

Fertility & Sterility

Artículos Seleccionados Traducidos



FERTILITY AND STERILITY

Editor-in-Chief:

Alan H. DeCherney, M.D.
Chief, Reproductive Biology and Medicine Branch,
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

A Publication of the American
Society for Reproductive Medicine

www.fertstert.org

ISSN: 0015-0262

For more information about
submission to *Fertility & Sterility*,
please contact:

Eric Steinmull, Managing Editor
Fertility and Sterility Editorial Office
American Society for Reproductive
Medicine

1209 Montgomery Highway
Birmingham, AL 35216-2809
Tel: 205-978-5000

Email: esteinmull@asrm.org

Submit manuscripts online at
<http://ees.elsevier.com/fst>

For information about
advertising in *Fertility & Sterility*,
please contact:

Carol Clark
Elsevier
360 Park Avenue South
New York, New York 10010

Tel: 212-633-3719

Fax: 212-633-3820

Email: ca.clark@elsevier.com



ELSEVIER 1105560/05

Fertility and Sterility is a monthly international journal for obstetricians, gynecologists, reproductive endocrinologists, urologists, basic scientists and others who treat and investigate problems related to infertility and other human reproductive conditions.

The Journal publishes peer-reviewed original scientific articles in clinical and laboratory research relevant to reproductive endocrinology, urology, andrology, physiology, immunology, genetics, contraception, and menopause.

Fertility and Sterility encourages and supports meaningful basic and clinical research, and facilitates and promotes excellence in professional education, in the field of reproductive medicine.

Access to www.us.fertstert.org is included with your paid subscription!

For more information or to order, contact

Phone:

1-800-654-2452 (U.S. and Canada)

1-314-453-7041 (other countries)

Visit:

www.us.elsevierhealth.com

Relevancia clínica del recuento de folículos antrales

Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance

Hsu A, Arny M, Knee AB, Bell C, Cook E, Novak AL, Grow DR.

Fertil Steril. 2010 Apr 17. [Epub ahead of print]

Division of Reproductive Endocrinology, Departments of Obstetrics and Gynecology, Baystate Medical Center, Western Campus of Tufts University School of Medicine, Springfield, Massachusetts.

Resumen

Objetivo: *determinar la relevancia clínica de la obtención de recuento de folículos antrales (RFA) antes de la estimulación ovárica en un programa de FIV.*

Diseño: *estudio de cohorte retrospectivo*

Lugar: *un programa de FIV en un hospital grande de enseñanza académica.*

Paciente(s): *un total de 1049 ciclos estimulados de FIV en 734 pacientes entre septiembre de 2003 y diciembre de 2007 fueron seleccionados de la base de datos de nuestro programa.*

Intervención (es): *folículos antrales basales (3-10 mm) fueron contados por vía ecográfica en el 3º día del ciclo de estimulaciones en fase lútea con acetato de leuprolide, o después de por lo menos dos semanas de anticonceptivos orales en estimulaciones de microdosis con acetato de leuprolide. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al recuento de folículos antrales, y los parámetros resultantes fueron comparados entre los grupos dentro de cada protocolo de estimulación.*

Resultado(s) principal (es): *ovocitos obtenidos, respuesta ovárica, tasa de implantación, de cancelación, de embarazo, de aborto y número de nacidos vivos por ciclo iniciado.*

Resultado(s): *el agrupamiento del RFA es predictivo de un cambio tres veces mayor en respuesta ovárica a gonadotropinas y número de ovocitos obtenidos. Un RFA bajo predijo una tasa más alta de cancelación. El RFA no predijo tasa de implantación, tasa de embarazo ni tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado.*

Conclusión (es): *el recuento de folículos antrales puede ser útil para determinar el protocolo de estimulación, ya que es el parámetro más confiable en relación a la obtención de ovocitos por dosis inicial de FSH. El recuento de folículos antrales predice la respuesta ovárica, pero no la calidad embrionaria ni embarazo.*

Palabras clave: Recuento de folículos antrales. RFA. FIV. Respuesta ovárica. Embarazo. Tasa de cancelación de FIV. Aborto. Baja respondedora.

Summary

Objective: *To determine the clinical relevance of obtaining antral follicle counts (AFC) before ovarian stimulation in an IVF program.*

Design: *Retrospective cohort study.*

Setting: *An IVF program in a large academic teaching hospital.*

Patient(s): *A total of 1,049 stimulated IVF cycles in 734 subjects between September 2003 and December 2007 selected from our program's database.*

Intervention(s): *Basal antral follicles (AFCs) (3 mm-10 mm) were counted via ultrasound scan on cycle day 3 in luteal leuprolide acetate stimulations, or after at least 2 weeks of oral contraceptives in microradse leuprolide acetate stimulations. Patients were grouped according to basal AFC, and outcome parameters compared for AFC groups within each stimulation protocol.*

Main Outcome Measure(s): *Oocytes retrieved, ovarian response, implantation rate, cancellations, pregnancy, pregnancy loss, and live births per cycle start.*

Result(s): *Antral follicle count grouping is predictive of threefold change in ovarian response to gonadotropins and oocytes retrieved. Low AFC did predict a higher cancellation rate. Antral follicle count did not predict implantation rate, pregnancy rate, or live birth rate per cycle start.*

Conclusion(s): *Antral follicle count may be helpful in determining stimulation protocol, as it is the most reliable determinant of oocytes retrieved per starting FSH dose. Antral follicle count predicts ovarian response, not embryo quality or pregnancy. (Fertil Steril® 2010; ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)*

Key words: Antral follicle count. AFC. IVF. Ovarian response. Pregnancy. IVF cancellation rate. Miscarriage. Low responder.

El recuento de folículos antrales (RFA) surgió como un predictor útil de la respuesta ovárica y calidad de la estimulación en técnicas de reproducción asistida (TRA), y tiene mayor valor predictivo que la edad o la FSH basal (1). Muchas prácticas han incorporado al RFA en la evaluación de pacientes con infertilidad, con el propósito de aconsejar y determinar las dosis de gonadotropinas en ciclos de TRA (2).

El recuento de folículos antrales es fácil de determinar por ecografía transvaginal, tiene una variabilidad interciclo relativamente escasa, y tiene baja a moderada variabilidad interobservador (2-5). El recuento de folículos antrales es el mejor predictor prospectivo de los ovocitos obtenidos en punción y del pico de E2 con la estimulación ovárica (5, 6). Las mediciones repetidas del RFA en la misma paciente en ciclos diferentes no mejora mucho más el valor predictivo. Para la misma paciente, esperar un ciclo con RFA alto no mejora la respuesta a la estimulación ovárica o los ovocitos obtenidos comparados con ciclos de la misma paciente con bajo RFA (2).

Sin embargo, aún quedan interrogantes significativos acerca de qué influye en el RFA, y además si, y cómo el RFA afecta los resultados de las TRA. Muchos trabajos han sugerido que el RFA es predictor

de embarazo, especialmente en aquellas pacientes con bajo RFA que tuvieron tasas de embarazo bajas, aún después de controlar por edad (7, 8). Otros han mostrado que el RFA es predictor de embarazo en la estimulación ovárica controlada de ciclos de IUI (9). La influencia positiva del incremento de RFA en los resultados de embarazo parecería ser intuitivo a la vista de trabajos recientes que sugieren que aún dentro de la categoría de la edad, si el número de ovocitos obtenidos aumenta, las tasas de embarazo también (10). Si el RFA es el mejor predictor de los ovocitos obtenidos, no debería ser también predictor de embarazo? Sin embargo, un metanálisis reciente cuestionó la habilidad del RFA bajo para predecir el no embarazo (1).

Las mediciones del RFA ha sido rutina en la práctica clínica en nuestros programas de FIV desde 2003 y ha sido recolectada prospectivamente en >1300 ciclos de FIV. Este trabajo representa la mayor colección de mediciones de RFA que conocemos en pacientes con infertilidad y evalúa la relevancia clínica de la medición del RFA en una academia de tamaño moderado de programas de TRA. Nuestra hipótesis fue que la determinación prospectiva del RFA predice los ovocitos obtenidos pero no embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Después de obtener la aprobación del Junta de Revisión Institucional para realizar este estudio, llevamos a cabo el siguiente estudio de cohorte retrospectivo. El RFA basal fue determinado por ecografía en un grupo de 1049 ciclos de estimulación de FIV en 734 pacientes entre septiembre de 2003 y diciembre de 2007. Los folículos antrales (3mm-10mm) fueron contados antes de comenzar la estimulación con gonadotropinas. Esto fue realizado con un único ultrasonido y registrado como parte de la información del ciclo FIV-ET que fue introducido en nuestro programa de base datos de FIV.

Los protocolos de estimulación para FIV-ET fueron determinados antes que la paciente comenzara con la medicación de la estimulación, y con un protocolo determinado antes de realizar el RFA. La dosis de inicio fue ajustada en ocasiones en base al RFA. A las pacientes de nuestro programa comúnmente son sometidas a un ciclo de IUI estimulado antes de realizar el FIV, lo que ayuda a determinar la respuesta ovárica. Las respondedoras normales generalmente usan el protocolo largo de análogos de la GnRH (GnRH-a), llamado acetato de leuprolide de fase lútea (LA), en donde el LA (Lupron; TAP Pharmaceuticals Inc., Chicag, IL) fue comenzado en día 21 de la fase lútea, 0,5 mg día hasta el día de la HCG. El RFA fue determinado en día 2 o 3 del ciclo menstrual antes del inicio de las gonadotropinas. Durante la estimulación con LA en fase lútea, la dosis de inicio fue determinada por criterio médico pero siempre conteniendo una cantidad fija de FSH recombinante (FRS) suplementada con una ampolla de (75 UI) de hMG, continuándola por 5 días de estimulación, después del cual las dosis podían ser modificadas.

A las pacientes en quienes se sospechaba que tenían baja respuesta a las gonadotropinas se les administró un protocolo de microdosis de LA (13). Durante la microdosis de LA, se determinó el RFA típicamente en día 18 de la toma de anticonceptivos orales antes de comenzar la estimulación con gonadotropinas. Este protocolo exige una dosis fija de 450 UI de FSHr en los primeros 5 días de estimulación con gonadotropinas.

Era protocolo en nuestro programa registrar el RFA basal en cada paciente antes de comenzar la estimulación. Todas las pacientes con un RFA registrado usando uno de los dos protocolos designados fueron incluidas en nuestro análisis. Hubieron 729 ciclos que usaron el protocolo de la estimulación LA en fase lútea y 320 ciclos que usaron el protocolo de microdosis de LA con el dato del RFA disponible para el análisis.

Los parámetros de interés incluyeron la edad, índice de masa corporal (IMC, calculado en kilogramos por metro cuadrado), FSH basal (día 2 o 3), número de ovocitos obtenidos, respuesta ovárica, tasa de cancelación, embarazos clínicos, abortos y nacimientos. Todas las tasas fueron calculadas por ciclo comenzado (cualquier ciclo en el cual se comenzó con gonadotropinas). Los embarazos clínicos se consideraron a aquellos con un saco intrauterino visualizado por ecografía. La estimulación ovárica fue definida por el número de ovocitos obtenidos por cada 75 UI de FSH administrada (la tradicional ampolla de FSH) como dosis de inicio de gonadotropina. La respuesta ovárica también fue calculada como los ovocitos obtenidos/ total de exposición de gonadotropinas [(ovocitos obtenidos/ UI de FSHr) por 1000]. Los ciclos cancelados (sin ovocitos recuperados ni TE) se consideró cuando se obtuvieron menos de tres ovocitos de lo esperado en la punción, o por riesgo de hiperestimulación ovárica. Cualquier causa de cancelación fue calculada, tanto la cancelación por baja respuesta ovárica como por riesgo de hiperestimulación. Los ciclos donde a las pacientes se les aplicó otros protocolos fueron excluidos del análisis.

Las pacientes fueron separadas por protocolo de estimulación y luego divididas en cuatro grupos basados en el RFA, 1-5, 6-10, 11-15, y + de 16 folículos antrales. Las características de las pacientes y el rendimiento de los ciclos fueron analizados respecto a los grupos de RFA.

Los datos fueron extraídos de la base de datos de FIV, identificada y analizada usando el Stata 10.1 (StataCorp LP, College Station, TX). El valor estadísticamente significativo para todos los tests fue establecido en alfa = 0.05. Presentamos números y porcentajes para los datos categóricos, las medias y los rangos intercuartiles para las variables continuas, las cuales estaban normalmente distribuidas. La única excepción fue la tasa de implantación, la cual presentamos medias y DS porque creímos que era clínicamente más significativo. Para determinar las diferencias significativas para la edad, IMC, y el día 3 de la FSH a través de la distribución del RFA usamos el test de ranking de igualdad de población Kruskal-Wallis. Las diferencias significativas para el diagnóstico de infertilidad por la categoría del RFA fue calculado usando el test del χ^2 . Los tests no paramétricos con tendencia a través de las categorías de RFA fueron realizados para todos los resultados continuos. Para todos los resultados binarios, calculamos una edad ajustada con odd ratio (OR) y 95% de intervalo de confianza (CI) usando la regresión logística multivariable. Estos modelos utilizaron un clúster estima-

dor sándwich para ajustar los sujetos con ciclos múltiples. Para estos resultados binarios, un valor P para la tendencia fue calculado con el uso de regresión logística para evaluar la significancia de una asociación monótonica entre las categorías de RFA y los resultados respectivos.

RESULTADOS

Hubieron 729 (69,5%) de ciclos revisados en pacientes con el protocolo de estimulación LA en fase lútea y 320 (30,5%) ciclos en pacientes con el protocolo de microdosis de LA. Las pacientes a las que se les realizó transferencia embrionaria están registradas, con un porcentaje estadísticamente más alto de las pacientes que llegaron a una transferencia embrionaria a medida que el RFA aumentaba. El grupo de recuento de folículos antrales más bajo tuvo 85,7% y 66,7% de pacientes que alcanzaron ET en los grupos de LA en fase lútea y microdosis de LA respectivamente, comparado con 92,7% y 84% para los grupos con 16 RFA. Dentro del grupo de estimulación, hubo mínimas diferencias en la edad e IMC cuando diferentes grupos de RFA fueron comparados, aunque estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 1). De los pacientes con estimulación con LA en fase lútea, aquellos que tenían RFA más bajo

eran mayores, mostrando el declive esperado con la edad en el RFA dentro del grupo de LA en fase lútea. Esta relación de disminución de RFA con la edad avanzada no se presentaba en el grupo con microdosis de LA, sugiriendo que hay otras determinantes de RFA aparte de la edad. Hubo una diferencia en la FSH basal media entre los grupos de RFA en las pacientes con LA en fase lútea cuando se comparó aquellas con <10 folículos antrales con las que tenían >10 folículos antrales (P<.0001). Como se esperaba, aquellas con RFA más alto tuvieron una FSH leve-mente menor. Los niveles de FSH basal no fueron diferentes entre los grupos de RFA en las pacientes estimuladas con microdosis de LA.

Los ovocitos obtenidos por cada grupo de RFA están contenidos en la tabla 2. El rango intercuartil para los ovocitos obtenidos se sobrepone en cada uno de los tres grupos con RFA más alto, y la tendencia a tener mayor número de ovocitos con cada grupo de RFA es aparente y estadísticamente relevante. (Si los ciclos cancelados estuvieran incluidos habría menos número de ovocitos obtenidos en el grupo de menor RFA). La respuesta de los ovarios a las gonadotropinas (definida aquí como el número de ovocitos obtenidos por 75 UI de FSH como dosis de inicio y mantenida por 5 días) es predictiva con el grupo de RFA. Entre las estimulaciones lúteas de LA, hay una diferencia tres veces mayor en la respuesta ovárica entre

TABLA 1

Patient and cycle characteristics by stimulation protocol and AFC category.

	Subjects (n)	Subject cycles, n (%) ^a	ET, n (%) ^a	Age (y) ^b	BMI ^{c,d}	Day 3 FSH (IU/mL) ^{e,f}
Luteal LA protocol						
Overall	550	729 (100)	659 (90.4)	34 (30-38)	26 (23-31)	6 (5-7)
AFC 1-5	20	21 (2.9)	18 (85.7)	37 (32-40)	26 (21-33)	7 (5-8)
AFC 6-10	140	159 (21.8)	129 (81.1)	35 (31-38)	24 (22-29)	7 (6-8)
AFC 11-15	187	209 (28.7)	197 (94.3)	34 (32-37)	25 (22-30)	6 (5-8)
AFC 16	272	340 (46.6)	315 (92.7)	33 (30-37)	26 (23-32)	6 (5-7)
P value	—	—	.001	.0506	.0321	.0001
Microdose LA protocol						
Overall	245	320 (100)	258 (80.6)	39 (36-41)	25 (22-30)	8 (6-10)
AFC 1-5	68	72 (22.5)	48 (66.7)	39 (36-41)	25 (23-29)	8 (6-11)
AFC 6-10	127	144 (45.0)	119 (82.6)	38 (36-41)	25 (22-30)	8 (6-10)
AFC 11-15	71	79 (24.7)	70 (88.6)	40 (37-42)	25 (22-30)	8 (6-10)
AFC 16	23	25 (7.8)	21 (84.0)	41 (39-42)	27 (23-30)	8 (6-10)
P value	—	—	.011	.0107	.8823	.8050

^a P value (if present) represents P trend calculated from logistic regression model.
^b Expressed as median and interquartile range (rounded); P value calculated with use of Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test.
^c Not all data available for luteal LA BMI: AFC 1-5 (n = 11), AFC 6-10 (n = 138), AFC 11-15 (n = 138), AFC 16 (n = 232).
^d Not all data available for luteal LA day 3 FSH: AFC 1-5 (n = 15), AFC 6-10 (n = 119), AFC 11-15 (n = 155), AFC 16 (n = 253).
^e Not all data available for microdose LA BMI: AFC 1-5 (n = 52), AFC 6-10 (n = 118), AFC 11-15 (n = 31), AFC 16 (n = 19).
^f Not all data available for microdose LA day 3 FSH: AFC 1-5 (n = 38), AFC 6-10 (n = 128), AFC 11-15 (n = 70), AFC 16 (n = 24).
 HA: AFC does not predict pregnancy. Fertil Steril 2010.

TABLA 2

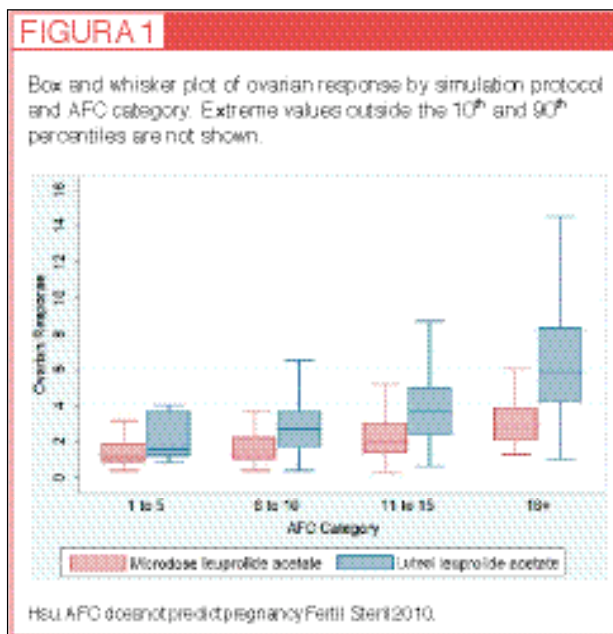
Oocyte retrieval, ovarian response, and cancellation rates by stimulation protocol and APC category.

Group	Oocyte retrieval ^a	Ovarian response: oocytes per ampule ^c of FSH ^d	Ovarian response: (oocytes per total FSH) × 1000 ^e	Cancellation: no retrieval and no ET		Cancellation: fewer oocytes expected		Cancellation: elevated risk of OHSS	
				n (%)	OR (95% CI) ^f	n (%)	OR (95% CI) ^f	n (%)	OR (95% CI) ^f
Utrophin LA protocol (n = 728 oocytes)									
No. (%)	682 (93.6)	680 (98.9)	670 (91.9)	70 (9.6)	36 (5.0) ^g	83 (11.3)	20 (2.7)	—	—
APC 1-5	10 (1.4)	15 (1.2-3.7)	2.9 (1.5-4.4)	3 (14.3)	2.0 (0.5-7.7)	3 (10.8)	8.3 (1.9-35.6)	—	—
APC 6-10	12 (1.6)	2.7 (1.7-3.7)	3.9 (2.7-6.1)	30 (18.9)	2.9 (1.6-5.2)	21 (18.3)	7.1 (3.0-16.7)	—	—
APC 11-15	16 (1.4-2.2)	3.6 (2.3-5.0)	5.7 (3.8-8.4)	12 (7.7)	0.8 (0.4-1.5)	5 (2.4)	1.2 (0.4-3.7)	—	—
APC 16	30 (1.5-3.5)	5.8 (4.2-8.3)	9.6 (6.7-13.0)	25 (7.4)	1.0 (Reference)	7 (2.1)	1.0 (Reference)	2 (1.3)	—
P trend	< .001 ^h	< .001 ^h	< .001 ^h	—	< .001 ^h	—	< .001 ^h	—	—
Microdose LA protocol (n = 330 oocytes)									
No. (%)	279 (87.2)	279 (95.4)	279 (95.4)	62 (19.4)	28 (8.9)	7.2 (2.1-25.5)	3 (1.0)	—	—
APC 1-5	7 (2.5)	1.2 (0.3-1.8)	1.8 (1.3-3.3)	2.2 (3.3)	2.7 (0.9-8.2)	13 (18.3)	3.1 (0.9-11.3)	1 (1.4)	—
APC 6-10	9 (3.2)	1.5 (1.0-2.2)	2.2 (1.6-3.2)	2.5 (17.4)	1.1 (0.4-3.4)	12 (8.6)	3.1 (0.9-11.3)	—	—
APC 11-15	12 (3.1)	2.0 (1.3-3.0)	3.2 (2.1-4.7)	9 (11.4)	0.7 (0.2-2.1)	3 (3.9)	1.0 (Reference)	—	—
APC 16	16 (1.1-2.2)	2.8 (2.0-3.8)	4.9 (3.2-5.8)	4 (15.0)	1.0 (Reference)	0 (0.0)	—	2 (8.0)	—
P trend	< .001 ^h	< .001 ^h	< .001 ^h	—	.011 ^h	—	.001 ^h	—	—

Note: OR=Odds ratio; OHSS=ovarian hyperstimulation syndrome.
^aExpressed as median and interquartile range.
^bAge-adjusted OR and 95% CI calculated with use of multinomial logistic regression with clustered sandwich estimator.
^cNot all data available for total FS peak. Eg. APC 1-5 (n = 9), APC 6-10 (n = 15), APC 11-15 (n = 20), APC 16 (n = 30).
^dP value calculated from nonparametric test for trend across ordered groups.
^eP trend calculated from logistic regression model evaluating significance of multinomial association between APC category and outcome.
^fNot all data available for microdose LA peak. Eg. APC 1-5 (n = 7), APC 6-10 (n = 9), APC 11-15 (n = 12), APC 16 (n = 16).
^gHas APC demonstrated pregnancy. Risk! Small size.

el grupo de RFA más bajo y más alto, desde 1,6 a 5,8 ovocitos por ampolla de gonadotropina. Los rangos intercuantiles para la respuesta ovárica no se superponen entre los grupos más bajos y más altos de RFA (Figura 1). La respuesta ovárica para las estimulaciones con microdosis de LA muestran una tendencia similar con una diferencia tres veces mayor entre los grupos más bajos y más altos de RFA. Cuando se observa aquellas pacientes canceladas por baja respuesta ovárica, el odd ratio (95% IC) para cancelación con una RFA 1-5 y para RFA 6-10 fue 8,3 (1.9-35.6) y 7.1 (3.0-16.7) respectivamente, cuando se compara con el grupo de referencia de RFA >16 cuando se utiliza el protocolo de estimulación de LA en fase lútea. El OR para la cancelación estaba aumentado en el grupo de RFA 1-5 cuando se utilizó la estimulación de microdosis de LA, 7,4 (2.1-26.9) y fue significativamente más alto que el grupo de referencia. Estos grupos con bajo RFA, tuvieron tasas de cancelación de 13,3% y 18,3%, comparado con los grupos de referencia de 0% a 2,1% (Tabla 2).

Las tasas de implantación para los diferentes grupos de RFA fueron similares cuando se usó el mismo protocolo de estimulación (Tabla 3). El \pm DS medio de la tasa de implantación para cada grupo de RFA que usó el protocolo de estimulación LA en fase lútea fue $0,4 \pm 0,4$. La tasa de implantación para los grupos



de RFA que usaron microdosis de LA fue más baja que las pacientes más jóvenes que utilizaron la LA en fase lútea con una media de $0,2 \pm 0,3$, y no hubo diferencia significativa entre los grupos de RFA. Un RFA bajo no predice una calidad embrionaria más pobre.

Así mismo las tasas de embarazos, abortos y naci-

TABLA 3

Pregnancy outcome rates and associated risk by stimulation protocol and AFC category.

Group	Implantation rate	Clinical pregnancy		Pregnancy loss		Live births	
		n (%)	OR (95% CI) ^a	n (%)	OR (95% CI) ^a	n (%)	OR (95% CI) ^a
Luteal LA protocol (n = 729 cycles)							
No. (%)	659 (90.4)	375 (51.4)		52 (7.1)		323 (44.3)	
AFC 1-5, mean (SD)	0.4 (0.4)	10 (47.6)	0.8 (0.4-2.0)	1 (4.8)	0.6 (0.1-5.1)	9 (42.9)	0.9 (0.4-2.3)
AFC 6-10, mean (SD)	0.4 (0.4)	68 (42.8)	0.7 (0.5-1.0)	11 (8.9)	1.0 (0.5-2.2)	57 (35.9)	0.7 (0.4-1.0)
AFC 11-15, mean (SD)	0.4 (0.4)	117 (56.0)	1.1 (0.8-1.6)	18 (8.6)	1.4 (0.7-2.6)	99 (47.4)	1.1 (0.8-1.5)
AFC 16, mean (SD)	0.4 (0.4)	180 (53.0)	1.0 (Referent)	22 (6.5)	1.0 (Referent)	158 (46.5)	1.0 (Referent)
P trend	0.116 ^b	-	0.092 ^c	-	0.869 ^c	-	0.077 ^c
Microdose LA protocol (n = 320 cycles)							
No. (%)	258 (80.6)	106 (33.1)		29 (9.1)		77 (24.1)	
AFC 1-5, mean (SD)	0.2 (0.3)	22 (30.6)	1.1 (0.4-3.0)	6 (8.3)	0.7 (0.2-2.9)	16 (22.2)	1.4 (0.4-4.7)
AFC 6-10, mean (SD)	0.2 (0.4)	46 (31.9)	1.1 (0.4-3.1)	10 (8.9)	0.6 (0.2-2.2)	36 (25.0)	1.6 (0.5-5.1)
AFC 11-15, mean (SD)	0.2 (0.3)	31 (39.2)	1.6 (0.6-4.6)	10 (12.7)	1.1 (0.3-4.0)	21 (26.6)	1.8 (0.5-6.2)
AFC 16, mean (SD)	0.2 (0.3)	7 (28.0)	1.0 (Referent)	3 (12.0)	1.0 (Referent)	4 (16.0)	1.0 (Referent)
P trend	0.116 ^b	-	0.578 ^c	-	0.313 ^c	-	0.913 ^c

^a Age-adjusted OR and 95% CI calculated with use of multivariate logistic regression with clustered sandwich estimator.

^b P value calculated from nonparametric test for trend across ordered groups.

^c P trend calculated from logistic regression model evaluating significance of monotonic association between AFC category and outcome.

Hsu AFC does not predict pregnancy Fertil Steril 2010.

mientos por ciclo comenzado no difiere entre los grupos de RFA para protocolo de estimulación de LA en fase lútea y microdosis de LA. A pesar de que la tasa de cancelación fue más alta en los grupos de RFA más bajos, las tasas de nacimiento por ciclo comenzado no fueron estadísticamente más bajas, con las tasas de cancelación por ciclo comenzado que van de 42,9% en el grupo de RFA 1-5 a 47,4% en el grupo de RFA de 11-15 para la LA en fase lútea y RFA 1-5 = 22,2% a RFA 11-15 = 26,6% para los ciclos con microdosis de LA.

Para valorar si nuestros resultados influenciaban en el diagnóstico de infertilidad para cada protocolo de estimulación determinamos la asociación entre la categoría de RFA y cada uno de nuestros resultados categóricos. Para nuestros datos con respecto a la LA en fase lútea, no encontramos una asociación significativa sobretodo en el diagnóstico de infertilidad y la categoría de RFA ($P < .001$). Sin embargo no encontramos ninguna diferencia en el diagnóstico de infertilidad y cancelación ($P = .112$), embarazo clínico ($p = .928$), tasa de nacimiento ($P = .890$), o abortos ($P = .902$).

DISCUSIÓN

Este estudio comprende 1049 ciclos de FIV en pacientes que utilizaron dos protocolos de estimulación en común, protocolo largo aGnRH down-regulation (LA en fase lútea) y un protocolo usado para las pacientes bajas respondedoras utilizando microdosis de LA, y representa uno de los análisis más grandes de RFA con respecto a los resultados de TRA que hemos encontrado.

Confirmamos una vez más que el RFA es más predictivo de la respuesta ovárica y los ovocitos obtenidos que otra información disponible incluyendo la edad y la FSH basal. Hubo una diferencia tres veces mayor en el número de ovocitos obtenidos por ampolla de FSH administrada (75 UI) como dosis de inicio entre los grupos de RFA más bajos y altos. El aumento de la respuesta ovárica se incrementaba con los grupos de RFA más altos dentro de un mismo protocolo de estimulación. La tasa de respuesta para las pacientes con LA en fase lútea fue más alta que para las pacientes con protocolo de microdosis de LA. Esta diferencia probablemente es explicada parcialmente por la edad media más alta en el grupo de microdosis de LA y por el hecho de que sus médicos indicaron directamente el protocolo de microdosis de LA, porque sabían que serían bajas respondedoras por la experiencia previa de inseminaciones intrauterinas con FSH. No

hubo una selección estricta predeterminada para asignar los protocolos de estimulación. Los ciclos de tratamiento que incluían los protocolos de LA en fase lútea o microdosis de LA fueron elegidos a criterio de cada médico. El objetivo de la estimulación ovárica fue alcanzar entre 10 y 20 ovocitos maduros con el protocolo de estimulación elegido.

Esta "tasa de respuesta" calculada para la respuesta ovárica es tal vez una forma novedosa y potencial de caracterizar a la paciente baja respondedora. La "paciente baja respondedora" ha sido referida en nuestra literatura incontable veces sin una definición precisa (14). Las pacientes que producen < 2 ovocitos por 75 UI de FSH y quienes tienen < 10 folículos antrales podrían definir este grupo. Este será el objetivo de próximos estudios.

Una de las primeras referencias fue de Ruess et al. En 1996 (15), quien sugirió que el recuento ecográfico de folículos da una medida de edad reproductiva que ayuda a predecir el fenómeno edad-respuesta. Este trabajo sugiere que el RFA es un marcador de respuesta ovárica con habilidad predictiva que es diferente con la edad. La edad está asociada tanto con la respuesta ovárica y con la tasa de implantación más pobre (11). El recuento de folículos antrales no tiene valor predictivo para la tasa de implantación (calidad embrionaria) en este estudio pero es un predictor mucho más fuerte de respuesta ovárica y tasa de cancelación que la edad.

El RFA es fácil de determinar, y como fue sugerido por los primeros trabajos clínicos de TRA, el RFA es predictivo de respuesta ovárica (7). Estamos de acuerdo con el trabajo centinela de Chang et al (7), que el RFA es fácil de determinar, < 1 minuto por ovario y es un indicador importante de respuesta ovárica. Muchas publicaciones previas sugirieron un 30% de diferencia en las tasas de embarazo entre los grupos de RFA bajos y altos (1, 7, 16). Los grupos de RFA bajos generalmente se refieren a pacientes con 4 o menos RFA. Sin embargo, como $> 90\%$ de las pacientes con la estimulación con microdosis de LA tenían un RFA de < 15 , construimos cuatro grupos de RFA para el análisis, con tres grupos para aquellos con RFA 15 y uno para aquellos con RFA > 15 .

Prospectivamente el RFA colectado en más de 1000 ciclos de FIV-ET nos ha permitido determinar que las pacientes con bajo RFA son capaces de lograr el embarazo con tasas elevadas y que RFA no predice embarazo potencial de un ciclo, después de controlar el protocolo que una paciente recibe. Las tasas de implantación para los cuatro grupos de RFA no fueron diferentes en los protocolos de estimulación utilizados. El OR para el embarazo clínico y los nacimien-

tos fue también similar entre grupos. Los intervalos de confianza fueron relativamente amplio, particularmente en el grupo de estimulación de microdosis de LA por el menor número de embarazos y el tamaño de la muestra.

El recuento de folículos antrales predice tasa de cancelación, con un incremento en cinco veces de la tasa de cancelación entre el grupo de RFA más alto y más bajo, como lo sugieren otros (17). Es sabido que el RFA permite optimizar los protocolos de estimulación. Es sabido que el RFA sin duda influencia a los médicos en nuestro programa y explica la tasa de cancelación relativamente baja de <20% en este estudio, aún en los grupos de RFA baja, comparado con otros reportes con tasas de cancelación >40% con grupos de RFA baja (7, 12, 16).

Contrariamente a estudios previos de RFA, los cuales describían una correlación entre el RFA y los resultados de embarazo, hay un grupo de trabajo creciente sugiriendo lo mismo. Un metanálisis reciente que produjo curvas receptor-operador para 13 estudios de RFA no encontró una relación entre RFA bajo y embarazo (11, 18). Un estudio reciente muy grande examinó 975 ovocitos de ciclos de mujeres receptoras sugirió que el RFA no puede ser usado para predecir calidad ovocitaria ni embrionaria o resultado de FIV cuando se utilizan ovocitos donados (12). Juntos estos trabajos sugieren que, a pesar de la edad RFA es un marcador puro de respuesta ovárica y no es predictivo para competencia ovocitaria o de desarrollo embrionario para embarazo. Así como hay edades que predicen tasas de implantación muy bajas, no podemos decir lo mismo para RFA.

Dentro del grupo de LA en fase lútea hubo diferencias significativas entre algunas características de pacientes dentro de los grupos de RFA. La edad media era de 33 a 37 años entre el mayor y el menor RFA, como se pudo predecir clínicamente. Los niveles basales de día 3 para FSH tuvieron una media de 6 a 7 UI/ml entre los grupos de mayor y menor RFA. Aunque esta diferencia fue estadísticamente significativa, representa un rango angosto que es difícil de identificar la significancia clínica.

Existió una diferencia significativa de edad entre los grupos de folículos antrales en los pacientes con microdosis de LA con una media que iba de 38 a 41 años. Sorprendentemente, el grupo de mayor AFC tuvo pacientes de edad avanzada, lo que puede indicar un sesgo profesional, poniendo en las pacientes de edad avanzada protocolos de estimulación con microdosis LA más agresivos sin tener en cuenta la información de AFC disponible.

Este estudio no fue limitado a pacientes que hacían

an solo un único ciclo de FIV, y como se realizaron múltiples ciclos en algunos pacientes, se pueden haber introducido sesgo de selección. Además, sabemos que los resultados de embarazo están influenciados de alguna forma por el diagnóstico de infertilidad. Encontramos que las distribuciones de los diagnósticos de infertilidad entre los grupos de AFC no fueron similares. No es sorpresa como los grupos de AFC pueden tener una mayor probabilidad de reserva ovárica disminuida, mientras que los grupos de mayor AFC pueden contener pacientes con otras formas de disfunción ovárica como el síndrome de ovario poliquístico. Para ambos protocolos de medicación, determinamos si el OR era similar en diferentes diagnósticos de infertilidad, y no encontramos ninguna diferencia razonable entre los estratos; sin embargo, esto puede deberse a los pequeños números dentro de los diagnósticos en nuestro conjunto de datos. Para contar diferencias en la frecuencia de diagnósticos dentro de los grupos AFC, incluimos diagnósticos de infertilidad en nuestro modelo ajustado para determinar si hubo cambios significativos en el ajuste de OR y encontrar cambios mínimos en el OR o la CI. Por lo tanto, estamos seguros de que los OR ajustada por edad que reportamos son razonables estimaciones del riesgo relacionado con nuestros resultados.

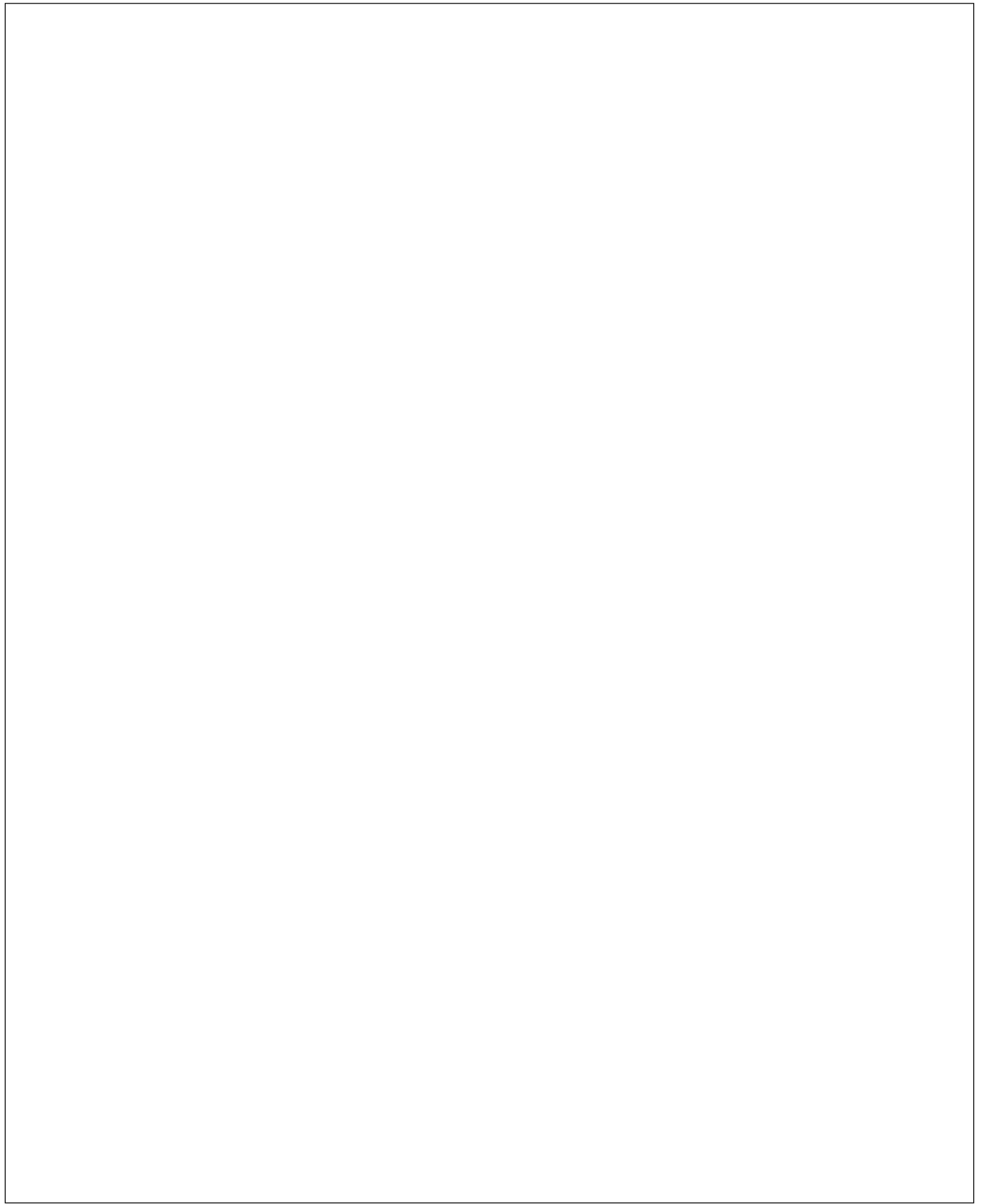
Aunque nuestro programa de vez en cuando utiliza protocolos de estimulación, además de los analizados en este documento, lútea LA y LA microdosis, los números de los pacientes de otros grupos de protocolo de estimulación eran relativamente pequeños, y excluidos de este análisis. Había un número insuficiente para sacar conclusiones cuando los grupos de estimulación se analizaron por separado.

En resumen, la determinación ecográfica de AFC es una técnica útil para la predicción de la respuesta ovárica y puede ayudar a predecir aquellos pacientes con riesgo de producir tres o menos ovocitos para recuperar y de cancelación de ciclos. Entre los pacientes que pasan a recuperación de los ovocitos, la AFC no predijo la posibilidad de embarazo, la pérdida de embarazo, o los recién nacidos. El recuento de folículos antrales fue el predictor más sensible de respuesta ovárica a las gonadotropinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Nahum R, Shifren JL, Chang Y, Leykin L, Isaacson K, Toth TL.:** Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF-is it a better predictor than age and FSH? *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 151-5.
2. **Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR.:**

- Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril* 2003; 80: 577-83.
3. **Pache TD, Wladimiroff JW, DeJong FH, Hop WC, Fauser BC.:** Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1990; 54: 638-42.
 4. **Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, TeVelde ER.:** Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845-51.
 5. **Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, DeJong FH, Habbema JD, TeVelde ER.:** Predictors of poor ovarian response in in-vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36.
 6. **Ng EH, Tang OS, Ho PC.:** The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod* 2000; 15: 1937-42.
 7. **Chang MY, Chiang CH, Hsieth TT, Soong YK, Hsu KH.:** Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-10.
 8. **Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P.:** Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 1384-90.
 9. **Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, Hayit O, Arslan M, Gursoy R.:** Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health. *J Reprod Med* 2002; 47: 835-9.
 10. **Yih MC, Spandorfer SD, Rosenwaks Z.:** Egg production predicts a doubling of in vitro fertilization pregnancy rates even within defined age and ovarian reserve categories. *Fertil Steril* 2005; 83: 24-9.
 11. **Broekmans F, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB.:** A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 685-718.
 12. **Melo MA, Garrido N, Álvarez C, Bellver J, Mesequer M, Pellicer A, et al.:** Antral follicle count (AFC) can be used in the prediction of ovarian response but cannot predict the oocyte/embryo quality or the in vitro fertilization outcome in an egg donation program. *Fertil Steril* 2009; 91: 148-56.
 13. **Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L.:** Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997; 67: 93-7.
 14. **Loutradis D, Vovoliaki E, Drakakis P.:** Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 374-8.
 15. **Ruess ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsch I.:** Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 624-7.
 16. **Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH.:** A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 350-5.
 17. **Frattarelli JL, Lauia-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT.:** Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000; 74: 512-7.
 18. **Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, TeVelde ER, Broekmans FJ.:** Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.



Virus de la Inmunodeficiencia Humana y tratamientos de infertilidad

Human Immunodeficiency virus and infertility treatment

El HIV es una enfermedad crónica y seria pero tratable que afecta a personas en edad reproductiva, muchas de las cuales tienen deseos de paternidad. Este documento es una revisión del documento original del mismo nombre, publicado en 2002 y revisado en 2006. (Fertil Steril(r) 2010 by American Society for Reproductive Medicine.)

Resumen

- 1. El virus de la inmunodeficiencia humana es una enfermedad crónica y seria pero tratable que afecta a personas en edad reproductiva, muchas de las cuales expresan deseos de paternidad.*
- 2. Los tratamientos actuales para HIV pueden limitar el riesgo de transmisión viral a la pareja y al recién nacido. Estudios recientes muestran que en mujeres HIV-infectadas, el uso de terapia retroviral, el parto por cesárea, y la prohibición de amamantamiento reduce las posibilidades de una infección al recién nacido a un ~2%.*
- 3. En parejas en las cuales el hombre es el infectado, la utilización de técnicas de preparación de semen junto con la utilización de inseminaciones o ICSI han probado ser altamente efectivas en evitar seroconversión de mujeres no infectadas y de los recién nacidos.*
- 4. Las clínicas de fertilidad, en la medida que sea económica y técnicamente posible, deben ofrecer servicios a los HIV- infectados y parejas que desean utilizar terapias con riesgo reducido.*

Summary

- 1. Human immunodeficiency virus (HIV) is a serious but manageable chronic disease that affects persons of reproductive age, many of whom express a desire for biologic parenthood.*
- 2. Current treatments for HIV can limit the risk of viral transmission to partner and offspring. Recent studies show that in HIV-infected women, the use of antiretroviral therapy, delivery by cesarean section, and avoidance of breast-feeding reduce the chance of newborn infection to ~2%.*
- 3. In couples in which the man is HIV infected, the use of sperm preparation techniques coupled with either inseminations or IVF with ICSI has proven to be highly effective in avoiding seroconversion of uninfected women and offspring.*
- 4. Fertility clinics, to the extent it is economically and technically feasible, should offer services to HIV-infected individuals and couples who are willing to use risk-reducing therapies.*

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana ha infectado a personas de todas las edades. El grupo más grande afectado (86%) son personas de edad reproductiva (15-44 años de edad), cerca de un tercio de los cuales expresan el deseo de tener hijos. Este hecho subraya la preocupación de la transmisión viral a su pareja sexual y al hijo. Debido a que las mujeres son más de ~20% de los casos, y porque el HIV se ha convertido más prevalente entre parejas heterosexuales que en el pasado, algunas personas infectadas probablemente pedirán a su médico consejo y asistencia sobre los cuidados de su salud y de tener hijos libres de virus.

En 1994, el comité de ética de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) fijó cuatro guías concernientes a pacientes con HIV que pueden requerirlas o necesitan asistencia reproductiva (1). El comité expresó su preocupación acerca de la potencial transmisión del virus a su pareja no infectada o a la descendencia. También trató los problemas para los niños relacionados a la más corta expectativa de vida de uno o ambos padres infectados. Basados en estas preocupaciones, el comité recomendó que se ofreciera el estudio de la presencia del virus a todas las parejas que requieran reproducción asistida. El comité también recomendó a las instituciones que establezcan sus propios protocolos escritos de tratamiento de infertilidad para personas infectadas con HIV. Éste sugería que los médicos dieran consejo a las parejas sobre las consecuencias de utilizar una muestra de esperma potencialmente infectada y discutir las opciones de utilizar muestra de esperma de donante, recurrir a la adopción o a no tener hijos.

Cuando estas guías fueron publicadas en 1994 la infección por HIV era considerada una seria contraindicación para un embarazo saludable. Desde entonces ha mejorado sustancialmente el entendimiento y tratamiento de personas infectadas con HIV, así como las técnicas de laboratorio para preparación de muestras libres de virus en reproducción asistida (2-5). Con protocolos más efectivos de tratamiento la tasa de mortalidad ha disminuido dramáticamente entre aquellas personas que llegan a infectarse, convirtiendo al HIV de un padecimiento mortal a una condición crónica manejable que de forma menos frecuente causa la muerte.

También se han desarrollado varios métodos para disminuir el riesgo de transmisión de HIV a la pareja y la descendencia. Por ejemplo, la zidovudina ha reducido la transmisión vertical de la infección desde

un 16-24% a un 5-8% cuando ha sido administrada a mujeres embarazadas infectadas con HIV durante el 2° y 3° trimestre, y a los recién nacidos por 6 semanas (4, 6-8). Estudios clínicos más recientes demuestran que el tratamiento con terapia antirretroviral combinada administrada a mujeres infectadas con HIV previo al embarazo reduce la transmisión a la descendencia a <2% (9).

Un metanálisis de estudios realizado en América y en Europa, concluyeron que la cesárea electiva añadida al tratamiento antiviral podría disminuir la tasa de transmisión vertical a 2% comparada con 7,6% en niños de mujeres tratadas que nacían por parto vaginal. Estudios posteriores han encontrado que la cesárea no es necesaria para disminuir los riesgos de transmisión si los niveles virales en la mujer embarazada son indetectables (10-12).

Se ha reportado ausencia de transmisión aparente del HIV a la pareja o al hijo en parejas serodiscordantes con IAC o con ICSI. La terapia antirretroviral altamente activa puede reducir la carga viral en la muestra de semen o en suero de una persona. Analizar una muestra de esperma por PCR ha mejorado la habilidad de determinar si el virus está presente o no en el lavado espermático (4, 5, 13-15).

A la luz de estos cambios en el tratamiento y consecuencias reproductivas para hombres y mujeres infectados por HIV, el comité ético reexaminó sus recomendaciones previas. Este documento trata sobre temas éticos concernientes a: 1- tratamiento de infertilidad cuando un miembro de la pareja se encuentra infectado por HIV; 2- tratamiento de infertilidad cuando la persona se encuentra infectada; 3- concebir un niño con previo conocimiento que puede nacer con HIV; 4- análisis de HIV para parejas que buscan consejos de fertilidad; y 5- riesgo potencial de transmisión al personal sanitario que cuidan a pacientes que se encuentran infectados con HIV.

TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD CUANDO UN MIEMBRO DE LA PAREJA ES HIV POSITIVO

La presencia de HIV podría no afectar el potencial reproductivo de una persona seropositiva, a menos que él o ella se encuentre enfermo debido a una infección oportunista. La tasa de transmisión del HIV a la pareja no infectada se estima que es de 1 en 500-1000 episodios de coito sin protección (16). El riesgo de transmisión viral aumenta dramáticamente si la carga viral de la pareja infectada es alta o si la pareja no in-

fectada tiene una infección genital concomitante, inflamación o lesiones tipo erosivas.

Si una mujer es HIV positivo y su pareja masculina no está infectada, la transmisión de la infección a la pareja masculina puede ser evitada al utilizar inseminación homóloga con el semen de la pareja. El embarazo resultante puede aún presentar riesgo de infectar al niño, porque las infecciones oportunistas que ocurren durante el embarazo pueden ser devastadoras para la madre y el feto. Una mujer HIV positivo puede requerir ciertas medicaciones en las etapas tempranas del embarazo que pueden tener efectos adversos en el desarrollo del feto. La amniocentesis, un procedimiento comúnmente recomendado a mujeres mayores de 35 años de edad lleva un riesgo de transmisión viral al feto al pasar la aguja a través de la cavidad abdominal de la mujer infectada hasta el saco amniótico.

Si una mujer embarazada HIV-infectada no es activamente tratada con medicamentos antivirales, el riesgo de transmisión al infante es >20% dependiendo de la carga viral. Como se ha señalado, la administración de zidovudina en mujeres embarazadas y a los recién nacidos durante los primeros 6 meses de vida, puede sustancialmente reducir el riesgo de transmisión de HIV a 5%-8%. La administración de terapia antirretroviral combinada, parto por cesárea y evitar el amamantamiento puede reducir las posibilidades de infección a ~2% (4, 6-9).

Los intentos para concebir entre parejas donde el hombre es el infectado y utiliza preservativo excepto durante el tiempo de ovulación, parecen reducir pero no eliminar el riesgo de seroconversión comparado con evitar el uso completo de preservativo. La tasa de seroconversión fue 4,3% en un estudio de 92 mujeres no infectadas con parejas infectadas tratando de conseguir embarazo por coitos programado. Dos de las mujeres en ese estudio presentaron seroconversión durante el embarazo, y otras dos en el período postparto. Esas cuatro mujeres reportaron uso inconsistente de preservativo por parte de sus parejas (14). A pesar de que algunas parejas serodiscordantes han llegado a concebir a través de coitos programados sin infectar a la pareja no infectada o al hijo, esta práctica no se recomienda y no es segura.

Algunas publicaciones han descrito métodos específicos para la preparación y análisis del semen que pueden reducir sustancialmente la posibilidad de transmisión de HIV a la pareja femenina y al hijo. En 1998 Semprini et al. (4) reportó que utilizó una técnica de gradiente y Swim-up para obtener semen, la cual fue analizada por PCR para buscar la presencia de HIV. Si la muestra final de semen reportaba negativo en los análisis, se utilizaba para inseminación. Con esta técnica

menos del 1% de las muestras (6 de 623) daban positivo para el virus y no fueron utilizadas.

Semprini y col reportaron que de 1600 inseminaciones en 513 mujeres no infectadas 228 obtuvieron embarazo. Un seguimiento de un 97,5% de las mujeres a los 3 meses y 92% a un año, reveló que todos los niños mayores de 3 meses de edad y todas las mujeres analizadas no se encontraban infectados por HIV (4). Datos mundiales actuales sobre el uso de la inseminación intrauterina para parejas serodiscordantes muestran que de 2988 ciclos realizados en 1097 pacientes, no se presentó ninguna infección, ni en las mujeres no infectadas, ni en la descendencia. Aún con estos datos que muestran que no existe seroconversión utilizando inseminación intrauterina y preparación del semen, actualmente se están estudiando otros métodos más sensibles para aislar semen no infectado para uso clínico (3).

Datos recientes en el uso de ICSI son prometedores en términos de evitar la transmisión a mujeres no infectadas. En una revisión retrospectiva de 10 años de un programa que ofrecía técnicas de reproducción asistida a parejas serodiscordantes, 181 parejas realizaron tratamiento con ICSI donde el semen fue preparado utilizando un método modificado de centrifugación de gradiente y Swim-up. Como resultado, se presentaron 116 nacimientos con 170 neonatos (debido a una tasa de gestación múltiple de 41%). No existió ninguna seroconversión femenina ni tampoco ninguna infección en la descendencia (14).

Estas estadísticas son tranquilizadoras particularmente porque la tasa de seroconversión con coito no protegido es baja pero existente. Más datos son requeridos para demostrar la eficacia obtenida en estas técnicas. Hasta entonces, las parejas deben ser informadas acerca del riesgo potencial de transmisión de HIV a la pareja no infectada y a su descendencia. Las parejas que buscan los métodos más seguros para prevenir la transmisión del virus cuando la pareja masculina se encuentra infectada deben ser informadas del uso de semen de donante, de la adopción o de la opción de no tener hijos.

Cuando las parejas serodiscordantes con el varón infectado quieren tener sus propios hijos genéticos, deben ser informados de técnicas existentes que disminuyen el riesgo y aconsejados para buscar centros o instituciones que puedan proveer los métodos más efectivos de preparación de semen, así como análisis apropiado y tratamiento necesario para disminuir la posibilidad de transmisión de HIV a la pareja y a la descendencia. Para determinar la verdadera eficacia del método de tratamiento elegido, estos centros deben tener protocolos de estudios aprobados con con-

sentimientos informados y un seguimiento apropiado de los pacientes, parejas y descendencia.

TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD CUANDO AMBOS MIEMBROS DE LA PAREJA SON HIV POSITIVO

Como con cualquier pareja que se presenta para evaluación y tratamiento, ambos miembros de una pareja HIV positivo deberían tener una fertilidad potencial normal o uno de los dos podría tener una fertilidad disminuida. Si una pareja HIV-infectada pregunta por consejo médico acerca de embarazo, deben ser animados a seguir protocolos que hayan sido demostrados que son seguros y efectivos en una Junta de Revisión Institucional (JRI) de estudios de investigación aprobados. También se aconseja la implementación de una JRI para aprobar protocolos para colección y publicación de datos de embarazo y resultados de seroconversión. Si la carga viral puede ser disminuida a niveles indetectables en ambos, la pareja estaría en condiciones de tener un hijo libre de HIV. Terapia agresiva con medicamentos con inhibidores de la proteasa y otros antiretrovirales puede extender la vida y aumentar la salud de personas HIV-infectadas; sin embargo, no se sabe si finalmente tendrán una expectativa de vida normal o no. El niño puede perder uno o ambos padres al adquirir el síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA) antes que él o ella alcancen la adultez, aunque recientemente se ha reducido significativamente con éxito las tasas de fallecimiento de personas infectadas.

TEMAS ÉTICOS QUE PLANTEAN EL AUMENTO DEL RIESGO (BAJO CONOCIMIENTO) DEL NACIMIENTO DE UN NIÑO CON HIV

El riesgo de transmisión de HIV a la descendencia cuando uno o ambos en la pareja son seropositivo puede ser enormemente reducido, pero no eliminado. Este riesgo plantea temas éticos acerca del ámbito de la liberación para reproducir, lo que es considerado de un daño suficiente para justificar la restricción de la libertad, y las responsabilidades de los profesionales de la salud que enfrentan con la solicitud de prestación de servicios a los pacientes infectados por el VIH.

¿Justifica el deseo de una pareja de tener descendencia genética el riesgo de transmitir una enfermedad seria a sus hijos? Aunque el riesgo puede ser reducido de muchas maneras, y datos recientes no

muestran instancias de transmisión vertical utilizando esperma preparado para IAC o ICSI, teóricamente el riesgo no puede ser completamente eliminado. Aquellos quienes asesoran éticamente a esos pacientes a tener hijos deben abordar el interrogante de si sus hijos nacidos con HIV salen perjudicados a pesar de los pasos preventivos tomados. Ellos deben considerar que queda algún riesgo de que el niño nazca con HIV. Hasta que las técnicas de preparación de semen no prueben repetida y completamente su efectividad, no habrá manera, excepto abstenerse de la reproducción por completo, de prevenir completamente algunos casos de transmisión de HIV. En situaciones en las cuales un niño puede nacer con una enfermedad seria, uno puede argumentar que esos individuos no están actuando con falta de ética en proceder con la reproducción si ellos han tomado todas las precauciones razonables para prevenir la transmisión de la enfermedad y están preparados para amar y cuidar del niño, a pesar de las condiciones médicas del niño. De forma similar, uno puede argumentar que los proveedores de salud no están actuando con falta de ética si ellos han tomado todas las precauciones razonables para limitar el riesgo de transmitir HIV a la descendencia o a la pareja no infectada. Podría sin embargo no ser éticamente aceptable para un médico, clínica u otra institución, si proceden a la asistencia reproductiva sin los recursos clínicos o de laboratorio necesarios para proteger con eficacia a parejas HIV-infectadas quienes desean tener un niño. En estas circunstancias los proveedores de cuidados médicos deben referir a la pareja a un centro que tenga estos recursos.

Los temas éticos tomados aquí son similares de alguna manera a aquellos en parejas saben que son portadores de una enfermedad autosómica recesiva, como Tay-Sachs, talasemia o fibrosis quística. Estas parejas pueden elegir tomar el riesgo de tener un niño afecto en vez de utilizar FIV más diagnóstico genético preimplantacional, lo cual permite a futuros padres anular la selección de embriones que expresan cierta anomalía genética, o renunciar a la paternidad biológica, adoptar, utilizar un gameto donado, o si el estudio resulta positivo, terminar con el embarazo. El riesgo de transmitir una enfermedad genética autosómica recesiva a través de concepción natural no puede ser reducido por debajo de 25%, en cambio el riesgo de transmisión de HIV puede ser reducido a números sustancialmente menores, en algunos casos <2%, cuando se toman medidas terapéuticas apropiadas. Los trabajadores de la salud que desean proveer asistencia reproductiva a parejas quienes su descendencia está en riesgo ineludible de una enfermedad genética seria, debería encontrar éticamente aceptable

tratar a individuos HIV-infectados o parejas que desean tomar los pasos razonables para minimizar el riesgo de transmisión.

ESTUDIO DE PAREJAS INFERTILES PARA HIV

Los centros de controles de enfermedades y prevención estiman que aproximadamente 200.000 personas en los Estados Unidos tienen HIV no diagnosticado (17). Debido a que la mayoría de estas personas están en edad reproductiva, surge el interrogante de si no todos los centros deberían requerir examen de HIV para todas las parejas que buscan asistencia reproductiva médica o quirúrgica. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda que los obstetras/ginecólogos rutinariamente criben sus pacientes mujeres de 19-64 años para HIV, independientemente de los factores de riesgo individuales (18).

En el caso de donación de gametos, es éticamente justificado pedir HIV y otras enfermedades sexuales transmisibles para proteger la salud de las receptoras. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ordena que todas las donantes conocidas directamente y anónimas sean cribadas para factores de alto riesgo y se realicen exámenes para HIV y otras infecciones virales (19). El Centro de Control y Prevención de Enfermedades, la Asociación Americana de Banco de Tejidos, y la Asociación Médica Americana recomiendan con ímpetu el examen para HIV a todos los donantes de gametos. Las guías prácticas de la ASRM recomiendan que los donantes de gametos y las receptoras sean examinadas para HIV y otras enfermedades sexualmente transmisibles y que se debe ofrecer el examen a la pareja de la receptora (20). Examinar donantes y receptoras para infecciones potencialmente transmisibles puede ser tranquilizador para todas las partes envueltas en TRA y debe ser fuertemente fomentado.

Es especialmente importante examinar a personas que son consideradas de alto riesgo de infección por HIV, como aquellas que tienen historia de enfermedades de transmisión sexual repetidas, múltiples compañeros sexuales sin métodos de barrera, comportamiento homo o bisexual, o utilización de drogas endovenosas. Conociendo el estado de HIV de todos los individuos de alto riesgo o parejas antes de la gestación puede permitir a los proveedores de la salud a asistir mejor a pacientes y elegir las opciones de reproducción más seguras.

Es éticamente apropiado para clínicos el fomentar el examen para HIV a todas las parejas que quieren

tener hijos, no solo aquellas que requieren tratamiento de infertilidad. Indicar a gente que sea examinada solamente porque requieren asistencia médica para tener un niño puede irrazonablemente infringir en su libertad personal e introduce a una injustificable distinción entre aquellos que piden tratamiento para infertilidad y aquellos que no.

Por otro lado, puede ser apropiado recomendar el examen para HIV como una buena práctica médica porque hay medios eficaces para disminuir las posibilidades de transmisión de HIV a la pareja no infectada o a la descendencia. Una analogía es la práctica común de recomendar a la mujer que busca gestación sea examinada para la inmunidad de rubeola porque la infección durante el embarazo puede causar serios defectos en el recién nacido. Para parejas en las cuales el hombre tiene una azoospermia obstructiva inexplicable o ausencia congénita de uno o ambos conductos deferentes, se está volviendo una práctica estándar recomendar el análisis de la mutación del gen conductor transmembrana de la fibrosis quística para evaluar el riesgo de tener un niño con fibrosis quística. Poca gente se niega a este examen.

Las parejas deben considerar el examen para HIV como parte de responsabilidad paternal. Frecuentemente se asocia el examen con el presunto estigma de alguna conducta sexual o relacionada a drogas en el pasado. Los clínicos tienen la responsabilidad de educar a sus pacientes acerca los posibles medios por los cuales las infecciones pueden ser adquiridas y las ventajas de conocer los resultados de los exámenes antes de establecer el embarazo.

HIV Y LA SALUD PROFESIONAL

El personal sanitario da atención a pacientes con serias y potenciales enfermedades contagiosas, sabiendo que ellos mismos pueden ser infectados. El conocimiento de las enfermedades, combinado con la práctica de cuidado higiénico, ha permitido a los profesionales reducir el riesgo. A finales de 1990, el Centro de Control y Prevención de enfermedades identificó sólo 56 personas que documentaron transmisión ocupacional de HIV, y otras 138 personas con posible transmisión ocupacional (21). La mayoría eran enfermeras y técnicas de laboratorio quienes accidentalmente se inocularon ellas mismas con sangre de pacientes por pinchazo de aguja o fueron salpicadas con fluido sanguíneo y tuvieron exposición mucocutánea importante. Ninguno de estos casos de transmisión de HIV ocurrió en contexto de TRA corrientes (13).

Si se toman medidas estándar universales de precaución para prevenir transmisión de enfermedades infecciosas, el riesgo de transmisión de virus al personal sanitario es muy bajo y, por ello mismo, no es una razón suficiente para denegar servicios reproductivos a individuos y parejas HIV-infectados. Los clínicos tienen la misma obligación de cuidado para aquellos infectados con HIV que los cuidados para pacientes con otras enfermedades crónicas. La preocupación acerca de la percepción pública de la clínica o el profesional que cuida de pacientes HIV-infectados es suficiente causa para negar servicios.

Los médicos frente a solicitudes de asistencia de reproducción de personas que están infectadas por el VIH deben ser conscientes de la decisión del Tribunal Supremo de los Estados Unidos en 1998 en *Bragdon vs. Abbott*. El Tribunal dictaminó que una persona con HIV es considerada de ser "minusválida" y por ello protegidos por el Acta de Americanos con Minusvalía. De acuerdo a esa decisión, las personas quienes están infectadas con HIV tienen derecho a servicios médicos a menos que un médico pueda demostrar "a través de evidencia científica" que el tratamiento puede plantear "un riesgo significativo" de infección. El tribunal determinó que si se tiene HIV es una minusvalía porque esto interfiere con la "actividad más importante de la vida" que es la reproducción, perteneciente al riesgo de transmitir HIV a la descendencia. Al menos que los trabajadores de la salud puedan mostrar su falta de habilidad y facilidades para tratar a un paciente HIV-infectado en forma segura o que el paciente se negó a los exámenes razonables y tratamiento, ellos estarían legalmente, así como éticamente, obligados a proveer la asistencia reproductiva requerida.

MEJORANDO EL ACCESO PARA EL CUIDADO DE INDIVIDUOS HIV-INFECTADOS

A pesar de resultados mejorados en el uso de IAC e ICSI para virtualmente eliminar el riesgo de transmisión vertical y horizontal de HIV, el acceso a estas tecnologías reproductivas para individuos seropositivos son extremadamente limitadas. Menos del 3% de los practicantes de TRA registrados en la Sociedad de Tecnología Reproductiva Asistida provee servicios a parejas en las cuales uno o ambos son HIV infectado (25). Esta falta de acceso es atribuible a preocupaciones como la transmisión al personal de la clínica, miedo a la contaminación cruzada de gametos y embriones que se cultivan y almacenan en las instalacio-

nes de la clínica, falta de experiencia de los clínicos en el manejo de pacientes infecciosos y sus gametos, y el alto costo a las clínicas de proporcionar espacios por separado de laboratorio y equipo para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, según lo recomendado por ASRM (25).

Hoy en día, no se han descrito casos de transmisión de personal en TRA o contaminación de gametos o embriones en las instalaciones clínicas que puedan suponer el rechazo a los servicios a parejas o individuos HIV-infectados. Los pocos centros que proveen atención ven familias felices y agradecidas, muchas de las cuales tienen que viajar muchos kilómetros para acceder a los métodos más seguros de reproducción actualmente disponibles. En la medida en que sea económica y técnicamente viable, los proveedores de TRA deben ampliar el acceso a los pacientes infectados por el VIH que deseen procrear de una forma que minimiza el riesgo de transmisión del virus a sus parejas o a la descendencia (26, 27).

CONCLUSIÓN

La infección del virus de la inmunodeficiencia humana está clasificada como una enfermedad crónica. Es tratable, pero todavía no curable. Avances significativos en el tratamiento para HIV parece haber retrasado la aparición de SIDA y sus consecuencias en muchas, aunque no todas, las personas infectadas. El potencial de las personas HIV-infectadas de tener un niño no infectado y de no transmitir el virus a sus parejas ha sido sustancialmente aumentado, pero no se puede garantizar éxito. Los trabajadores de la salud y las personas HIV-infectadas comparten la responsabilidad de la seguridad de la pareja no infectada y el potencial descendiente. Cuando una pareja afectada requiere asistencia para tener su propio hijo genético, deben ser aconsejados para buscar atención sanitaria o buscar atención en instituciones que tengan facilidades para otorgar la evaluación, tratamiento y seguimiento más efectivos. Por otro lado, también deben ser aconsejados a buscar otras opciones y considerar donación de gametos, la adopción o la posibilidad de no tener niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ethics Committee of the American Fertility Society.** Ethical considerations of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1994; 62(Suppl 1): 85s.
2. **Anderson DJ.** Assisted reproduction for couples in-

- fectured with the human immunodeficiency virus type 1. *Fertil Steril* 1999; 72: 592-4.
3. **Politch JA, Xu C, Tucker L, Anderson DJ.:** Separation of HI-1 from the motile sperm fraction: comparison of gradient/swim-up and double tube technique [abstract]. In: Abstracts of the Scientific Oral and Poster Sessions of the 57th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, Orlando, FL, Oct. 20-25, 2001: S-49.
 4. **Semprini AE, Levi-Setti P, Ravizza M, Pardi G.:** Assisted conception to reduce the risk of male-to-female sexual transfer of HIV in serodiscordant couples: an update [abstract]. Presented at the 1998 Symposium on AIDS in Women, Sao Paulo, Brazil, September 14-15, 1998.
 5. **Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P, Albani E, Oneta M, Pardi G.:** Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992; 340: 1317-9.
 6. **Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al.:** Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
 7. **Graham WJ, Newell ML.:** Seizing the opportunity: collaborative initiatives to reduce HIV and maternal mortality. *Lancet* 1999; 353: 836-9.
 8. **Lindegren ML, Byers RH Jr, Thomas P, Davis SF, Caldwell B, Rogers M, et al.:** Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999; 282: 531-8.
 9. **Centers for Disease Control and Prevention.** Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection-United States, 1985- 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 592-7.
 10. **International Perinatal HIV Group.** The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87.
 11. **van Vliet A, van Roosmalen J.:** Worldwide prevention of vertical human immunodeficiency virus (HIV) transmission. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 301-9.
 12. **Stringer JS, Rouse DJ, Goldenberg RL.:** Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission: the case for restraint. *JAMA* 1999; 281: 1946-9.
 13. **Kambin S, Batzer F.:** Assisted reproductive technology in HIV serodiscordant couples. *Sex Reprod Menopause* 2004; 2: 92-100.
 14. **Sauer MV, Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Vardhana P, Jovanovic V, Guarnaccia MM.:** Providing fertility care to men seropositive for human immunodeficiency virus: reviewing 10 years of experience and 420 consecutive cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2009; 91: 2455-60.
 15. **Peckham C, Newell ML.:** Preventing vertical transmission of HIV infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 1036-7.
 16. **Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R.:** Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997; 349: 850-1.
 17. **Centers for Disease Control and Prevention.** Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Recomm Rep* 1999; 48(RR-13): 1-31.
 18. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** ACOG committee opinion. Routine human immunodeficiency virus screening. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Pt 1): 401-3.
 19. **Food and Drug Administration.** Part 1271-human cells, tissues and cellular and tissue based products; donor screening and testing, and related labeling; interim final rule 5/24/05. *Federal Register*, vol. 70, no. 100, May 25, 2005, Rules and Regulations. Available at: <http://www.fda.gov/cber/tissue/docs.htm>.
 20. **Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology.** 2008 guidelines for gamete and embryo donation: a Practice Committee report. *Fertil Steril* 2008; 90(Suppl. 5): S30-44.
 21. **Centers for Disease Control and Prevention.** HIV/AIDS surveillance report, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Divisions of HIV/AIDS Prevention: surveillance of healthcare workers with HIV/AIDS, June 30, 2000. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resoucrs/reports/pdf/hasr1201.pdf>. Accessed March 2, 2010.
 22. **Bragdon V.** *Abbott* (1998); 524 U.S. 624, 118 S. Ct. 2196.
 23. **Americans with Disabilities Act** of 1990.
 24. **Annas GJ.:** Protecting patients from discrimination-the Americans with Disabilities Act and HIV infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 1255-9.
 25. **Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.** Guidelines for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment. *Fertil Steril* 2008; 90(Suppl. 5): S156-62.
 26. **Sauer MV.:** American physicians remain slow to embrace the reproductive needs of human immunodeficiency virus-infected patients. *Fertil Steril* 2006; 85: 295-7.
 27. **Daar ES, Daar JF.:** Human immunodeficiency virus and fertility care: embarking on a path of knowledge and access. *Fertil Steril* 2006; 85: 298-300.