y citología cervical.
 - Ecografía transvaginal.
 - Determinaciones hormonales (primera y segunda fase de ciclo menstrual, eventual test de reserva ovárica)
 - Histerosalpingografía.
 - Otros estudios (únicamente con indicación precisa): laparoscopia, histeroscopia, cariotipo, cultivo vaginal/cervical, etc.
- **Lugar:** Consultas Externas de Ginecología del Hospital Galdakao-Usansolo. Para mayor comodidad de los pacientes, estas pruebas se realizarán preferentemente en su área sanitaria.

4. Circuito asistencial y requisitos administrativos previos:

- **Requisitos administrativos previos:**
 - Encontrarse en seguimiento en un Servicio de Enfermedades Infecciosas o Medicina Interna de Osakidetza desde al menos 2 años antes. En los casos de menor tiempo de seguimiento, se solicitará "Certificado de empadronamiento en la Comunidad Autónoma del País Vasco", cuya antigüedad deberá ser mayor de dos años.
 - Orden de Asistencia de la Inspección Territorial de Sanidad, en el caso de pacientes que han de ser derivados a un hospital de referencia correspondiente a otra Área Sanitaria.
- **Circuito asistencial:**
 - La derivación y entrada en el circuito se realizará desde los distintos **Servicios de Enfermedades Infecciosas o Medicina Interna de Osakidetza**, mediante una **Hoja de Interconsulta**. Deberá acompañarse del **informe médico del varón** y de los **estudios serológicos de la mujer** (ver "Documentos necesarios del hombre y de la mujer" en el apartado 2.1.)
 - Las respectivas **U.G.S. o Servicios de Atención al Paciente** tramitarán una primera cita para **Consultas Externas de Esterilidad**, **Servicio de Ginecología del Hospital Galdakao-Usansolo**. Asimismo, deberán comprobar la antigüedad de la historia clínica en el hospital o la antigüedad del certificado de empadronamiento.
 - En la **Consulta de Esterilidad del Hospital Galdakao-Usansolo** se completará el estudio de fertilidad y, finalmente, el tratamiento:
 - Se solicitarán las pruebas complementarias necesarias a realizar en el área sanitaria de la pareja (Según apartado 2.1.)
 - Solicitud al **Laboratorio de Andrología** para estudio del semen.
 - Si la pareja cumple los criterios, iniciará seguidamente las inseminaciones artificiales previo lavado de semen.
 - **Las parejas que de entrada tengan indicación de FIV- ICSI** (factor masculino severo, factor tubárico, endometriosis avanzadas, etc) o de **Donación de ovocitos** serán remitidas de entrada a la **Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces**, para aplicación del protocolo correspondiente.

- El Hospital de Cruces se coordinará con el laboratorio de Andrología del Hospital Galdakao-Usansolo para el procesamiento y congelación de muestras seminales (como se detalla en la página 25). Estas parejas no deberán ser remitidas a la Consulta de Esterilidad del Hospital Galdakao-Usansolo.

5. Tratamiento antirretroviral del hombre:

Hay opiniones favorables al tratamiento antirretroviral por criterio de fertilidad (al disminuir la carga viral en sangre y semen podría mejorar la fertilidad y los resultados de la inseminación artificial), pero la evidencia científica es insuficiente para aconsejarlo rutinariamente.

En general, el tratamiento antirretroviral se indicará por parte del infectólogo o médico internista según criterios habituales, independientemente del posible tratamiento de reproducción.

- Respecto a la posible coinfección por hepatitis B o C crónica, se mantendrá la misma actitud. Es decir, el tratamiento de la hepatitis B o C se basará en las indicaciones habituales y no en el tratamiento de fertilidad.
- Coinfección por VIH y VHC, caso de hombre infectado por VIH y VHC, y mujer seronegativa:

El procedimiento de IAC-IU será idéntico. El estudio previo al tratamiento incluirá la determinación del VHC por PCR tras lavado para asegurar la indetectabilidad del virus.

En caso de que coincidieran en el mismo día de IAC-IU dos pacientes con VIH, y sólo uno de ellos infectado por VHC, se realizaría el tratamiento de la muestra en dos tiempos distintos: primero el lavado seminal del paciente sin VHC y, una vez finalizado, se comenzaría con el infectado por VHC.

En caso de tratamiento con ribavirina por coinfección por **hepatitis C**, el intento de embarazo deberá retrasarse seis meses tras finalizar dicho tratamiento.

- Coinfección por VIH y VHB:

Los pacientes con infección por **hepatitis B** deberán ser valorados de forma individualizada. La pareja seronegativa deberá vacunarse previamente frente VHB.

7. Método de la Inseminación Artificial Intrauterina (IAC-IU)

6.1. Estimulación ovárica mediante gonadotropinas (rFSH + HCG) previa a la IAC-IU:

Autoadministración subcutánea de FSH por parte de la paciente (según pauta e instrucciones del ginecólogo).

Control mediante ecografía transvaginal (foliculometría) y determinación de Estradiol (E_2) sérico.

El objetivo de la estimulación ovárica será la obtención de 2-3 folículos mayores de 18mm en la ecografía transvaginal, con E_2 entre 500 y 1500 pg/mL. En ese momento se administrará una dosis única de HCG, y se programará la inseminación intrauterina 32-36 horas más tarde.

6.2. Lavado seminal y detección de VIH:

La muestra de semen se recoge por masturbación en un frasco estéril que será entregado en el laboratorio.

Se valorará la concentración y movilidad de la muestra.

- Primer lavado del semen: Se mezcla con medio de cultivo añadiendo triple volumen de medio respecto al de semen. Se centrifuga a 400 g durante 10 minutos. Se extrae el sobrenadante con una pipeta Pasteur. En el fondo del tubo quedan los espermatozoides y el resto de células del eyaculado. De este modo se ha eliminado parte del virus (en el caso de que el eyaculado lo presentase). Se resuspende y homogeneiza el sedimento en medio de cultivo.
- Centrifugación en gradientes discontinuos: El principio básico de la técnica consiste en formar diferentes capas de densidades variables. Al efectuar la centrifugación, los componentes celulares descienden hasta llegar a una zona con su misma densidad. Se prepararan, partiendo de una solución isotónica de Puresperm^R y diluyendo con el medio de cultivo, dos diluciones al 80% y 40% de la solución madre de Puresperm^R. En un tubo cónico se coloca 1 mL de cada concentración, de mayor a menor densidad, quedando la dilución 50% en la parte superior. Sobre ésta se coloca la muestra de semen lavado. Se centrifuga a 300 g durante 20 minutos. Los espermatozoides con buena movilidad atraviesan las capas, llegando al fondo del tubo y formando un pellet. Los posibles virus libres en el medio se quedarán en la primera interfase debido a su bajo coeficiente de sedimentación. Se eliminan las dos primeras capas con una pipeta Pasteur hasta que queden aproximadamente 0.3 mL.

- Técnica de Swim-up: Se basa en la selección de espermatozoides por su movilidad. El pellet recuperado se coloca en tubo estéril al que se añaden 2 mL de medio de cultivo, se resuspende y se fracciona en 3 tubos. Los tubos se centrifugan a 200 g durante 10 minutos. En el fondo del tubo queda un sedimento con los espermatozoides. Se extrae el sobrenadante y se añade a cada tubo 0.6 mL de medio de cultivo; este paso se realizará lentamente evitando remover el sedimento. Se dejan los tubos inclinados 45° en el incubador a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% durante una hora. Transcurrido ese tiempo, con pipeta Pasteur se recoge el sobrenadante donde estarán los espermatozoides móviles que habrán nadado desde el sedimento. Del total del sobrenadante (0.6 mL por tubo) se recoge la parte superior (0.4-0.5 mL por tubo), dejando en el tubo la parte que contacta con el sedimento. La muestra obtenida se homogeneiza bien y se fracciona.
- Se fraccionará de la siguiente manera:
 1. 0.1 mL se usarán para la valoración de concentración y movilidad de espermatozoides
 2. 0.7 mL se usarán para determinar la carga viral
 3. La fracción restante de 0.5 mL se reservará en incubador a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5% y se usará para la inseminación intrauterina una vez conocido que con la técnica de PCR no se ha detectado presencia de virus (límite de detección de la técnica usada: 60 copias/mL).
- Detección de VIH por reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Se realizará extracción del material genético con posterior amplificación y detección automatizada usando metodología de la casa comercial ROCHE. La obtención del resultado por este sistema supone un tiempo aproximado de 5 horas.

Con estas técnicas se describe entre un 0 y 7 % de muestras en las que tras el lavado se detecta RNA vírico por PCR.

6.3. Inseminación Artificial Intrauterina (IAC-IU):

La muestra se podrá inseminar tras comprobar mediante la técnica PCR-VIH que la carga viral es indetectable (<60 copias)

La inseminación se realizará mediante inyección transcervical hasta cerca del fondo uterino con catéter flexible, coincidiendo con la "ventana de ovulación". Se realizará en la propia Consulta de Ginecología y no precisa anestesia alguna.

6.4. Seguimiento de la mujer durante y tras la IAC-IU:

La carga viral-VIH de la mujer se actualizará en cada ciclo de inseminación artificial (en el mismo día de la IAC-IU).

Posteriormente a la inseminación artificial, se repetirán las determinaciones serológicas a las 3 semanas, 3 meses y 6 meses.

En caso de embarazo la determinación serológica será bimensual.

Estas determinaciones analíticas podrán realizarse en su hospital de origen.

6.5. Número máximo de ciclos de Inseminación Artificial Intrauterina (IAC-IU):

De forma habitual se practicarán entre cuatro y seis ciclos de IAC-IU, debido a que a partir de esa cifra las tasas de gestación disminuyen significativamente. En caso de fracaso de la técnica, se informará a la pareja de las posibles alternativas: FIV-ICSI tras procesado de semen, abandono, adopción, donación de semen u ovocitos.

7. Complicaciones de la IAC-IU:

- Embarazo múltiple (eventual reducción embrionaria consiguiente).
- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.
- Dolor pélvico periovulatorio.
- Coste emocional o de pareja, ansiedad, depresión.
- Excepcionales:
 - ✓ Infección (enfermedad pélvica inflamatoria).
 - ✓ Reacción alérgica.
 - ✓ Las complicaciones obstétricas (tales como aborto, embarazo ectópico, parto pretérmino o anomalías fetales) no se incrementan por la propia práctica de inseminación intrauterina (excepto en el contexto de un embarazo múltiple).

8. Resultados esperados, resumen de la bibliografía

- Existe una gran disparidad de resultados de IAC-IU en parejas estériles (sin infección por VIH) en la literatura, siendo habituales cifras de 10-20% de embarazo clínico por ciclo, 15-20% de embarazo gemelar y hasta 5% de embarazo múltiple de alto orden.
- Resultados en parejas serodiscordantes frente a VIH:
 - ✓ Más de 3166 ciclos de IAC-IU en el mundo, con 393 nacimientos, y ninguna seroconversión de la mujer o del recién nacido.
 - ✓ Más de 200 ciclos de ICSI sin seroconversiones conocidas.

9. Documento de consentimiento (a cumplimentar por ambos miembros de la pareja y por el ginecólogo responsable):

Incluyendo:

9.1. Información sobre los riesgos:

Transmisión vírica a la pareja.

Transmisión vírica al recién nacido.

Implicaciones médicas y psicosociales en el caso de contagio de la pareja o hijo.

Efectos secundarios del tratamiento de esterilidad (riesgo de embarazo múltiple - eventual reducción embrionaria -; síndrome de hiperestimulación ovárica; dolor pélvico periovulatorio; coste emocional o de pareja, ansiedad, depresión; excepcionalmente infección, reacción alérgica).

Posibilidad de incapacidad o ausencia de cuidados paternos para el hijo, en caso de enfermedad o fallecimiento del padre.

9.2. Información sobre los beneficios de la IAC-IU:

Disminución del riesgo de transmisión vírica a la pareja comparado con el coito no protegido. Consiguiente disminución del riesgo de transmisión al recién nacido.

9.3. Información sobre otras alternativas:

Donación de semen

Adopción

Vivir sin hijos

9.4. Compromiso firmado por ambos miembros de la pareja:

De utilización sistemática de preservativos.

Compromiso de seguimiento serológico tras realizar la inseminación artificial: carga viral VIH, carga viral VIH, habitualmente a las 4 semanas, 3 meses y 6 meses. En caso de embarazo compromiso de repetirlo trimestralmente.

En caso de coinfección de VIH y VHC o VHB de alguno de los miembros de la pareja se informará del riesgo específico de transmisión vírica a la pareja o recién nacido.

**Inseminación Artificial Intrauterina previo Lavado de
Semen, en Pacientes con Infección por
Virus de la Hepatitis C-VHC**

1. TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN HUMANA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

1.1. Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) puede cursar de forma aguda o crónica, con un porcentaje hepatitis crónica del 60-80%. El 20-30% de pacientes con hepatitis C crónica desarrollarán cirrosis hepática, y un porcentaje carcinoma hepático. En Estados Unidos supone la indicación más frecuente de trasplante hepático.

La mayor incidencia de hepatitis C aguda ocurre entre los 20 y 39 años, y de hepatitis C crónica entre los 30 y 49 años.

1.2. Formas de transmisión de VHC:

- El VHC se transmite por vía percutánea, por lo que la seroprevalencia es superior entre usuarios de drogas por vía intravenosa.
- En la actualidad prácticamente ha desaparecido la transmisión transfusional de VHC.
- La transmisión vía sexual es posible, aunque el riesgo es bajo. Los responsables sanitarios en Estados Unidos (C.D.C.) no recomiendan el uso de preservativo a las parejas sexuales monógamas serodiscordantes.
- La transmisión perinatal al recién nacido ocurre en el 2-5% de las madres infectadas por VHC, es mayor en madres coinfecadas por VIH (19% frente a 4%), y si la viremia es alta al final del embarazo.

1.3. Prevención de la transmisión perinatal de VHC:

Actualmente, no existe ninguna intervención médica eficaz para disminuir el riesgo de transmisión madre-hijo. Por ello, no se recomienda el despistaje serológico entre las embarazadas, el tratamiento farmacológico, la práctica de cesárea ni la retirada de la lactancia materna.

Si se precisa tratar farmacológicamente a la mujer, será de forma previa al embarazo para disminuir la carga viral VHC. Por su acción teratogénica, la ribavirina está contraindicada durante los seis meses previos al intento de gestación. También el hombre deberá evitar el embarazo de su pareja en un periodo de 6 meses tras completar el tratamiento de la hepatitis C, utilizando el preservativo para minimizar la exposición vaginal a la ribavirina.

En general, el tratamiento médico de la hepatitis C crónica seguirá las indicaciones habituales del infectólogo o digestólogo, independientemente del posible tratamiento de reproducción.

La infección crónica por VHC no implica un mayor riesgo obstétrico, ni aumentan las malformaciones congénitas. El embarazo *per se* no empeora la afectación hepática.

1.4. Documentos necesarios en pacientes (hombres o mujeres) con infección por VHC:

- ✓ Informe médico de su especialista en medicina interna o digestólogo:

Incluyendo evolución de la enfermedad, tratamiento, posibles complicaciones asociadas y evolución de la carga viral en los últimos 12 meses. En el caso de la mujer portadora de VHC, deberá constar si su hepatopatía contraíndica el embarazo o no.

- ✓ Estudio serológico: Estudio reciente de la carga viral (RNA-VHC).

- Ac-VHC positivos en ausencia de RNA-VHC (CV):

Los pacientes con Ac-VHC (+), niveles de transaminasas normales, y dos determinaciones de RNA-VHC (CV) negativas con una separación aproximada de 4 meses, se interpretarán como infección previa curada o como falsos positivos.

1.5. Coinfección de VIH y hepatitis C (VHC): Inseminación artificial intrauterina previo lavado de semen en infección por VIH y VHC.

La coinfección de VIH y hepatitis C (VHC) es frecuente, debido a la similitud de sus modos de transmisión. En Estados Unidos y Europa se calcula que aproximadamente el 30% de infectados por VIH también lo son por VHC. En Euskadi esta cifra se aproxima al 50%.

Siguiendo este protocolo de inseminación artificial intrauterina previo lavado seminal en parejas serodiscordantes frente a VIH (infección únicamente del hombre), frecuentemente se nos presentará el problema de la coinfección por VHC de alguno de los miembros de la pareja.

1.5.1. Caso de hombre infectado por VIH y VHC, y mujer seronegativa:

El procedimiento de IAC-IU será idéntico, realizándose la detección de la carga viral (VHC y VIH) tras el lavado. El estudio previo incluirá la determinación de VHC por PCR tras lavado para asegurar su indetectabilidad.

En caso de que coincidieran en el mismo día de IAC-IU dos pacientes con VIH, y sólo uno de ellos coinfectado por VHC, se realizaría el tratamiento de la muestra en dos tiempos distintos: primero el lavado seminal del paciente sin VHC y, una vez finalizado, se comenzaría con el coinfectado por VHC.

1.5.2. Caso de hombre infectado por VIH, y mujer infectada por VHC:

El tratamiento no se modificará, pero deberá advertirse del riesgo de transmisión perinatal del VHC. Para disminuir el riesgo y si la viremia es elevada, deberá evaluarse el posible tratamiento médico previo al intento de embarazo.

Fecundación in vitro mediante Microinyección
Espermática (ICSI) previo Lavado de Semen, en
Parejas Serodiscordantes frente al VIH, VHC o VHB

1. Indicaciones

1. Varón seropositivo cuya mujer no es subsidiaria de otros tratamientos (factor tubárico, adherencial, etc)
2. Varón seropositivo cuyas características seminales indican la realización de ICSI
3. Fracasos de IAC

2. Indicaciones para Donación Ovocitaria con Lavado de Semen

1. Fallo ovárico en pareja serodiscordante (varón seropositivo).
2. Alteración genética de la mujer en pareja serodiscordante (varón seropositivo).
3. Casos seleccionados de fracaso repetido de ICSI con semen lavado.

3. Criterios de inclusión

A efectos de estudios previos, número de intentos, límites etarios y lista de espera se seguirán los vigentes para el resto de parejas propuestos por el Grupo de Expertos en Técnicas de Reproducción Asistida del Sistema Nacional de Salud (1)

4. Circuito de pacientes

1. Las parejas en las que no se haya conseguido gestación mediante IAC en la unidad de reproducción del Hospital Galdakao-Usansolo serán remitidas desde dicho hospital con el informe pertinente. Con motivo de su primera visita a la URH del Hospital de Cruces serán incluidas en la lista de espera de FIV ó ICSI del Hospital de Cruces.
2. Aquellas parejas remitidas directamente al Hospital de Cruces por no ser subsidiarias de IAC (factor masculino severo, factor tubárico, etc) serán objeto de estudio seminal en el Hospital Galdakao-Usansolo. Con motivo de su primera visita a la URH del Hospital de Cruces serán incluidas en la lista de espera de FIV ó ICSI del Hospital de Cruces.
3. Desde el Hospital de Cruces se notificará telefónicamente a los pacientes la fecha prevista de inicio de su ciclo FIV- ICSI con unos tres meses de antelación. Coinciendo con este aviso los varones acudirán -previa cita- al

laboratorio de Andrología del Hospital Galdakao-Usansolo para procesamiento y congelación de muestras seminales.

4. Unos 15 días antes del inicio del ciclo, las mujeres serán citadas en el Hospital de Cruces para programar el inicio del ciclo (consulta de comprobación de frenado hipofisario). Será ese día (aproximadamente) cuando se reciba en el Hospital de Cruces (previa petición por parte del laboratorio de Andrología del Hospital de Cruces) la muestra seminal lavada que será remitida desde el laboratorio de Andrología del Hospital Galdakao-Usansolo. La muestra seminal se remitirá en un banco portátil de nitrógeno líquido, adjuntándose también los informes de la PCR y de la calidad seminal.
5. La persona responsable de la recepción de las muestras firmará el documento de entrega y se lo devolverá, junto al recipiente de nitrógeno líquido, al mensajero que realice la entrega.
6. Seguimiento serológico tras realizar la FIV-ICSI: carga viral VIH, carga viral VIH, habitualmente a las 4 semanas, 3 meses y 6 meses. En caso de embarazo compromiso de repetirlo trimestralmente. Este dato también se pondrá en conocimiento de la Unidad de Reproducción del Hospital Galdakao-Usansolo.
7. El circuito para Donación Ovocitaria con lavado de semen será el mismo.

5. Documento de consentimiento informado

Se emplearán los correspondientes documentos de consentimiento informado de la Sociedad Española de Fertilidad

ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA INSEMINACIÓN ARTIFICIAL TRAS LAVADO SEMINAL

 Osakidetza HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA	1º Apellido 2º Apellido Nombre	Nº HISTORIA
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INSEMINACIÓN ARTIFICIAL TRAS LAVADO SEMINAL		
SERVICIO DE GINECOLOGÍA		
MEDICO QUE LE INFORMA (Nombre y dos Apellidos). _____ Colegiado nº _____		
<p>La pareja abajo firmante solicita ser incluida en el programa de inseminación artificial de pareja previo lavado de semen. El motivo de solicitud es porque con este procedimiento disminuyen enormemente las posibilidades de transmisión vírica tanto a la pareja como al futuro recién nacido.</p>		
A. INFORMACION <ul style="list-style-type: none"> Los detalles están descritos en el folleto informativo que se entrega a la pareja y pueden ser comentados con el ginecólogo. Las principales fases son: En la mujer estimular la formación de ovocitos a través de tratamientos hormonales y controlar el momento de la ovulación con el seguimiento ecográfico; coincidiendo con la ovulación entrega de la muestra de semen para procesamiento y análisis de la carga viral del virus (de la inmunodeficiencia humana (VIH) t/o hepatitis B o C (VHC o VHB) según la infección que presente el hombre). Si la carga viral correspondiente es negativa, inseminación intrauterina con el semen procesado. 		
B. RIESGOS Y COMPLICACIONES. <ul style="list-style-type: none"> Hasta la fecha actual, en las publicaciones médicas no consta ningún caso de contagio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en aproximadamente 3000 inseminaciones artificiales previo lavado en semen. En caso de hepatitis C (VHC) la inseminación también minimiza la posibilidad de transmisión del virus. Respecto a la hepatitis B (VHB) la experiencia es muy limitada, por lo que cada pareja será valorada individualmente. La posibilidad de lograr el embarazo se estima en un 10-20% por cada ciclo de tratamiento Riesgo de transmisión vírica (VIH, VHC, VHB) a la pareja o recién nacido: Pese a que hasta la fecha no se conoce ningún caso de transmisión vírica tras inseminación artificial de pareja previo lavado de semen, sigue existiendo un pequeño riesgo teórico que ustedes deben conocer. Embarazos múltiples: relacionado con la estimulación ovárica: El riesgo de embarazo gemelar es aproximadamente del 20% y de embarazo triple del 12% En el embarazo gemelar la consecución del parto con fetos viables es del 98%. El posible embarazo triple supone un mayor riesgo materno y fetal, con un 76% de fetos viables. Por ello, en caso de embarazo con tres o más embriones se valorará la posibilidad de una reducción embrionaria. Síndrome de hiperestimulación ovárica: Ocurre en la mujer y es una respuesta exagerada al tratamiento de inducción de la ovulación. Se puede clasificar en tres grados: leve, moderada y grave, siendo esta última excepcional (menos de un 1%) pero potencialmente fatal. Se caracteriza por la acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la coagulación sanguínea y de la función renal y/o hepática, precisando hospitalización. Riesgos psicológicos: Pueden aparecer signos de ansiedad o depresión, en relación con los tratamientos, los resultados de éxito o fracaso o las decisiones clínicas relacionadas. Otros riesgos infrecuentes: Embarazo ectópico, infección genital, hemorragias, torsión ovárica. 		
Asimismo este servicio le atenderá en todas aquellas dudas que pueda presentar		
C. RIESGOS RELACIONADOS CON SUS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES ESPECÍFICAS <ul style="list-style-type: none"> El riesgo de anomalías congénitas, enfermedades hereditarias y de complicaciones durante el embarazo y el parto, es similar al de la población en general. 		
D. ALTERNATIVAS <p>En caso de no lograr el embarazo después de completar CUATRO a SEIS ciclos de inseminación artificial, existen las siguientes alternativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Recurrir a la Inseminación Artificial con semen de donante. Fecundación In Vitro o con microinyección espermática (ICSI) previo lavado de semen. Para esta técnica la pareja se derivará a la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital de Cruces, que es de referencia en la red de Osakidetza. Desistir de los tratamientos de reproducción asistida y plantearse la situación personal y familiar como pareja sin hijos o iniciar los trámites para informarse y, en su caso, solicitar una adopción infantil. <p>Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.</p>		
COMPROMISOS QUE ADQUIEREN AMBOS MIEMBROS DE LA PAREJA <ul style="list-style-type: none"> Continuar con la utilización sistemática de preservativos, para evitar la infección de pareja. Evitar las conductas de riesgo frente a infecciones o reinfecciones víricas y el consumo de tóxicos. Continuar el cumplimiento del tratamiento antirretroviral, si procede. Compromiso <u>por</u> parte de la mujer de seguimiento sexualógico tras realizar la inseminación artificial (carga viral VIH, hepatitis B o C según el caso) a las 3 semanas, 3 meses y 6 meses. En caso de <u>embarazo</u>, compromiso de repetirlo bimensualmente. En caso de seroconversión, seguir el tratamiento que se indique para evitar la infección al feto. 		
DECLARO QUE HE SIDO INFORMADO/A DE FORMA COMPRENSIBLE DE LA NATURALEZA Y RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO MENCIONADO, ASÍ COMO DE SUS ALTERNATIVAS Y HE COMPRENDIDO LA INFORMACIÓN RECIBIDA, PUDIENDO FORMULAR TODAS LAS PREGUNTAS QUE HE CREADO OPORTUNAS EN CONSECUENCIA, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO, PUDIENDO REVOCARLO EN CUALQUIER MOMENTO		
Fecha, _____ Firma del paciente _____		
DECLARO QUE HE PROPORCIONADO LA INFORMACIÓN ADECUADA AL PACIENTE Y HE DADO RESPUESTA A LAS DUDAS PLANTEADAS POR EL PACIENTE		
Fecha, _____ Firma del médico _____		

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente): D./Dña. D.N.I.		
Parentesco (padre, madre, tutor, etc.) _____ Firma: _____		

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INSEMINACIÓN ARTIFICIAL TRAS LAVADO SEMINAL 05/79

 <p>Osakidetza</p> <p>HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA</p> <p>HAZIA GARBITU OSTEKO HAZI-JARTZEA EGITEKO BAIMEN INFORMATUA</p>	<p>1. abizena 2. abizena Izena</p> <p>HISTORIA-ZK.</p>
--	--

INFORMATU ZAITUEN MEDIKUA (Izena eta bi abizena) _____ Elkargokide zk.: _____

Behean sinatzen duen bikoteak honako eskabidea egiten du: **hazia garbitu osteko bikotekidearengan hazi-jartzea** Eskabidearen arrazoia birusa transmititzeko aukera nabarmen murriztea da: bai bikotekideari bai jaio berriari

A. INFORMAZIOA

- Xehetasunak bikoteari ematen zion informazio liburuxkan zehaztuta daude eta ginekologoari aipatu ahal zaizkio. Aldi nagusiak honako hauek dira: emakumeari dagokionez, obozoitako sortaraztea tratamendu hormonalen bitartez, eta obulazioaren momentua kontrolatzea ekografiaren bidez jarraituta. Obulazio aldiarekin batera semen-lagina eman behar da prozesatzeko eta birusaren karga analizatzeko – giza immunodefizientziaren birusa (GIB) edo B edo C hepatitis (VHC edo CHB) gizonzkoak aurkezten duen infekzioaren arabera. Birusaren karga negatiboa bada, umetokiaren barneko hazi-jartzea prozesatutako espermarekin.

B. ARRISKUAK ETA KONPLIKAZIOAK.

- Orain arte, medikuen argitzenetan ez dago jasota giza immunodefizientziaren birusak (GIB) kutsatutako inongo kasurik, semen-garbiketaren osteko 3000 hazi-jartzear baino gehiagotan. C hepatitis izanen gero (VHC) hazi-jartzeark ere birusa transmititzeko aukera murrizten du. B hepatitisari dagokionez (VHB) esperientzia oso mugatua da. Hori dela eta, bikote bakoitzaren banakako balarapena egingo da.
- Ernaltzeko aukera tratamendu ziklo bakoitzeko %10-20 batean kokatzen da.
- Birusa transmititzeko arriskua (VIH, VHC, VHB) bikotekideari edo jaioberrirari: Egun, ez da ezagutzen birusen transmisioko kasurik, hazia garbitu osteko hazi-jartzearen ondorioz. Hala eta guztiz ere, bada oraindik zuek jakin behar duzuen arrisku teoriko txikia.
- Haurdunaldi anizkoitzak, obarioak estimulatzeari lotuta. Bikia izateko arriskua gutxi gorabehera %20 da, eta haurdunaldi hirukoitz %1-2. Bikia edukitzearan badago ernaltzeak bideragarririk diren umekiak %98an. Hiru ume edukizteak amaren eta umekiaren arrisku handiagoa suposatzen du. Kasu horretan umekiak %76 dira bideragarrirak. Hori dela eta, hiru kimu edo gehiago ernalduz gero, kimu kopurua murrizteko aukera aztertuko da.
- Obarioak gehiegi estimulatzearren sindromea: emakumeari gertatzen zaio eta obulazioa induzitzearren tratamenduari egindako “gehiegizko” erantzuna da. Hiru mailatan sailketa daitake: arina, apala, eta larria; azken hau salbuespena izaten da (%1 baino gutxiagotan), baina zorrigaitzokoa izan daiteke. Abdomenean, eta toraxean ere, likidoa metatu egiten da, odolbilduetan eta giltzurrunen zein gibelaren funtzoetan alterazioak eragin ditzake, ospitalean sartzena derrigorutz.
- Arrisku psikologikoa: ansietatea edo depresioaren zeinuak agertu daitezke arrazoi desberdinak direla medio: tratamenduak, arrakasta edo porrotaren emaitzak, edo erlazionatutako erabaki klinikoa.
- Sarratzen ez diren bestelako arriskuak; haurdunaldi ektopikoa, infekzio genitala, hemorragiak, obarioen tortsioa.

C. EGOERA PERTSONAL ZEHATZAREKIN LOTUTAKO ARRISKUAK

- Sortetako anomaliaak, gaixotasun hereditarioak, eta haurdunaldian zehar zaitasunak izateko arriskua oro har populazioarena bera da

D. AUKERAK

Hazi-jartzearren LAU eta SEI zikloen arteko epea betetakoan ernaldu ezean, ondoko alternatibak daude:

- Emale baten espermaz hazi-jartzea aukeratzea.
- In vitro ernalketa edo espermazko mikrotxertaketa (ICSI), ernal-hazia garbitu eta gero. Teknika honetarako, Osakidetako sarean erreferentzia dugun Gurutzetako Ospitalearen laguntza bidezko ernalketa-unitatera bideratzen da bikotea.
- Laguntza bidezko ernalketa tratamenduak bantzterza, eta sendia nahiz norbere egoera aztertza seme-alabarik gabeko bikote gisa, edo informatuak izateko tramiteei ekitea, edo hala badagokio, ume baten adopcioa eskatzea.

BIKOTEKIDE BIEK BEREN GAIN HARTZEN DITUZTEN KONPROMISOAK

- Preserbatiboen erabilera sistematikoa eutsi behar diote, bikotearen infekzioa ekiditeko.
- Birusen infekzioen edo berrinfekzioen aurrean arrisku jokabideak eta toxikoen kontsumoa saihestea.
- Tratamendu antirretrobirala betetzen jarraitza, hala badagokio.
- Emakumearen partez konpromisoa hartu behar da jarraipen serologikoa egiteko hazi-jartzearren ondoren (VIH karga birala, B edo C hepatitis kasuaren arabera) 3 astera, 3 hilabetera eta 6 hilabetera. Ernalduz gero, bi hilabetean behin errepikatzeko konpromisoa. Serokonbertsioa izanen gero, adierazitako tratamenduarekin jarraitza fetuaren infekzioa ekiditeko

Dokumentua sinatu aurretik, galduetu zalantza barik, informazio gehiago gura baduzu edo dudaren bat baduzu. Atseginez lagunduko zaitugu.

ULERTZEKO MODUAN AZALDU DIDATE AIPATUTAKO PROZEDURA ZER DEN, ETA ZEIN ARRISKU ETA ALTERNATIBA DUEN. ULERTU DUT EMAN DIDATEN INFORMAZIOA ETA NAHI IZAN DITUDEN GALDERA GUZTIAK EGUN DITUT.

BERAZ, NIRE BAIMENA EMAN DUT AZTERKETA EGITEKO, ETA EZ EGITEKO ERABAKIA HARTU DEZAKET EDOZEIN MOMENTUTAN

Data, _____ Pazientearen sinadura _____

ADIERAZI NAHI DUT INFORMAZIO EGOKIA EMAN DIODALA PAZIENTEARI ETA PAZIENTEAK IZAN DITUEN ZALANTZA GUZTIAK ARGITU DITUDALA

Data, _____ Medikuaren sinadura _____

LEGEZKO ORDEZKARIA (pazientearen ezgaitasunagatik)
Izena..... NAN

Senidetasuna (aita, ama, tutorea, etab.)..... Sinadura _____

HAZIA GARBITU OSTEKO HAZI-JARTZEA EGITEKO BAIMEN INFORMATUA 05/79

HAZIA GARBITU OSTEKO HAZI-JARTZEA EGITEKO BAIMEN INFORMATUA

ANEXO II. MODELO DE INFORME PARA
DERIVACIÓN POR PARTE DE MEDICINA INTERNA

INFORME CLÍNICO PARA REPRODUCCIÓN ASISTIDA CON SEMEN PROCESADO EN PAREJA SERODISCORDANTE FRENTE A V.I.H.

A. HOMBRE o MUJER VIH (+). Nombre, Num. Historia:

- ✓ Fecha de diagnóstico: ____/____/____

✓ Vía de transmisión: Sexual ADVP Otras

✓ Antecedentes de enfermedades oportunistas (fecha):

✓ Adhesión al tto, evita conductas de riesgo, observaciones: _____

✓ Ac VHC: Negativos
 Positivos
 ✓ RNA-VHC (CV): _____
 ✓ Genotipo VHC: _____

✓ HB_s Ag: Negativo
 Positivos
 DNA Negativo
 Positivo

✓ HB_s Ac: Negativo Positivos (Si HB_s Ac + no repetir serología)

✓ Sífilis: RPR (), TPHA (), FTA-abs ()

Tratamiento ARV	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de cambio

Fecha	CD 4	CV

B. DATOS DE LA PAREJA, HOMBRE O MUJER VIH (-).

Nombre, Num.Historia:

✓ OBSERVACIONES: _____

Médico Responsable: _____

Hospital: _____

Firma y sello:

Fecha: _____ / _____ / _____