

UNIVERSITAT DE BARCELONA

**DEPARTAMENT D'OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA, PEDIATRIA I RADIOLOGIA
I MEDICINA FÍSICA**

**IMPACTE DE LA INFECCIÓ PEL VIRUS
DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA
EN ELS RESULTATS DE LA FECUNDACIÓ
*IN VITRO***

**Tesi doctoral per a l'obtenció del títol de Doctor
en Medicina i Cirurgia, presentada per Daniel Mataró Marsal**

Director: Doctor Oriol Coll Escursell

Codirector: Doctor Francesc Figueras Retuerta

Programa de Doctorat 1996-1998

Curs acadèmic 2005-2006

Barcelona, març 2006

Als meus pares

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi ha estat possible gràcies al treball diari d'assistència i recerca de totes les persones que treballen a la Clínica EUGIN. Els hi dec un sincer agraïment a tots als que m'han donat suport en aquest projecte, han estat al meu costat, m'han acompanyat i m'han aguantat. Al Dr. Oriol Coll per deixar-me la idea, donar-me les eines necessàries i l'empenta per portar tot el projecte a terme. Al Dr. Francesc Figueras per donar-me tot el suport estadístic, tenir molta paciència en introduir-me en el món de l'anàlisi i maneig informàtic i revisar tots els punts de forma crítica. A tots dos gràcies per dirigir-me la tesi.

Al Dr. Vidal per introduir-me a la part més científica de la reproducció, facilitar-me molta informació bibliogràfica i perquè és un plaer treballar amb ell cada dia.

Al Dr. Mario Reverter per deixar-me tots els recursos humans i materials necessaris de la clínica per poder portar a terme aquest treball.

A tots els metges de l'equip de reproducció de la clínica, a la Dra. Polo per ajudar-me en la part burocràtica, a la Dra. Colodrón, Dra. Vernaeve, Dra. Galindo, Dra. Suy, Dr. Guillén, Dr. Bodri i Dr. Sarquella perquè compartir amb ells el treball diari és molt agradable. A la Mercè Durban per ajudar-me en la correcció dels aspectes relacionats amb biologia, i a tot l'equip del laboratori: Sara, Aïda, Maria José, Ariadna, Anna i Gerard.

A la Núria Andreu i la Griselda per ajudar-me en la recollida de dades, a tot l'equip d'infermeria, a tot l'equip de coordinació per tots els riures que fem i a tots els membres de la clínica.

Al Miha i al Xavi pel seu suport informàtic. A en Joan Bargalló per donar-me suport en la correcció ortogràfica i a la Núria Chantretero per la seva revisió del format.

Al Carles i a tots els meus amics, companys de feina i companys de residència.

Al meu germà per ser el millor germà que un pot tenir.

Als meus pares per donar-m'ho tot.

A la Laura per compartir amb mi la vida.

Als meus fills, Albert i Nil per tot el temps que no els hi he dedicat.

ÍNDEX

1 INTRODUCCIÓ	25
1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA (VIH)	27
• 1.1.1 La dona i la SIDA	30
• 1.1.2 Incidència de la SIDA en zones d'influència al nostre entorn	30
• 1.1.3 La SIDA a Espanya	31
○ 1.1.3.1 Situació de l'epidèmia de VIH/SIDA en dones	32
○ 1.1.3.2 Incidència de la SIDA	32
• 1.1.4 La SIDA a Catalunya	33
1.2 RETROVIRUS HUMANS	35
• 1.2.1 Estructura i cicle de replicació	35
○ 1.2.2 Fisiopatologia de la SIDA	36
▪ 1.2.2.1 Cinètica de resposta immunitària en els diferents estadiatges de la infecció	36
• 1.2.2.1.1 Primoinfecció	36
• 1.2.2.1.2 Fase crònica de la infecció	36
• 1.2.2.1.3 Estadi avançat de la malaltia	37
• 1.2.2.1.4 Mecanismes d'escapament viral	37
• 1.2.2.1.5 Emmascarant epítops de neutralització	37
• 1.2.2.1.6 Rapidesa en l'establiment de la infecció	37
• 1.2.2.1.7 Latència i reactivació	37
• 1.2.2.1.8 Infecció de reservoris	38
1.3 DIAGNÒSTIC I CÀRREGA VIRAL	38
1.4 MECANISMES DE TRANSMISSIÓ	39
1.5 CLASSIFICACIÓ DE LA INFECCIÓ PER VIH EN ADOLESCENTS I ADULTS (CDC 1993)	40
1.6 TRACTAMENTS ANTIRETROVIRALS (TAR)	42
○ 1.6.1 Paràmetres per guiar el tractament antiretroviral (TAR)	43
○ 1.6.2 Limfòcits CD4	43
○ 1.6.3 Càrrega viral plasmàtica del VIH	44
○ 1.6.4 Índexs plasmàtics de fàrmacs	44
○ 1.6.5 Resistència del VIH a fàrmacs antiretrovirals	44
○ 1.6.6 Tractaments antiretrovirals per a la infecció aguda pel VIH	45
○ 1.6.7 Tractaments antiretrovirals per a la infecció crònica pel VIH	45

○ 1.6.8 Recomanacions generals de canvi de tractament antiretroviral.	46
1.7. EFECTES SECUNDARIS DELS TRACTAMENTS ANTIRETROVIRALS	47
1.8. FERTILITAT EN L'HOME VIH POSITIU	48
1.9 FERTILITAT DE LA DONA VIH POSITIVA	50
1.10 GESTACIÓ EN LA DONA VIH POSITIVA	52
○ 1.10.1 Factors que influeixen en el risc de transmissió mare-fill	53
▪ 1.10.1.1 Càrrega viral plasmàtica	53
▪ 1.10.1.2 Factors materns	53
▪ 1.12.1.3 Factors virals	53
▪ 1.10.1.4 Factors placentaris	53
▪ 1.10.1.5 Factors fetals i neonatals	54
▪ 1.10.1.6 Factors obstètrics	54
▪ 1.10.1.7 Factors associats a la lactància materna	54
○ 1.10.2 Intervencions per a la prevenció de la transmissió mare-fill	55
▪ 1.10.2.1 Identificació de la dona infectada	55
▪ 1.10.2.2 Ús de fàrmacs antiretrovirals	56
▪ 1.10.2.3 Procediments obstètrics	56
○ 1.10.3 Complicacions del tractament antiretroviral	56
○ 1.10.4 Resultats de la gestació en la dona VIH positiva	57
1.11 PROBLEMA ÈTIC	57
1.12 DEFINICIÓ DEL PROBLEMA	58
2 HIPÒTESIS	61
3 OBJECTIUS	65
4 DISSENY DE L'ESTUDI	69
4.1 TIPUS DE DISSENY	71
4.2 PERÍODE D'ESTUDI	71
4.3 SELECCIÓ DE LA POBLACIÓ	71
○ 4.3.1 POBLACIÓ DE REFERÈNCIA	71
○ 4.3.2 POBLACIÓ ELEGIBLE	71
▪ 4.3.2.1 Cohort de fecundació <i>in vitro</i> (FIV)	71

○ 4.3.2.1.1 Situació clínica de la dona infectada	71
○ 4.3.2.1.2 Homes que són la parella de la dona inclosa en l'estudi	72
▪ 4.3.2.2 Cohort de receptores	72
○ 4.3.2.2.1. Situació clínica de la dona i l'home	72
○ 4.3.3 TÈCNICA DE MOSTREIG	73
▪ 4.3.3.1 Cohort FIV	73
▪ 4.3.3.2 Cohort receptores	73
○ 4.3.4 ESTIMACIÓ DE LA GRANDÀRIA DE LA MOSTRA	73
4.4 RECOLLIDA D'INFORMACIÓ. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES D'ESTUDI	75
○ 4.4.1 VARIABLES INDEPENDENTS (x)	75
▪ 4.4.1.1 Variables relacionades amb el diagnòstic d'esterilitat i d'entorn social de la parella	75
▪ 4.4.1.2 Variables relacionades amb l'estimulació	76
▪ 4.4.1.3 Variables relacionades amb la preparació endometrial de la receptora	77
▪ 4.4.1.4 Variables relacionades amb la donant	77
▪ 4.4.1.5 Variables relacionades amb el VIH	77
▪ 4.4.1.6 Variables del laboratori de fecundació <i>in vitro</i>	79
▪ 4.4.1.7 Variables relacionades amb la transferència embrionària	81
○ 4.4.2 VARIABLES RESULTAT (y)	81
4.5 INSTRUMENTACIÓ	82
○ 4.5.1 DIAGNÒSTIC D'ESTERILITAT	82
▪ 4.5.1.1 En l'home VIH positiu i la dona VIH negativa (parella serodiscordant)	82
▪ 4.5.1.2 En la dona VIH positiva i l'home VIH negatiu	83
○ 4.5.2 PROVES DIAGNÒSTIQUES	83
▪ 4.5.2.1 Estudi funció ovàrica	83
▪ 4.5.2.2 Estudi pelvià	84
▪ 4.5.2.3 Estudi del factor tubari	84
▪ 4.5.2.4 Estudi del factor masculí	84
○ 4.5.3 INDICACIONS DE LA TÈCNICA	84
○ 4.5.4 TÈCNICA DE FECUNDACIÓ <i>IN VITRO</i>	85
▪ 4.5.4.1 ESTIMULACIÓ DE L'OVULACIÓ	85

▪ 4.5.4.2 ASPIRACIÓ TRANSVAGINAL GUIADA PER ECOGRAFIA	86
▪ 4.5.4.3 TRANSFERÈNCIA EMBRIONÀRIA	86
○ 4.5.5 TÈCNICA DE RECEPCIÓ D'OÒCITS DE DONANT	87
▪ 4.5.5.1 PROGRAMA DE SELECCIÓ DE DONANTS	87
▪ 4.5.4.2 ESTIMULACIÓ OVÀRICA DE LA DONANT	87
▪ 4.5.4.3 PREPARACIÓ ENDOMETRIAL DE LA RECEPTORA	88
4.6 AVALUACIÓ DELS RESULTATS DE LES TÈCNiques DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA	88
4.7 ANÀLISI DELS RESULTATS	88
○ 4.7.1 SISTEMES D'EMMAGATZEMATGE I ORGANITZACIÓ	88
○ 4.7.2 TÈCNiques DE DEPURACIÓ	89
○ 4.7.3 ANÀLISI ESTADÍSTICA	89
▪ 4.7.3.1 ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL PRIMER OBJECTIU	89
▪ 4.7.3.2 ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL SEGON OBJECTIU	90
▪ 4.7.3.3 ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL TERCER OBJECTIU	90
▪ 4.7.3.4 ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL QUART OBJECTIU	91
4.8 CONSIDERACIONS ÈTIQUES	92
5 RESULTATS	93
5.1 ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL PRIMER OBJECTIU	95
○ 5.1.1 VARIABLES INDEPENDENTS (x)	96
▪ 5.1.1.1 Variables relacionades amb el diagnòstic d'esterilitat i d'entorn social de la parella	96
○ 5.1.1.1.1 Edat de la dona en el moment de la punció fol·licular	96
○ 5.1.1.1.2 Edat de l'home en el moment de la punció fol·licular	97
○ 5.1.1.1.3 Estat civil	98
○ 5.1.1.1.4 Nivell social i econòmic	98
○ 5.1.1.1.5 Nivell d'estudis	99
○ 5.1.1.1.6 Nombre total de fills	99
○ 5.1.1.1.7 Nombre de fills obtinguts per tècniques de reproducció assistida	100

○ 5.1.1.1.8 Nombre d'avortaments espontanis	100
○ 5.1.1.1.9 Nombre d'avortaments voluntaris	101
○ 5.1.1.1.10 Nombre d'anys d'esterilitat	102
○ 5.1.1.1.11 Serologia VIH de l'home	102
○ 5.1.1.1.12 Serologia VHC de l'home	103
○ 5.1.1.1.13 Serologia VHC de la dona	103
○ 5.1.1.1.14 Indicació de la tècnica de reproducció assistida	104
○ 5.1.1.1.15 Nombre d'intents previs	104
○ 5.1.1.1.16 Determinació de l'índex de FSH en la darrera determinació analítica (realitzada el tercer dia de cicle) previ a la TRA	105
○ 5.1.1.1.17 Determinació de l'índex de LH en la darrera determinació analítica (realitzada el tercer dia de cicle) previ a la TRA	105
○ 5.1.1.1.18 Determinació de l'índex 17- β -estradiol en la darrera determinació analítica (realitzada el tercer dia de cicle) previ a la TRA	106
○ 5.1.1.1.19 Valoració de la reserva ovàrica global	106
○ 5.1.1.1.20 Valoració de la presència d'endometriosis	107
○ 5.1.1.1.21 Valoració de la presència d'hidrosàlpinx visible	107
○ 5.1.1.1.22 Valoració de la presència de miomes	108
▪ 5.1.1.2 Variables relacionades amb l'estimulació	108
○ 5.1.1.2.1 Fàrmac utilitzat per a la frenació (per realitzar la inhibició hipofisària)	108
○ 5.1.1.2.2 Nombre de dies en tractament amb fàrmac de frenació	109
○ 5.1.1.2.2.1 Nombre de dies en tractament amb antagonistes	109
○ 5.1.1.2.2.2 Nombre de dies en tractament amb agonistes	109
○ 5.1.1.2.3 Fàrmac utilitzat per a l'estimulació	110
○ 5.1.1.2.4 Dies totals de tractament de l'estimulació	110
○ 5.1.1.2.5 Unitats totals de FSH requerides durant l'estimulació	111
○ 5.1.1.2.6 Cicle cancel·lat	111

○ 5.1.1.2.7 Motiu de cancel·lació	112
○ 5.1.1.2.8 Fàrmac per desencadenar l'ovulació	112
○ 5.1.1.2.9 Nombre de fol·licles superiors a 14 mm el dia del darrer control fol·licular	113
○ 5.1.1.2.10 Complicacions	113
▪ 5.1.1.3 Variables relacionades amb la preparació endometrial de la receptora	114
○ 5.1.1.3.1 Dones en menopausa	114
○ 5.1.1.3.2 Dies en tractament amb valerianat d'estradiol	114
○ 5.1.1.3.3 Fàrmac utilitzat per a la inhibició hipofisària en la receptora	115
▪ 5.1.1.4 Variables relacionades amb la donant d'oòcits	115
○ 5.1.1.4.1 Edat de la donant en el moment de la punció fol·licular	115
○ 5.1.1.4.2 Nombre de fills de la donant	116
○ 5.1.1.4.3 Nombre d'interrupcions voluntàries de la donant	116
○ 5.1.1.4.4 Nombre de cicles previs realitzats per la donant	117
○ 5.1.1.4.5 Fàrmac utilitzat per a la frenació en la donant	117
○ 5.1.1.4.6 Nombre de dies en què s'ha utilitzat un fàrmac per a la frenació	118
○ 5.1.1.4.7 Fàrmac utilitzat per a l'estimulació	118
○ 5.1.1.4.8 Nombre de dies en què s'ha utilitzat un fàrmac per a l'estimulació	119
○ 5.1.1.4.9 Unitats totals de FSH requerides per a l'estimulació de la donant	119
○ 5.1.1.4.10 Fàrmac utilitzat per desencadenar l'ovulació en la donant	120
○ 5.1.1.4.11 Nombre de fol·licles > 14 mm en l'últim control ecogràfic de la donant	120
○ 5.1.1.4.12 Nombre d'oòcits obtinguts en la punció fol·licular de la donant	121
○ 5.1.1.4.13 Nombre d'oòcits madurs obtinguts de la donant	121
▪ 5.1.1.5 Variables relacionades amb el VIH	122
○ 5.1.1.5.1 Malalties de transmissió sexual prèvies a la TRA	122

○ 5.1.1.5.2 Tipus de malalties de transmissió sexual / patologia cervical	122
○ 5.1.1.5.3 Grups de risc pel VIH	122
○ 5.1.1.5.4 Mitjana de cigarretes per dia des del diagnòstic de VIH	123
○ 5.1.1.5.5 Índex de massa corporal	123
○ 5.1.1.5.6 Cultiu cervical realitzat per a l'estudi de clamídia i gonococ	124
○ 5.1.1.5.7 Citologia cervical vaginal alterada prèvia a la TRA	124
○ 5.1.1.5.8 Biòpsia cervical en cas d'alteració citològica	124
○ 5.1.1.5.9 Nombre absolut de limfòcits en la determinació analítica prèvia a la TRA	125
○ 5.1.1.5.10 Nombre absolut de limfòcits CD4 més baix obtinguts en una determinació analítica des del diagnòstic de VIH	125
○ 5.1.1.5.11 Nombre de limfòcits CD4 absoluts en la determinació prèvia a la TRA	126
○ 5.1.1.5.12 Nombre de limfòcits CD4 < 200 cèl/ml en la determinació prèvia a la TRA	126
○ 5.1.1.5.13 Valor de l'ALAT en la determinació prèvia a la TRA	127
○ 5.1.1.5.14 Valor de l'ASAT en la determinació prèvia a la TRA	127
○ 5.1.1.5.15 Mesos d'infecció coneguda en el moment de l'inici del cicle TRA	128
○ 5.1.1.5.16 Càrrega viral del VIH determinada per PCR en el moment de la TRA	129
○ 5.1.1.5.17 Dones amb índexs de CV >1.000, determinada per PCR, en el moment de la TRA	129
○ 5.1.1.5.18 Càrrega viral del VIH, determinat per PCR, més alta des del diagnòstic	130
○ 5.1.1.5.19 Pitjor estadiatge clínic segons la classificació de 1993	130
○ 5.1.1.5.20 Antecedent d'infeccions oportunistes	131
○ 5.1.1.5.21 Nombre de mesos en tractament amb ZDV	131

○ 5.1.1.5.22	Nombre de mesos en tractament amb 3TC	131
○ 5.1.1.5.23	Nombre de mesos en tractament amb d4T	131
○ 5.1.1.5.24	Nombre de mesos en tractament amb ddl	132
○ 5.1.1.5.25	Nombre de mesos en tractament amb ddC	132
○ 5.1.1.5.26	Nombre de mesos en tractament amb NVP	132
○ 5.1.1.5.27	Nombre de mesos en tractament amb IDV	132
○ 5.1.1.5.28	Nombre de mesos en tractament amb SQV	132
○ 5.1.1.5.29	Nombre de mesos en tractament amb RTV	132
○ 5.1.1.5.30	Nombre de mesos en tractament amb NFV	133
○ 5.1.1.5.31	Nombre de mesos en tractament amb EFV	133
○ 5.1.1.5.32	Nombre de mesos en tractament amb ABC	133
○ 5.1.1.5.33	Nombre de mesos en tractament amb TDF	133
○ 5.1.1.5.34	Nombre de mesos en tractament amb APV	133
○ 5.1.1.5.35	Nombre de mesos en tractament amb LPV/r	133
○ 5.1.1.5.36	Nombre màxim d'antiretrovirals utilitzats al mateix temps	134
○ 5.1.1.5.37	Nombre total d'antiretrovirals utilitzats	134
○ 5.1.1.5.38	Nombre total d'antiretrovirals Inhibidors de la Transcriptasa Inversa Anàlegs de Nucleòsids (ITIAN)	134
○ 5.1.1.5.39	Nombre total d'antiretrovirals Inhibidors de la Transcriptasa Inversa No Anàlegs de Nucleòsids (ITINN)	134
○ 5.1.1.5.40	Nombre total d'inhibidors de les proteases (IP)	134
○ 5.1.1.5.41	Nombre total d'antiretrovirals en el moment de la tècnica de reproducció assistida (TRA)	135
○ 5.1.1.5.42	Grup de tractament antiretroviral	135
○ 5.1.1.5.43	Nombre total de mesos de tractament amb Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) previ a la TRA	136
■ 5.1.1.6	Variables relacionades amb el laboratori	137
○ 5.1.1.6.1	Tècnica utilitzada per a la fecundació	137
○ 5.1.1.6.1	Procedència dels espermatozoides	137
○ 5.1.1.6.2	Espermatozoides congelats	138
○ 5.1.1.6.3	Semen inclòs dins els criteris de normalitat	138
○ 5.1.1.6.4	Diagnòstic del semen	139
○ 5.1.1.6.5	Nombre d'oòcits totals obtinguts	139

○ 5.1.1.6.6 Nombre d'òocits madurs	140
○ 5.1.1.6.7 Nombre d'òocits inseminats	141
○ 5.1.1.6.8 Nombre d'òocits fecundats	142
○ 5.1.1.6.9 Nombre d'embrions viables el dia de la transferència embrionària (TE)	143
○ 5.1.1.6.10 Nombre d'embrions classe I	144
○ 5.1.1.6.11 Nombre de dies entre inseminació i transferència	145
○ 5.1.1.6.12 Nombre total d'embrions transferits	146
○ 5.1.1.6.13 Nombre d'embrions congelats	146
■ 5.1.1.7 Variables relacionades amb la transferència embrionària	147
○ 5.1.1.7.1 Tipus de catèter utilitzat	147
○ 5.1.1.7.2 Dificultat alta en la transferència	147
○ 5.1.1.7.3 Transferència ecoguiada	148
○ 5.1.2 VARIABLES RESULTAT (y)	149
○ 5.1.2.1 Determinació de β -HCG en sang quantificada en UI/L i realitzada als 14 dies posteriors a la TE	149
○ 5.1.2.2 Gestació clínica	150
○ 5.1.2.3 Nombre d'embrions amb batec fetal positiu	150
○ 5.1.2.4 Nombre d'embrions interromputs mitjançant la tècnica de reducció embrionària	151
○ 5.1.2.5 Avortament bioquímic	151
○ 5.1.2.6 Avortament espontani	151
○ 5.1.2.7 Embaràs ectòpic	152
○ 5.1.2.8 Nascuts morts	152
○ 5.1.2.9 Nombre de fills a casa	152
○ 5.1.2.10 Tipus de part	153
○ 5.1.2.11 Setmanes de gestació en el moment del part	153
○ 5.1.2.12 Parts preterme	153
○ 5.1.2.13 Malformacions diagnosticades prenatalment i postnatalment	154
○ 5.1.2.14 Pes en néixer en nascuts vius únics	154
○ 5.1.2.15 Pes en néixer en bessons nascuts vius	155
○ 5.1.2.16 Pes en néixer en trigèmins	156

5.2 ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL SEGON OBJECTIU	157
5.3 ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL TERCER OBJECTIU	159
5.4 ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL QUART OBJECTIU	161
6 DISCUSSIÓ	167
6.1 CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ	169
○ 6.1.1 Entorn social i paràmetres de l'estudi d'esterilitat	169
○ 6.1.2 Variables relacionades amb les proves complementàries	170
○ 6.1.3 Variables relacionades amb l'estimulació	170
○ 6.1.4 Variables relacionades amb la preparació endometrial	171
○ 6.1.5 Variables relacionades amb les donants d'òocits	171
○ 6.1.6 Variables relacionades amb el VIH	171
○ 6.1.7 Variables relacionades amb el laboratori	173
○ 6.1.8 Variables relacionades amb la transferència embrionària	173
6.2 VALORACIÓ DE RESULTATS	174
○ 6.2.1 Valoració dels resultats de FIV	174
○ 6.2.2 Valoració dels resultats de recepció d'òocits	176
6.3 HIPÒTESIS SOBRE LA FISIOPATOLOGIA DELS RESULTATS	177
○ 6.3.1 Valoració dels resultats per determinar possibles causes	177
▪ 6.3.2 Causa d'origen mitocondrial	179
▪ 6.3.2 Causa d'origen viral	180
▪ 6.3.3 Causa d'origen endocrinològic	181
○ 6.3.3.1 Canvis en la distribució del greix corporal	181
○ 6.3.3.2 Canvis en el patró menstrual	186
○ 6.3.3.4 Punts coincidents amb la síndrome d'ovaris poliquístics	188
▪ 6.3.4 Causa d'origen immunitari	191
7 CONCLUSIONS	195
8 RESUM	199
9 BIBLIOGRAFIA	203

ÍNDIX TAULES

• Taula 1: Estadístiques i característiques regionals del VIH i la SIDA de finals de 2002 i 2004	29
• Taula 2: Noves infeccions a Catalunya	33
• Taula 3: Vies de transmissió del VIH a Catalunya	34
• Taula 4: Incidència de noves infeccions per grup d'edat	34
• Taula 5: Resultats de RHA i efectivitat del rentat de semen en parelles HIV-1 serodiscordants	50
• Taula 6: Estimació de la grandària de la mostra	74
• Taula 7: Nombre de casos i controls	95
• Taula 8: Edat de la dona en el moment de la punció fol·licular	96
• Taula 9: Edat de l'home en el moment de la punció fol·licular	97
• Taula 10: Nombre d'anys d'esterilitat	102
• Taula 11: Indicació de TRA	104
• Taula 12: Determinació de l'índex de FSH en la darrera determinació analítica realitzada el tercer dia de cicle previ a la TRA	105
• Taula 13: Determinació de l'índex de LH en la darrera determinació analítica el tercer dia de cicle previ a la TRA	105
• Taula 14: Determinació de l'índex 17- β -estradiol en la darrera determinació analítica el tercer dia de cicle previ a la TRA	106
• Taula 15: Nombre de dies en tractament amb antagonistes	109
• Taula 16: Nombre de dies en tractament amb agonistes	109
• Taula 17: Dies totals de tractament de l'estimulació	110
• Taula 18: Unitats totals de FSH requerides durant l'estimulació	111
• Taula 19: Nombre de fol·licles superiors a 14 mm el dia del darrer control fol·licular	113
• Taula 20: Dies en tractament amb valerianat d'estradiol	114
• Taula 21: Tipus de malalties de transmissió sexual / patologia cervical	122
• Taula 22: Nombre mitjà de cigarretes per dia des del diagnòstic de VIH	123
• Taula 23: Nombre absolut de limfòcits en la determinació analítica prèvia a la TRA	125

• Taula 24: Nombre absolut de limfòcits CD4 més baixos obtinguts en una determinació analítica des del diagnòstic de VIH	125
• Taula 25: Nombre de limfòcits CD4 absoluts en la determinació prèvia a la TRA	126
• Taula 26: Valor de l'ALAT en la determinació prèvia a la TRA	127
• Taula 27: Valor de l'ASAT en la determinació prèvia a la TRA	127
• Taula 28: Mesos d'infecció coneguda en el moment de l'inici del cicle de la TRA	128
• Taula 29: Càrrega viral del VIH determinada per PCR en el moment de la TRA	129
• Taula 30: Càrrega viral del VIH, determinat per PCR, més alta des del diagnòstic	130
• Taula 31: Pitjor estadiatge clínic segons la classificació de 1993	130
• Taula 32: Nombre de mesos en tractament amb ZDV	131
• Taula 33: Nombre de mesos en tractament amb 3TC	131
• Taula 34: Nombre de mesos en tractament amb d4T	131
• Taula 35: Nombre de mesos en tractament amb ddl	132
• Taula 36: Nombre de mesos en tractament amb ddC	132
• Taula 37: Nombre de mesos en tractament amb NVP	132
• Taula 38: Nombre de mesos en tractament amb IDV	132
• Taula 39: Nombre de mesos en tractament amb SQV	132
• Taula 40: Nombre de mesos en tractament amb RTV	132
• Taula 41: Nombre de mesos en tractament amb NFV	133
• Taula 42: Nombre de mesos en tractament amb EFV	133
• Taula 43: Nombre de mesos en tractament amb ABC	133
• Taula 44: Nombre de mesos en tractament amb TDF	133
• Taula 45: Nombre de mesos en tractament amb APV	133
• Taula 46: Nombre de mesos en tractament amb LPV/r	133
• Taula 47: Nombre màxim d'antiretrovirals utilitzats al mateix temps	134
• Taula 48: Nombre total d'antiretrovirals utilitzats	134
• Taula 49: Nombre total d'antiretrovirals ITIAN	134
• Taula 50: Nombre total d'antiretrovirals ITINN	134
• Taula 51: Nombre total d'antiretrovirals IP	134
• Taula 52: Nombre total d'ARV en el moment de la TRA (mitjana)	135
• Taula 53: Nombre total d'ARV en el moment de la TRA (percentatge)	135
• Taula 54: Nombre total de mesos en tractament amb HAART	136

• Taula 55: Diagnòstic del semen	139
• Taula 56: Nombre d'òocits totals obtinguts	139
• Taula 57: Nombre d'òocits madurs	140
• Taula 58: Nombre d'òocits inseminats	141
• Taula 59: Nombre d'òocits fecundats	142
• Taula 60: Nombre d'embrions viables el dia de la transferència embrionària	143
• Taula 61: Nombre d'embrions classe I	144
• Taula 62: Nombre de dies entre inseminació i transferència	145
• Taula 63: Nombre total d'embrions transferits	146
• Taula 64: Nombre d'embrions congelats	146
• Taula 65: Resultats	149
• Taula 66: Nombre de fills a casa	152
• Taula 67: Tipus de part	153
• Taula 68: Pes en néixer en nascuts vius únics	154
• Taula 69: Pes en néixer en bessons nascuts vius	155
• Taula 70: Pes en néixer en trigèmings	156
• Taula 71: Taxa d'embaràs entre els diferents grups d'estudi	157
• Taula 72: Anàlisi de regressió logística per a l'ocurrència de gestació clínica en dones VIH	158
• Taula 73: Anàlisi de regressió logística ajustada per possibles factors de confusió per a l'ocurrència de gestació clínica en dones VIH sotmeses a tècnica de FIV	159
• Taula 74: Anàlisi de regressió logística ajustada per possibles factors de confusió i que inclou els termes predictors significatius per a l'ocurrència de gestació clínica en dones VIH sotmeses a tècnica de FIV	160
• Taula 75: Distribució de les variables infectològiques en els subgrups de gestants VIH sotmeses a FIV segons l'ocurrència de gestació clínica	161
• Taula 76: Distribució de les variables infectològiques en els subgrups de gestants VIH sotmeses a FIV segons l'ocurrència de resistència ovàrica	162
• Taula 77: Anàlisi de regressió logística que inclou covariables infectològiques per a l'ocurrència de resistència ovàrica en dones VIH sotmeses a tècnica de FIV	166
• Taula 78: Resultats dels estudis publicats de dones infectades que realitzen FIV	176

ÍNDIX FIGURES

• Figura 1: Incidència dels casos de SIDA i les morts anuals a Espanya del 1986 al 2003	32
• Figura 2: Edat de la dona en el moment de la punció fol·licular	96
• Figura 3 Edat de l'home en el moment de la punció fol·licular	97
• Figura 4: Estat civil	98
• Figura 5: Nivell social i econòmic	98
• Figura 6: Nivell d'estudis	99
• Figura 7: Nombre de fills totals	99
• Figura 8: Nombre de fills obtinguts per tècniques de reproducció assistida	100
• Figura 9: Nombre d'avortaments espontanis	100
• Figura 10: Nombre d'avortaments voluntaris	101
• Figura 11: Nombre d'anys d'esterilitat	102
• Figura 12: Serologies VIH Home	102
• Figura 13: Serologies VHC Home	103
• Figura 14: Serologies VHC Dona	103
• Figura 15: Nombre d'intents previs a clínica EUGIN i a fora	104
• Figura 16: Determinació de l'índex de FSH en la darrera determinació analítica realitzada el tercer dia cicle previ a la TRA	105
• Figura 17: Determinació de l'índex de LH en la darrera determinació analítica el tercer dia de cicle previ a la TRA	105
• Figura 18: Determinació de l'índex 17- β -estradiol en la darrera determinació analítica el tercer dia de cicle previ a la TRA	106
• Figura 19: Valoració de la reserva ovàrica global	106
• Figura 20: Valoració de la presència o no d'endometriosis	107
• Figura 21: Valoració de la presència d'hidrosàlpinx visible	107
• Figura 22: Valoració de la presència de miomes	108
• Figura 23: Fàrmac utilitzat per a la frenació hipofisària	108
• Figura 24: Nombre de dies en tractament amb antagonistes	109
• Figura 25: Nombre de dies en tractament amb agonistes	109
• Figura 26: Fàrmac utilitzat per a l'estimulació	110
• Figura 27: Dies totals de tractament de l'estimulació	110

• Figura 28: Unitats totals de FSH requerides durant l'estimulació	111
• Figura 29: Cicles cancel·lats	111
• Figura 30: Motiu de cancel·lació	112
• Figura 31: Fàrmac per desencadenar l'ovulació	112
• Figura 32: Nombre de fol·licles superiors a 14 mm el dia del darrer control fol·licular	113
• Figura 33: Dones en menopausa	114
• Figura 34: Dies en tractament amb valerianat d'estradiol	114
• Figura 35: Fàrmac utilitzat per a la inhibició hipofisària en la receptora	115
• Figura 36: Edat de la donant en el moment de la punció fol·licular	115
• Figura 37: Nombre de fills de la donant	116
• Figura 38: Nombre d'interrupcions voluntàries de la donant	116
• Figura 39: Nombre de cicles previs realitzats per la donant	117
• Figura 40: Fàrmac utilitzat per a la frenació en la donant	117
• Figura 41: Nombre de dies que s'ha utilitzat un fàrmac per a la frenació	118
• Figura 42: Fàrmac utilitzat per a l'estimulació	118
• Figura 43: Nombre de dies en que s'ha utilitzat un fàrmac per a l'estimulació	119
• Figura 44: Unitats totals de FSH requerides per a l'estimulació de la donant	119
• Figura 45: Fàrmac utilitzat per desencadenar l'ovulació en la donant	120
• Figura 46: Nombre de fol·licles > 14 mm en l'últim control ecogràfic a la donant	120
• Figura 47: Nombre d'òocits obtinguts en la punció fol·licular de la donant	121
• Figura 48: Nombre d'òocits madurs obtinguts a la donant	121
• Figura 49: Malalties de transmissió sexual prèvies a la TRA	122
• Figura 50: Grups de risc pel VIH	122
• Figura 51: Nombre mitjà de cigarretes per dia des del diagnòstic de VIH	123
• Figura 52: Índex de massa corporal	123
• Figura 53: Citologia cervical vaginal alterada prèvia a la TRA	124
• Figura 54: Nombre absolut de limfòcits en la determinació analítica prèvia a la TRA	125
• Figura 55: Nombre absolut de limfòcits CD4 més baixos obtinguts en una determinació analítica	125
• Figura 56: Nombre de limfòcits CD4 absoluts en la determinació prèvia a la TRA	126

• Figura 57: Nombre de limfòcits CD4 < 200 cèl/ml en la determinació prèvia a la TRA	126
• Figura 58: Valor de l'ALAT en la determinació prèvia a la TRA	127
• Figura 59: Valor de l'ASAT en la determinació prèvia a la TRA	127
• Figura 60: Mesos d'infecció coneguda en el moment de l'inici del cicle de la TRA	128
• Figura 61: Càrrega viral del VIH determinada per PCR en el moment de la TRA	129
• Figura 62: Dones amb índexs de CV >1000 determinada per PCR en el moment de la TRA	129
• Figura 63: Càrrega viral del VIH, determinat per PCR, més alta des del diagnòstic	130
• Figura 64: Antecedent d'infeccions oportunistes	131
• Figura 65: Nombre total d'ARV en el moment de la TRA	135
• Figura 66: Grup de tractament antiretroviral	135
• Figura 67: Nombre total de mesos en tractament amb HAART	136
• Figura 68: Tècnica utilitzada per a la fecundació	137
• Figura 69: Procedència dels espermatozoides	137
• Figura 70: Espermatozoides congelats	138
• Figura 71: Semen inclòs dins els criteris de normalitat	138
• Figura 72: Nombre d'òcits totals obtinguts	139
• Figura 73: Nombre d'òcits madurs	140
• Figura 74: Nombre d'òcits inseminats	141
• Figura 75: Nombre d'òcits fecundats	142
• Figura 76: Nombre d'embrions viables el dia de la transferència embrionària	143
• Figura 77: Nombre d'embrions classe I	144
• Figura 78: Nombre de dies entre inseminació i transferència	145
• Figura 79: Nombre total d'embrions transferits	146
• Figura 80: Tipus de catèter utilitzat	147
• Figura 81: Dificultat alta a la transferència	147
• Figura 82: Transferència ecoguiada	148
• Figura 83: Determinació de β -HCG en sang quantificada en UI/L i realitzada als 14 dies de la TE	149
• Figura 84: Gestació clínica	150

-
- Figura 85: Nombre d'embrions amb batec fetal positiu 150
 - Figura 86: Avortament bioquímic 151
 - Figura 87: Avortament espontani 151
 - Figura 88: Setmanes de gestació en el moment del part 153
 - Figura 89: Parts preterme 153
 - Figura 90: Pes en néixer en nascuts vius únics 154
 - Figura 91: Pes en néixer en bessons nascuts vius. Primer bessó 155
 - Figura 92: Pes en néixer en bessons nascuts vius. Segon bessó 155
 - Figura 93: Distribució de la variable grup de tractament en les dones VIH sotmeses a FIV que van presentar gestació clínica 163
 - Figura 94: Distribució de la variable grup de tractament en les dones VIH sotmeses a FIV que no van presentar gestació clínica 163
 - Figura 95: Distribució de la variable grup de tractament en les dones VIH sotmeses a FIV que no van presentar resistència ovàrica 164
 - Figura 96: Distribució de la variable grup de tractament en les dones VIH sotmeses a FIV que van presentar resistència ovàrica 164

ÍNDEX D'ABREVIATURES

ABC:	Abacavir
ADVP:	Addictes a drogues per via parenteral
ALAT:	Alanina-aminotransferasa
APV:	Amprenavir
ARV:	Antiretroviral
ATV:	Atazanavir
ASAT:	Aspartato-aminotransferasa
AZT, ZDV:	Zidovudina
CVP:	Càrrega viral plasmàtica
CMV:	Citomegalovirus
d4T:	Stavudina
ddC:	Zalcitabina
ddl:	Didanosina
DLV:	Delavirdina
DM:	Diabetis mellitus
DNA:	Àcid desoxirribonucleic
E2:	17-betaestradiol
EE:	Error estàndard
EFV:	Efavirenz
EIA:	Enzimoimmunoanàlisi
FIV:	Fecundació in vitro
FIV-ICSI:	Fecundació in vitro i injecció intracitoplasmàtica
FPV:	Fosamprenavir
FSH:	Hormona fol·liclestimulant
FTC:	Emtricitavina
GnRH:	Hormona alliberadora de gonadotropines
HCGu:	Gonadotropina coriònica humana urinària
IA:	Inseminació artificial
IC:	Interval de confiança
ICSI:	Injecció intracitoplasmàtica
ICSI-TESE:	Injecció intracitoplasmàtica amb biòpsia testicular
IDV:	Indinavir

IMC:	Índex de massa corporal
IP-Pis:	Inhibidors de la Proteasa
ITIAN-NRTIs:	Inhibidors de la Transcriptasa Inversa Anàlegs de Nucleosids
ITINN-NNRTIs:	Inhibidors de la Transcriptasa Inversa No Anàlegs de Nucleosids
LD:	Llipodistròfia
LH:	Hormona luteïnitzant
LPV/r:	Lopinavir/ ritonavir
NFV:	Nelfinavir
NVP:	Nevirapina
OMS:	Organització mundial de la salut
OR:	Odds ratio (o raó de versemblança)
PCR:	Polymerase Chain Reaction
RHA:	Reproducció humana assistida
RNA:	Àcid ribonucleic
RT:	Transcriptasa inversa o retrotranscriptasa
RTV:	Ritonavir
SDS:	Parelles serodiscordants
SHBG:	Sex hormone-binding globulin
SIDA:	Síndrome de la immunodeficiència adquirida
SOP:	Síndrome d'ovaris poliquístics
SQV:	Saquinavir
TAR:	Tractaments antiretrovirals
TARGA:	Tractament antiretroviral de gran activitat
TDF:	Tenofovir
TRA:	Tècnica de reproducció assistida
T-20:	Enfuvirtida
UDVP:	Usuari de drogues via parenteral
VHC:	Virus de l'hepatitis C
VIH:	Virus de la immunodeficiència humana
β :	Coefficient de regressió
β -HCG:	Fracció β de la gonadotropina coriònica
3TC:	Lamivudina

1. INTRODUCCIÓ

1.1. EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA (VIH)

Les dades que tenim en relació amb l'afectació a escala mundial del virus de la immunodeficiència humana (VIH) ens fan adonar de la importància d'aquesta malaltia i de la progressió que en aquests moments hi ha. Segons les dades d'ONUSIDA recollides de finals de l'any 2004, la infecció VIH afecta entre 36 i 44 milions de persones a tot el món. En els països subdesenvolupats, el nombre de persones afectades pel VIH és molt elevat, tan sols a l'Àfrica subsahariana hi ha al voltant de 25 milions de persones infectades i com que la possibilitat de rebre tractament és molt baixa hi ha un elevat índex de transmissió tant per via sexual com per via vertical. Això comporta una alta mortalitat en aquestes zones. Però això no és un problema limitat als països més subdesenvolupats, sinó que per exemple a l'Amèrica del Nord hi ha entre 540.000 i 1,6 milions de persones que viuen amb la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA) i a l'oest d'Europa n'hi ha entre 480.000 i 760.000, tot i que el pronòstic en aquestes zones és millor a causa de les possibilitats de rebre tractament. Tenim altres zones amb recursos mèdics no tan ben definits, com pot ser l'est d'Europa i l'Àsia central, on el nombre de persones que viuen amb la SIDA oscil·la entre 920.000 i 2,1 milions, o el nord d'Àfrica, on hi ha entre 230.000 i 1,5 milions de persones. L'afectació en aquestes últimes zones té una repercussió important en el nostre entorn atesa l'alta taxa d'immigració que ha rebut Espanya tant dels països de l'est d'Europa com del nord d'Àfrica.

Estadístiques i característiques regionals del VIH i la SIDA de finals de 2002 i 2004				
Adults i nens que vivien amb el VIH		Noves infeccions pel VIH en adults i nens	Prevalença en adults (%)	Defuncions d'adults i nens per SIDA
Àfrica subsahariana				
2004	25,4 milions (23,4-28,4 milions)	3,1 milions (2,7-3,8 milions)	7,4 (6,9-8,3)	2,3 milions (2,1-2,6 milions)
2002	24,4 milions (22,5-27,3 milions)	2,9 milions (2,6-3,6 milions)	7,5 (7,0-8,4)	2,1 milions (1,9-2,3 milions)

Àfrica del nord i Orient Mitjà				
2004	540.000 (230.000-1,5 milions)	92.000 (34.000-350.000)	0,3 (0,1-0,7)	28.000 (12.000-72.000)
2002	430.000 (180.000-1,2 milions)	73.000 (21.000-300.000)	0,2 (0,1-0,6)	20000 (8.300-53.000)
Àsia meridional i sud-oriental				
2004	7,1 milions (4,4-10,6 milions)	890.000 (480.000-2,0 milions)	0,6 (0,4-0,9)	490.000 (300.000-750.000)
2002	6,4 milions (3,9-9,7 milions)	820.000 (430.000-2,0 milions)	0,6 (0,4-0,9)	430.000 (260.000-650.000)
Àsia oriental				
2004	1,1 milions (560.000-1,8 milions)	290.000 (84.000-830.000)	0,1 (0,1-0,2)	51.000 (25.000-86.000)
2002	760.000 (380.000-1,2 milions)	120.000 (36.000-360.000)	0,1 (0,1-0,2)	37.000 (18.000-63.000)
Oceania				
2004	35.000 (25.000-48.000)	5.000 (2.100-13.000)	0,2 (0,1-0,3)	700 (< 1.700)
2002	28.000 (22.000-38.000)	3.200 (1.000-9.600)	0,2 (0,1-0,3)	500 (< 1.000)
Amèrica Llatina				
2004	1,7 milions (1,3-2,2 milions)	240.000 (170.000-430.000)	0,6 (0,5-0,8)	95.000 (73.000-120.000)
2002	1,5 milions (1,1-2,0 milions)	190.000 (140.000-320.000)	0,6 (0,4-0,7)	74.000 (58.000-96.000)
Carib				
2004	440.000 (270.000-780.000)	53.000 (27.000-140.000)	2,3 (1,5-4,1)	36.000 (24.000-61.000)
2002	420.000 (260.000-740.000)	52.000 (26.000-140.000)	2,3 (1,4-4,0)	33000 (22.000-57.000)

Europa oriental i Àsia central				
2004	1,4 milions (920.000-2,1 milions)	210.000 (110.000-480.000)	0,8 (0,5-1,2)	60.000 (39.000-87.000)
2002	1,0 milions (670.000-1,5 milions)	190.000 (94.000-440.000)	0,6 (0,4-0,8)	40.000 (27.000-58.000)
Europa occidental i central				
2004	610.000 (480.000-760.000)	21.000 (14.000-38.000)	0,3 (0,2-0,3)	6.500 (< 8.500)
2002	600.000 (470.000-750.000)	18.000 (13.000-35.000)	0,3 (0,2-0,3)	6.000 (< 8.000)
Amèrica del Nord				
2004	1,0 milions (540.000-1,6 milions)	44.000 (16.000-120.000)	0,6 (0,3-1,0)	16000 (8.400-25.000)
2002	970.000 (500.000-1,6 milions)	44000 (16.000-120.000)	0,6 (0,3-1,0)	16.000 (8.400-25.000)
TOTAL				
2004	39,4 milions (35,9-44,3 milions)	4,9 milions (4,3-6,4 milions)	1,1 (1,0-1,3)	3,1 milions (2,8-3,5 milions)
2002	36,6milions (33,3-41,1milions)	4,5 milions (3,9-6,2 milions)	1,1 (1,0-1,2)	2,7 milions (2,5-3,1milions)

Taula 1

Com podem veure en la taula anterior, l'any 2004 es calcula que hi va haver entre 4,3 i 6,4 milions de noves infeccions. Tot i que la major part és produeixen a l'Àfrica subsahariana amb un total de 2,7-3,8 milions, hem de tenir en compte que en el nostre entorn també en tenim entre 14.000 i 38.000 detectades a l'oest d'Europa.

Amb aquestes dades podem observar que l'epidèmia del VIH no remet, sinó tot el contrari, cada any augmenta el nombre de persones afectades de SIDA amb uns índexs de mortalitat que oscil·len entre 2,5 i 3,1 milions de morts en aquest darrer 2004.

1.1.1. LA DONA I LA SIDA

L'epidèmia de la SIDA està afectant un nombre cada cop major de dones i nenes. En tot el món, una mica menys de la meitat de totes les persones que viuen amb el VIH són dones. Les dones i les nenes constitueixen quasi el 57% de totes les persones infectades pel VIH a l'Àfrica subsahariana, on un important 76% dels joves (de 15 a 24 anys d'edat) que viuen amb el VIH són noies. A la major part de les altres regions, les dones i les nenes representen una proporció creixent de les persones infectades, en comparació de les xifres corresponents a cinc anys abans.

La major part de las dones de tot el món s'infecten pel VIH com a conseqüència del comportament d'alt risc de la seva parella, sobre qui tenen poc o cap control. En un estudi a Zàmbia, per exemple, només l'11% de les dones creia que tenia dret a demanar al seu marit que utilitzés un preservatiu, tot i que estigués demostrat que era infidel i infectat pel VIH. A més, el risc de contraure la infecció durant el coit vaginal no protegit és major per a les dones que per als homes, i és major per a les dones joves, perquè el revestiment del coll uterí no està totalment desenvolupat. Les investigacions han posat de manifest una forta associació entre violència per una parella íntima i major probabilitat d'infecció pel VIH. [1]

En alguns països, especialment a Àsia i Europa oriental, una proporció significativa de les persones dedicades a la prostitució també s'injecta drogues. La majoria dels clients masculins de professionals del sexe tenen altres parelles sexuals, incloses dones i amigues estables. En totes las regions, un percentatge considerable dels homes que tenen relacions sexuals amb homes també les té amb altres dones. Cap part de la pandèmia de SIDA està aïllada de les altres.

1.1.2. INCIDÈNCIA DE LA SIDA EN ZONES D'INFLUÈNCIA AL NOSTRE ENTORN

A Europa hi ha diferents zones on el nombre d'infeccions per VIH és més alt. La incidència més greu i fortament introduïda és la d'Ucraïna, que pateix actualment una nova onada d'infeccions, mentre que la Federació de Rússia presenta la prevalença més gran de tot Europa. Però el VIH es distribueix de manera desigual a Rússia; així, aproximadament el 60% de totes les infeccions pel VIH comunicades fins ara es localitza en tan sols 10 de les seves 89 regions. En aquest immens país hi ha un marge considerable per a una posterior expansió de l'epidèmia, així com oportunitats magnífiques per prevenir aquesta evolució. Moltes repúbliques d'Àsia central i el

Caucas s'han endinsat en les etapes inicials de l'epidèmia, mentre que a l'Europa sud-oriental el VIH ha aconseguit una lleugera presència entre patrons de comportament que afavoreixen una propagació significativa del virus. Més del 80% de las infeccions comunicades s'han detectat en persones menors de 30 anys

Més de 1,7 milions (1,3-2,2 milions) de persones estan infectades pel VIH a l'Amèrica Llatina. El 2004, aproximadament 95.000 (73.000-120.000) persones varen morir a causa de la SIDA i unes 240.000 (170.000-430.000) varen contraure la infecció. Entre els joves de 15 i 24 anys, s'estima que el 0,5% (0,4-0,9%) de les dones i el 0,8% (0,6-1,3%) dels homes vivien amb el VIH a finals de 2004.

Una altra zona d'on Catalunya té una alta immigració és el Marroc, on s'estima que 15.000 (5.000-30.000) persones vivien amb el VIH al final de 2003.

Las relacions sexuals entre homes i, en menor grau, el consum de drogues intravenoses segueixen sent factors prominents en les epidèmies d'aquests països. Però el patró de transmissió del VIH està canviant. L'epidèmia està afectant nous segments de la població, amb una proporció creixent de persones infectades a través del coit heterosexual no protegit. [2].

1.1.3. LA SIDA A ESPANYA

Fins a l'aparició dels tractaments antiretrovirals d'alta eficàcia, la SIDA tenia una mortalitat molt elevada, i, a més, incidia en grups de població jove, fet que li donava una major importància demogràfica social. Les dades de mortalitat pel VIH i SIDA són un bon indicador per avaluar no solament l'impacte poblacional dels tractaments, sinó també el bon funcionament de les intervencions en la lluita contra l'epidèmia, i per això s'utilitza l'estadística de mortalitat que elabora l'Institut Nacional d'Estadística. Entre 1981 i 2001 es varen produir 42.149 morts per VIH/SIDA a Espanya (81,4% d'homes i 18,6% de dones). Fins al 1995 les morts varen pujar de manera continuada fins a arribar a 5.857; a partir d'aleshores va canviar la tendència per caure fins un 68% el 1998 i és des de 1999 que es manté estable amb descensos lleus. Aquesta tendència s'observa en homes i dones, tot i que entre les dones les morts han anat pujant lleugerament a l'últim període.

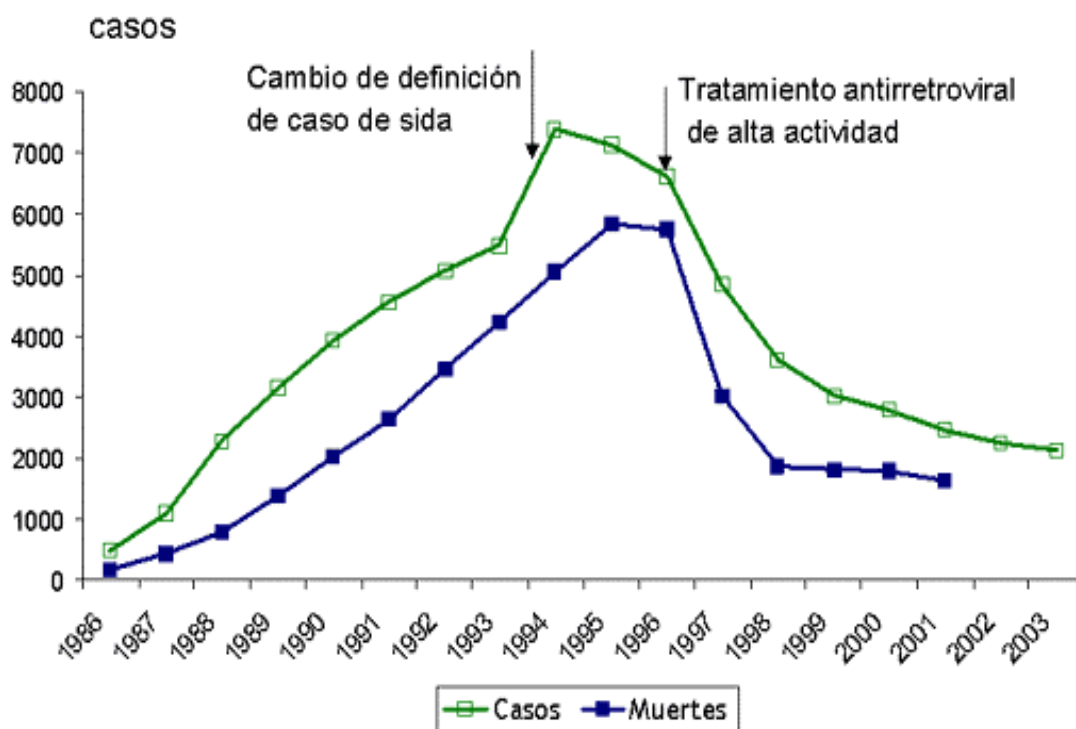
1.1.3.1. SITUACIÓ DE L'EPIDÈMIA DE VIH/SIDA EN DONES

S'estima que a Espanya viuen entre 120 i 140.000 persones infectades pel VIH, al voltant de 3 de cada 1.000 habitants estan infectats. El grau d'afectació per l'epidèmia és major en homes que en dones. Un estudi de seroprevalença al VIH en població de 20 a 39 anys realitzat fa 10 anys va trobar una prevalença de 8,3 i de 2,7 por 1.000 en homes i en dones, respectivament. [3].

1.1.3.2. INCIDÈNCIA DE LA SIDA

El tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) ha tingut un gran impacte en la qualitat de vida i la supervivència de las persones infectades, i ha aconseguit descensos molt importants en la incidència de la SIDA i en la mortalitat associada al VIH. Entre 1996 i 2003 els casos de SIDA han registrat descensos majors del 65%, amb la major caiguda entre 1996-1999 per als dos sexes (-54%) i una tendència a l'estabilització en els últims 4 anys 2000-2003. El descens global ha estat del 20%, major en dones (-29%) que en homes (-18%), i la raó H/D en els casos de SIDA s'ha mantingut per sobre de 3 al llarg de tota l'epidèmia [4].

Figura 1. Incidencia de los casos de sida y las muertes anuales en España de 1986 a 2003.



1.1.4. LA SIDA A CATALUNYA

En els últims 4 anys des de l'1-1-01 fins al 25-6-04 s'han declarat a Catalunya 1.800 nous diagnòstics d'infecció pel VIH en residents a Catalunya. D'aquests, 1.379 són homes (76%) i 421 són dones (23,4%).

El nombre total de defuncions a Catalunya en aquest període és de 73, que representa el 4,1% d'aquests 1.800. En la taula següent podem observar que la tendència és a disminuir les noves infeccions i que la relació home-dona es manté relativament estable.

Any	Semestre	Homes	%	Dones	%	Total
2001		483	77,2	143	22,8	626
	Gener-juny	240		79		319
	Juliol-desembre	243		64		307
2002		484	74,8	163	25,2	647
	Gener-juny	263		89		352
	Juliol-desembre	221		74		295
2003		379	78,0	107	22,0	486
	Gener-juny	224		65		289
	Juliol-desembre	155		42		197
2004		33	80,5	8	19,5	41
	Gener-juny	33		8		41
Total		1.379		421		1.800

Taula 2: Noves infeccions a Catalunya.

En la taula següent podem observar que les vies de transmissió més importants actualment són l'heterosexual seguida de l'homosexual i bisexual, i en tercer lloc quedaria la via de la utilització de drogues per via parenteral. Aquesta dada ens posa de manifest com la via heterosexual que anteriorment era una les vies de menor transmissió del VIH actualment se situa al davant de les situacions de risc.

Grup de transmissió	Homes	%	Dones	%	Total	%
Heterosexual	522	37,8	325	77,2	847	47,1
Homosexual o bisexual	484	35,1	0	0	484	27
Heterosexual i UDVP	271	19,6	75	17,8	346	19,2
Homosexual o bisexual i UDVP	6	0,4	0	0	6	0,3
Productes sanguinis	1	0,1	0	0	1	0,1
Altres	2	0,2	0	0	2	0,1
Risc no qualificat	93	6,7	21	4,9	114	6,3
Total	1.379		421		1.800	

Taula 3: Vies de transmissió del VIH a Catalunya.

D'altra banda, com podem veure en la taula següent, la zona d'edat on trobem el major percentatge d'infeccions és aquella que va dels 20 als 49 anys i per tant homes i dones en edat reproductiva.

Grup d'edat	Homes	%	Dones	%	Total	%
13-19	13	0,9	6	1,4	19	1,5
20-49	1123	81,4	371	88,1	1494	83
50-79	243	17,6	44	10,5	287	15,5

Taula 4: Incidència de noves infeccions per grup d'edat.

Per tant la informació que podem treure de les dades estadístiques anteriors és que en el nostre entorn la tendència actual és la disminució de la incidència de nous casos, però amb el risc que la immigració de països on l'epidèmia té una alta prevalença ens porti noves fonts de contagi. Tot i així, gràcies als tractaments antiretrovirals la mortalitat disminueix i per tant es torna una malaltia crònica. Per tot això, en una infecció que afecta una població en edat reproductiva i on la via de transmissió més important és l'heterosexual, la utilització de tècniques de reproducció assistida en les parelles en què un dels dos o els dos components està afectat per la infecció s'ha tornat de fonamental importància com a mesura de prevenció [5].

1.2. RETROVIRUS HUMANS

L'any 1970, de manera independent, els grups de H. Temin i D. Baltimore varen purificar i caracteritzar una activitat enzimàtica capaç de convertir àcid ribonucleic (RNA) en àcid desoxiribonucleic (DNA). Aquest enzim es va anomenar *retrotranscriptasa* (RT) o *transcriptasa inversa*, i els virus RNA associats a tumors a partir dels quals es va aïllar es van anomenar *retrovirus* [6].

1.2.1. ESTRUCTURA I CICLE DE REPLICACIÓ

La família Retroviridae engloba un gran nombre de virus diferents, però malgrat la diversitat de virus, d'espècies hoste i de les interaccions dels virus amb elles, tots els virus són similars en l'organització genòmica, estructura del virió i estratègia de replicació.

El genoma està constituït per dues molècules, generalment idèntiques, de RNA de cadena senzilla; a més, tots els genomes de retrovirus presenten, almenys, tres gens anomenats *gag*, *pol* i *env*. La zona més externa del virió és l'embolcall, que consisteix en una membrana lipídica derivada de la cèl·lula hoste. En la seva superfície trobem proteïnes que són productes del gen *env*. A sota la membrana lipídica es troba una proteïna anomenada *matriu* i codificada pel gen *gag*. La càpsida és una estructura esfèrica o cònica constituïda per proteïnes estructurals derivades també de l'expressió del gen *gag*. En el seu interior trobem proteïnes virals amb activitats enzimàtiques essencials pel cicle replicatiu del virus, com són la proteasa, la RT i la integrasa, que solen estar codificades pel gen *pol*. Per tant, el genoma del VIH presenta els tres gens *gag*, *env* i *pol*, a més, gens accessoris que codifiquen per proteïnes reguladores, per la qual cosa s'anomena un *retrovirus complex*.

La manera d'actuar d'aquests virus és sobre la base del seu cicle replicatiu, que es divideix en dues fases:

La primera inclou l'entrada de la càpsida a l'interior de la cèl·lula, la còpia de RNA de cadena senzilla en DNA de cadena doble i la integració d'aquest en el genoma de la cèl·lula hoste.

La segona fase inclou la síntesi i el processament dels genomes virals, dels RNA missatgers i de les proteïnes virals, i s'utilitza per a això la maquinària de síntesi i processament cel·lular ajudat de vegades per proteïnes virals específiques. Posteriorment es produeix la unió i sortida del virió immadur per gemmació i finalment els precursors es processen per generar el virió madur [6].

1.2.2. FISIOPATOLOGIA DE LA SIDA

La síndrome de la immunodeficiència adquirida o SIDA representa l'expressió clínica final de la infecció pel VIH. La destrucció del sistema immunitari constitueix la característica més important de la malaltia, però, a més, el virus produeix manifestacions neurològiques i tumorals.

La diversitat de manifestacions clíniques és deguda al doble tropisme del VIH, macrofàgic i limfocitari.

1.2.2.1. CINÈTICA DE RESPOSTA IMMUNITÀRIA EN ELS DIFERENTS ESTADIS DE LA INFECCIÓ

1.2.2.1.1. Primoinfecció

Després del contacte amb el VIH, es produeix un període finestra de 4-12 setmanes, que correspon a la fase de primoinfecció i durant el qual no és possible detectar la presència dels anticossos específics enfront del VIH tot i que hi ha índexs de virèmia molt elevats.

Els dos braços de la immunitat —humoral i cel·lular— són importants en el control de la replicació viral després de la primoinfecció. Aquest control és el resultat de l'equilibri entre dos factors: la virulència de les soques infectants i la intensitat de la resposta antiviral generada per l'hoste. La resultant d'aquests dos factors es reflecteix en la càrrega viral basal del pacient després de la primoinfecció, que representa una dada d'enorme valor pronòstic en l'evolució de la infecció, ja que indica l'equilibri assolit en un subjecte determinat entre el virus i el seu sistema immunitari.

De totes maneres, aquesta resposta antiviral és incapaç d'eliminar el virus que ja s'ha acantonat en les primeres hores de la infecció en l'organisme i es limita a contenir la replicació viral. S'estableix així una infecció crònica persistent en el subjecte.

1.2.2.1.2. Fase crònica de la infecció

En la fase crònica de la infecció, es mantenen durant anys respostes cel·lulars i humorals intenses enfront del VIH. Però els mecanismes d'immunosupressió i de destrucció dels limfòcits CD4 pel VIH es produeix de manera persistent, i en un temps mitjà portarà a una incapacitat progressiva del sistema immunitari per contenir la replicació viral. A tot això s'unirà la nova aparició de variants més agressives que augmentaran la destrucció immunològica i desplaçaran l'equilibri entre virus i hoste a una situació de replicació viral accelerada i de profunda immunosupressió.

1.2.2.1.3. Estadi avançat de la malaltia

Els estadiatges finals de la malaltia es caracteritzen clínicament per l'aparició d'infeccions oportunistes, des del punt de vista immunològic per la caiguda del nombre de limfòcits CD4 i virològicament per l'elevació de la càrrega viral.

1.2.2.1.4. Mecanismes d'escapament viral

En el cas dels lentivirus, aquests mecanismes són principalment la possibilitat d'entrar en una fase de latència en els reservoris infectats i la capacitat de generar una gran variabilitat de proteïnes estructurals dels virus. L'alta taxa d'error de la transcriptasa inversa en el procés de retrotranscripció comporta una variabilitat genètica del VIH i produeix, d'una banda, una gran proporció de virus defectius, i de l'altra, es genera una alta diversitat en les proteïnes del virus que li permeten escapar al control de la resposta immunitària específica.

A la variabilitat deguda a l'alta taxa d'error de la transcriptasa inversa, s'hi afegixen altres mecanismes com ara la recombinació genètica que origina nous subtipus i virus «mosaic».

1.2.2.1.5. Emmascarant epítops de neutralització

L'estructura de l'embolcall viral en la seva forma nativa oculta els dominis d'interacció amb els coreceptors vírics que únicament són exposats quan es produeix la unió a CD4.

1.2.2.1.6. Rapidesa en l'establiment de la infecció

L'establiment de la infecció pel VIH després de la seva inoculació a l'organisme per via sexual és un procés molt ràpid. En unes hores es produeix la infecció de les cèl·lules limfoides de la submucosa vaginal i rectal, i en 7 dies la infecció s'ha propagat a ganglis limfàtics sistèmics on arriba a un índex de càrrega vírica i provírica similar al de la infecció crònica.

1.2.2.1.7. Latència i reactivació

Com tot lentivirus, el VIH és capaç d'infectar en forma latent les seves cèl·lules diana. Una cèl·lula latentment infectada escapa de manera absoluta a la vigilància immunològica perquè no s'expressen productes vírics en la membrana d'aquesta cèl·lula [7].

La reactivació del VIH a partir del seu estat de latència és un procés ràpid i massiu, per la qual cosa la generació de nous virions es produeix abans que la cèl·lula sigui destruïda pel sistema immunitari.

1.2.2.1.8. Infecció de reservoris

S'ha demostrat que el VIH infecta en viu cèl·lules d'estirp mononuclear-fagocítica com ara micròglia cerebral, cèl·lules de Langerhans i cèl·lules dendrítiques de localització submucosa [8].

1.3. DIAGNÒSTIC I CÀRREGA VIRAL

El diagnòstic del VIH solament pot establir-se de manera definitiva per mètodes de laboratori, ja que les manifestacions clíniques en els estadiatges de la infecció tot i que són successives no són específiques en cap cas. Aquestes tècniques de laboratori es classifiquen en 2 tipus: directes i indirectes.

Els mètodes directes permeten detectar el mateix virus o algun dels seus components, com ara proteïnes i àcid nucleic. Els indirectes reconeixen els anticossos específics produïts pel sistema immunitari com a resposta a la presència del virus.

El mètode més utilitzat com a prova de cribratge és l'enzimoinmunoanàlisi (EIA) [9].

El Western blot és el mètode més utilitzat per a la confirmació dels resultats obtinguts amb les proves de cribratge.

Finalment, tenim la determinació de la càrrega viral plasmàtica (CVP). Els avenços en biologia molecular han permès desenvolupar tècniques que són capaces de quantificar l'índex de virus present en plasma, en sèrum o, fins i tot, en teixit. Totes aquestes diferents tècniques de quantificació de la càrrega viral estan fonamentades en una de les propietats del RNA i el DNA que és la complementarietat de seqüència. Això proporciona, d'una banda, una alta especificitat de la prova, però, de l'altra, pot suposar un problema quan s'examinen virus d'alta variabilitat genètica com és el cas dels retrovirus.

En relació amb la utilització clínica de la càrrega viral, és molt important perquè actualment les recomanacions per iniciar tractament antiretroviral així com l'avaluació i seguiment dels individus infectats pel VIH es basen en l'examen conjunt de la virèmia basal i el recompte de limfòcits CD4 [6].

1.4. MECANISMES DE TRANSMISSIÓ

Les formes de transmissió del VIH poden estar totes relacionades, això fa que qui no coneix aquestes vies i la forma de prevenció no es pot excloure de la possibilitat d'exposar-s'hi.

La transmissió heterosexual del VIH és una forma de transmissió que ha anat augmentant de manera progressiva en els últims anys. Aquesta és més freqüent d'home a dona que a l'inrevés [10].

Hi ha casos de transmissió del VIH a partir d'un o diversos coits aïllats amb una persona infectada, tot i que les probabilitats de transmissió s'estima que són d'una entre 500 a 1.000 relacions sexuals no protegides.

La informació suggereix que el coit anal, la relació durant la menstruació i la presència d'úlceres genitals faciliten la transmissió del VIH en la relació heterosexual.

Algunes circumstàncies, com són un estadi més avançat de la malaltia en el moment de la relació sexual, així com un major nombre de relacions sexuals amb ella, s'associen a una major transmissió.

En relació amb la via de transmissió per la utilització de drogues per via parenteral, s'ha de dir que la majoria d'addictes a drogues per via parenteral (ADVP) adquireixen la infecció en el primer any de l'addicció.

La transmissió succeeix per intercanviar material utilitzat en la venipunció en individus infectats, tot i que també pot succeir a través de relacions heterosexuals.

Els homosexuals i bisexuals són amb gran diferència el grup de major risc d'infecció. El motiu és doble, la major promiscuïtat i la pràctica del coit anal. Aquest col·lectiu és el que més s'ha beneficiat de les campanyes de prevenció de la infecció i, per tant, ha aconseguit reduir les seroconversions en els últims anys [11].

Pel que fa a la SIDA pediàtrica, s'estima que entre un 12 i un 20% dels nadons de mares VIH positives adquireixen la infecció, i que aproximadament un 70% dels casos de SIDA pediàtrica corresponen a mares ADVP [12].

Però actualment es disposen de diverses estratègies que minimitzen considerablement el risc d'infecció per al nadó tal com parlarem més endavant.

Referent al risc de transmissió d'infecció en el personal sanitari, els treballadors presenten un especial risc d'exposició a sang o altres líquids biològics de pacients infectats pel VIH. Les punxades de les xeringues contaminades, els talls amb material quirúrgic o l'exposició accidental de la pell o les mucoses al material contaminat és més freqüent en metges i infermeres que atenen directament aquests pacients i en cirurgians o personal de laboratori que manipula mostres infectades.

Per això, per als sanitaris l'aplicació de mesures de precaució universals és el procediment més idoni, i la freqüència de seroconversions en aquests casos sembla que és molt reduïda, probablement perquè la quantitat d'inòcul víric és mínima.

La prevenció de la transmissió del VIH en altres situacions, els estudis de prevalença de la infecció VIH en familiars o altres membres relacionats habitualment amb individus seropositius i els seus objectes ens diuen que el virus no es transmet per altres vies que les descrites anteriorment.

1.5. CLASSIFICACIÓ DE LA INFECCIÓ PER VIH EN ADOLESCENTS I ADULTS (CDC 1993)

<u>Categories segons</u> <u>xifres CD4</u>	A	<u>Categories clíniques</u>	
		B	C
> 500 cèl/ml	A1	B1	C1
200-499 cèl/ml	A2	B2	C2
< 199 cèl/ml	A3	B3	C3

Categoria clínica A: Infecció primària i pacients asimptomàtics amb limfadenopaties generalitzades persistents o sense.

Categoria clínica B: Pacients que presenten o han presentat símptomes deguts a malalties que no pertanyent a la categoria C, però relacionades amb la infecció per VIH o que el tractament i la cura poden complicar-se a causa de la presència de la infecció per VIH (Llista I)

Categoria clínica C: Pacients que presenten o han presentat alguna de les complicacions ja incloses en la definició de SIDA de 1987, més unes altres tres noves recentment acceptades* (Llista II).

Els pacients inclosos en les categories C1, C2, C3, A3 i B3 es consideren afectats de SIDA (EUA), tot i que a Europa A3 i B3 no s'hi consideren.

Llista I (categoria clínica B)

1. Angiomatosi bacil·lar
2. Muguet (candidiasi oral)
3. Candidiasi vulvar vaginal persistent, freqüent o que respon incorrectament al tractament
4. CIN I, II, III
5. Febre (> 38,5 °C) o diarrea de més d'1 mes.
6. Leucoplàsia oral vellosa
7. Herpes zòster (dos episodis o un que afecta més d'un dermatoma)
8. Púrpura trombocitopènica idiopàtica
9. Listeriosi
10. Malaltia inflamatòria pelviana, sobretot si es complica amb abscess a trompa o a ovari.
11. Neuropatia perifèrica

Llista II (categoria clínica C)

1. Candidiasi traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasi esofàgica
3. Carcinoma invasiu de cèrvix*
4. Coccidioïdomicosi disseminada
5. Criptococcosi extrapulmonar
6. Criptosporidiasi amb diarrea de més d'1 mes
7. Infecció per CMV en un òrgan diferent del fetge, melsa o ganglis limfàtics en un pacient d'edat superior a 1 mes
8. Retinitis per CMV
9. Encefalopatia per VIH
10. Infecció per virus de l'herpes simple que ocasioni una úlcera mucocutània de més d'1 mes d'evolució, o bronquitis, pneumonitis o esofagitis de qualsevol durada que afecti pacients d'edat superior a 1 mes

-
11. Histoplasmosi disseminada
 12. Isosporidiosi crònica (més d'1 mes)
 13. Sarcoma de Kaposi
 14. Limfoma de Burkitt o equivalent
 15. Limfoma immunoblàstic o equivalent
 16. Limfoma cerebral primari
 17. Infecció per *M. avium-intracellulare* o *M. Kansaii* disseminada o extrapulmonar
 18. Tuberculosi pulmonar*
 19. Tuberculosi extrapulmonar o disseminada
 20. Infecció per altres micobacteris, disseminada o extrapulmonar
 21. Pneumònia per *P. carinii*
 22. Pneumònia recurrent*
 23. Leucoencefalopatia multifocal progressiva
 24. Sèpsies recurrents per espècies de salmonel·la diferents de *S. tify*
 25. Toxoplasmosi cerebral en un pacient de més d'1 mes d'edat
 26. *Wasting syndrome*

1.6. TRACTAMENTS ANTIRETROVIRALS (TAR)

A continuació tenim una llista dels fàrmacs antiretrovirals utilitzats:

Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (ITIAN-NRTI):

- 3TC - Lamivudina
- ddC - Zalcitabina
- ZDV- Zidovudina
- ddI - Didanosina
- d4T - Stavudina
- ABC- Abacavir
- FTC - Emtricitabina
- TDF - Tenofovir DF

Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINN-NNRTI):

NVP - Nevirapina

DLV - Delavirdina

EFV - Efavirenz

Inhibidors de la proteasa (IP-PI):

IDV - Indinavir

SQV - Saquinavir

RTV - Ritonavir

NFV - Nelfinavir

APV - Amprenavir

FPV - Fosamprenavir

LPV - Lopinavir

ATV - Atazanavir

Inhibidors de la fusió:

T-20 - Enfuvirtida

1.6.1. PARÀMETRES PER GUIAR EL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL (TAR)

En la primera visita a tots els pacients s'ha de valorar l'existència de símptomes o signes indicatius d'immunosupressió. La presència de malalties relacionades amb la infecció pel VIH ajuda a prendre la decisió d'iniciar el TAR. L'evolució clínica es controla en les visites successives, ja que podria constituir un motiu de canvi de tractament. Tot i que la major part de vegades el fracàs clínic acostuma a estar precedit per dades evidents de fracàs virològic i immunològic.

1.6.2. LIMFÒCITS CD4

La xifra de limfòcits CD4 s'ha convertit en el criteri més important per a l'inici del TAR. La xifra de limfòcits CD4 és un factor pronòstic de progressió clínica, mortalitat i benefici del TAR més important que la càrrega viral plasmàtica. Per aquest motiu s'ha de mesurar la xifra de limfòcits

CD4 a la primera visita per adoptar decisions respecte a l'inici del TAR. El fracàs immunològic acostuma a anar precedit de fracàs virològic, i els canvis de TAR acostumen a estar condicionats pels valors de CVP.

1.6.3. CÀRREGA VIRAL PLASMÀTICA DEL VIH

La CVP és el principal paràmetre per avaluar l'eficàcia del TAR, per definir el seu fracàs i, per tant, per prendre decisions de canvi de tractament. Actualment s'admet que la CVP és un criteri secundari per a l'inici del TAR, complementari a la xifra de limfòcits CD4. Per al control i seguiment de l'eficàcia del TAR, s'ha d'utilitzar, sempre que sigui possible, una tècnica ultrasensible de determinació de CVP. S'ha d'utilitzar de manera habitual la mateixa tècnica. Es recomana confirmar sempre la CVP amb una segona determinació abans de prendre decisions terapèutiques.

1.6.4. ÍNDEXS PLASMÀTICS DE FÀRMACS

Encara no hi ha dades que fonamentin la utilització sistemàtica a la pràctica clínica del control i seguiment dels índexs plasmàtics d'ITINN o d'IP en pacients amb TAR d'inici o de rescat. Però es podria considerar la seva utilització en algunes situacions concretes per tal d'evitar toxicitat relacionada amb altes dosis de fàrmacs (indinavir, ritonavir) o, fonamentalment, per detectar interaccions negatives i difícilment previsibles entre alguns fàrmacs (IP i ITINN), fonamentalment en tractaments de rescat.

1.6.5. RESISTÈNCIA DEL VIH A FÀRMACS ANTIRETROVIRALS

En les dones embarassades hi ha una clara relació entre l'índex de CVP i el risc de transmissió vertical. A més s'ha observat que les dones embarassades amb soques de VIH resistents a la zidovudina tenen cinc cops més risc de transmissió vertical del VIH i aquest factor és independent de la CVP.

Per tant, l'estudi de resistències té utilitat per al maneig terapèutic òptim dels pacients i també té un benefici per a la comunitat, en termes de salut pública, ja que incideix directament en una

millor utilització del TAR i així probablement disminueix l'aparició de resistències potencialment transmissibles.

Actualment, es considera indicada la incorporació selectiva de les tècniques genotípiques de detecció de resistències en la pràctica assistencial, d'acord amb les recomanacions prèvies del GESIDA i del PNS.

1.6.6. TRACTAMENTS ANTIRETROVIRALS PER A LA INFECCIÓ AGUDA PEL VIH

Actualment, es considera que no hi ha suficients evidències científiques a la bibliografia per recomanar en la pràctica clínica el TAR als pacients amb una infecció aguda pel VIH. Per tant, no es recomana iniciar el TAR si no hi ha manifestacions clíniques greus o una duració perllongada dels símptomes. En els pacients no tractats es recomana reavaluar els criteris del TAR a partir dels 6 mesos, quan la infecció és crònica. En el cas que un pacient inici el TAR, es recomanen les mateixes pautes de TAR que en la infecció crònica pel VIH. De tota manera, cal realitzar prèviament un test de resistència davant la possibilitat de transmissió de soques resistents.

1.6.7. TRACTAMENTS ANTIRETROVIRALS PER A LA INFECCIÓ CRÒNICA PEL VIH

La decisió d'inici d'un TAR s'ha de fonamentar en tres elements: la simptomatologia, el recompte de limfòcits CD4 i la CVP.

En els pacients amb una infecció pel VIH simptomàtica (situacions B i C de la classificació de CDC), es recomana iniciar el TAR en tots els casos. Si el pacient té una infecció oportunista aguda, el TAR es pot diferir unes setmanes si les circumstàncies clíniques ho aconsellen.

En els pacients amb una infecció per VIH asimptomàtica, l'inici del TAR es basarà en la xifra de limfòcits CD4 i en la CVP:

- En pacients amb limfòcits CD4 < 200 cèl/ml es recomana iniciar el TAR.
- En els pacients amb limfòcits CD4 entre 200 i 350 cèl/ml, es recomana l'inici del TAR la major part de les vegades. No obstant això, es podria diferir en aquells pacients amb recomptes de limfòcits CD4 que es mantinguin de manera estable en una xifra pròxima a 350 cèl/ml i amb CVP baixa (aproximadament < 20.000 còpies/ml).
- En els pacients amb limfòcits CD4 > 350 cèl/ml, es pot diferir l'inici del TAR.

Començar aquest tractament sempre estarà subjecte a una valoració individual tenint en compte les consideracions prèvies. Abans de prendre aquesta decisió, almenys s'han d'efectuar dues determinacions de limfòcits CD4 i de CVP per confirmar els resultats. A més, cal preparar el pacient per a l'inici del tractament, discutint amb ell les diferents opcions, intentant adaptar l'esquema terapèutic al seu estil de vida i valorant el risc de baixa adherència.

Com a teràpia d'inici, es poden utilitzar dos ITIAN + un IP o dos ITIAN + un ITINN. La combinació de tres ITIAN és una alternativa si no es poden utilitzar les pautes prèvies.

Les combinacions d'ITIAN d'elecció per formar part de règims triples d'inici són:

- AZT + 3TC
- ABC + 3TC
- TDF + 3TC
- ddl + FTC

L'elecció de cada una d'aquestes combinacions dependrà del tercer fàrmac escollit i del perfil de seguretat. Altres alternatives són:

- ddl + 3TC
- d4T + 3TC
- AZT + ddl

Un règim amb AZT + 3TC + ABC s'hauria d'utilitzar solament davant la impossibilitat d'una pauta amb ITINN o IP com a teràpia inicial.

Pel que respecta als ITINN, es considera que tant efavirenz com nevirapina poden ser una bona opció en el TAR d'inici. En l'elecció d'un fàrmac o un altre, cal tenir en compte els riscos associats a les toxicitats específiques.

També es recomana com a IP de primera elecció el lopinavir/ritonavir. Com a alternativa es poden utilitzar atazanavir, potenciat o no amb ritonavir; saquinavir potenciada amb ritonavir, nelfinavir, fosamprenavir potenciat o no amb ritonavir, i indinavir preferentment potenciat amb ritonavir.

1.6.8. RECOMANACIONS GENERALS DE CANVI DE TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL

El canvi terapèutic el dicten els efectes adversos o la intolerància. Si la CVP és indetectable, pot realitzar-se la substitució selectiva del fàrmac implicat; però, quan afrontem una situació ben

definida de fracàs terapèutic, és important fer una valoració clínica del pacient amb l'objecte de conèixer les causes que motiven el fracàs per tal de poder dissenyar el tractament següent amb més garantia d'èxit. És molt important la valoració de l'adherència, i en cas que sigui insuficient, s'han d'identificar les causes per intentar corregir-les abans de plantejar noves estratègies terapèutiques. Cal investigar possibles interaccions medicamentàries que puguin justificar concentracions insuficients d'algun dels fàrmacs i, també, considerar altres causes d'elevació de la CVP com són les infeccions intercurrents o les vacunacions. En general, cal realitzar un estudi de resistències, perquè els seus resultats poden ajudar a la identificació dels fàrmacs a fi de confeccionar un nou règim terapèutic amb les millors garanties d'èxit. S'haurà de tenir en compte els resultats d'estudis de resistències previs, si n'hi ha, i comptar amb una història farmacològica completa que ens pugui informar de possibles resistències afavorides per teràpies prèvies i no detectades per les proves *in vitro*. Finalment, cal recordar que els fàrmacs antiretrovirals són limitats en nombre i en mecanisme d'acció, per la qual cosa cada canvi pot comprometre les opcions posteriors. Per aquesta raó, tots els canvis s'han de portar a terme de manera molt sospesada i per persones que tinguin experiència en el maneig del TAR i en la interpretació de les proves de resistències.

1.7. EFECTES SECUNDARIS DELS TRACTAMENTS ANTIRETROVIRALS

En la taula següent es descriuen els efectes secundaris dels fàrmacs antiretrovirals, que poden presentar-se de manera aguda o en un període de temps mitjà o llarg.

Toxicitat de cada família de fàrmacs antiretrovirals

Família	Toxicitat (prevalença)	Simptomatologia
ITIAN	Toxicitat mitocondrial (20-40%)	Neuropatia perifèrica Miopatia Miocardiopatia Pancreatitis Hepatomegàlia Esteatosi hepàtica Hepatitis Acidosis làctica

		Mielotoxicitat
		Alteració tubular proximal renal
		Lipoatròfia
ITINN	Hipersensibilitat (15-30%)	Exantema
		Afectació multiorgànica
		Febre
IP	Hiperlipèmia (25-50%)	Hipertrigliceridèmia
		Resistència a la insulina
		Hipercolesterolèmia
		<i>Diabetis mellitus</i>
		Lipoacumulació intraabdominal
Inhibidors de la fusió	Inflamació dèrmica local (60-70%)	Dolor
		Tumoració

Les manifestacions de toxicitat acostumen a manifestar-se de manera aïllada. La seva aparició es produeix generalment durant els primers 3 mesos de tractament, tot i que algunes manifestacions de toxicitat mitocondrial, com ara la neuropatia, la miopatia, l'acidosi làctica o la lipoatròfia, acostumen a aparèixer de manera tardana, després de mesos o fins i tot anys de tractament [13].

És important conèixer els efectes secundaris del TAR tant pel seu maneig com per les alteracions tan globals com de determinades parts de la cèl·lula, com pot ser la mitocondria. Desconeixem l'impacte que pot tenir sobre la mitocondria de l'òcit, ja que és la cèl·lula més gran del cos.

1.8. FERTILITAT EN L'HOME VIH POSITIU

Si una parella en què l'home VIH positiu, amb l'objectiu de tenir fills, té relacions sexuals sense protecció amb preservatiu, posa en gran perill d'infecció la seva parella. Hem de tenir en compte que hi ha parelles, a les quals anomenem *serodiscordants* (SDS), que tot i que estan informades

de les conductes de prevenció, presenten un 6,1% de seroconversions en la dona. Aquesta situació es dona més freqüentment en parelles que havien tingut coïts sense preservatiu prèviament i en què l'home tenia menys de 200 limfòcits CD4 [14]. S'ha de dir que els organismes internacionals recomanen la utilització del preservatiu com la millor mesura de prevenció per a la transmissió del VIH.

L'any 1992 Augusto E. Semprini [15] publica un article en què realitza inseminacions artificials amb rentats seminals d'home VIH i no hi va detectar cap seroconversió; a partir d'aquí hi ha 9 estudis [16-23] que analitzen específicament la utilitat del rentat seminal per a l'eliminació del virus i 4 estudis [24-27] que indiquen la no-transmissió del virus a la parella i al fill. Quasi tots els estudis s'han realitzat com a fase prèvia a la implantació de programes de reproducció humana assistida (RHA) amb rentat seminal per a parelles VIH-1 serodiscordants. Aquesta tècnica es comença a aplicar a Espanya l'any 1994 i ja l'any 2001 un total de 18 centres de RHA l'ofereixen [28]. El 31 de maig de 2002, la Comissió Assessora sobre tècniques de reproducció humana assistida a Catalunya publica un document amb la intenció d'establir una posició que ajudi a solucionar les demandes dels usuaris i que sigui compatible amb l'ètica i la bona pràctica dels professionals, i fins al moment no hi ha descrita cap seroconversió amb aquesta tècnica.

Pel que fa a la fertilitat de l'home VIH positiu, hi ha estudis que valoren la qualitat seminal i observen que els paràmetres del semen són significativament afectats per la presència d'infecció pel VIH i en particular en relació amb els índexs de CD4. No sembla que s'observi cap correlació entre la càrrega viral, els anys des del diagnòstic o la utilització d'antiretrovirals [29].

Altres estudis que han analitzat semen de donant abans i després de la seva seroconversió han detectat també alteracions en els paràmetres seminals [30].

Quan s'analitzen els paràmetres seminals en els homes infectats pel VIH en parelles que realitzaran tècniques de reproducció assistida, s'observen uns percentatges de motilitat ràpidament progressiva inferiors a la població control i amb un volum d'ejaculat inferior [31].

També s'ha discutit la possibilitat que el tractament antiretroviral pugui afectar el semen pel que fa a la mitocondria [32, 33].

No podem comprovar l'impacte real d'aquesta alteració en la capacitat fèrtil d'aquestes parelles, ja que se'ls recomana evitar les relacions sexuals sense preservatiu i solament intentar una gestació mitjançant inseminació artificial. Però quan s'observa els resultats de la inseminació artificial en aquestes parelles, veiem que obtenen una mitjana del 26,2% d'embarassos mitjançant IAC i un 37,2% d'embarassos mitjançant FIV per intent.

<i>Resultats de RHA i efectivitat del rentat de semen en parelles VIH-1 serodiscordants (parelles en què l'home està infectat pel VIH i la dona no)</i>					
IIU	Pacients	Cicles	Embarassos	Avortam.	Naixements
Marina, F., 2001	229	444	117	10	86
Gilling-Smith, C., 2000	19	40	12	3	1
Veiga, A. et al., 1999	64	155	32	3	19
Marina, S. et al., 1998	63	100	31	3	37
Semprini, A. E. et al., 1992	29	59	17	4	10
Subtotal	404	798	209	23	153
% embaràs			26,2%		
FIV-ICSI					
Ohl, J. et al., 2003	47	49	20	-	14
Peña, J. E. et al., 2003	61	113	35	9	39
Marina, F., 2001	44	61	30	7	11
Veiga, A. et al., 1999	11	16	4	0	4
Subtotal	163	239	89	16	71
% embaràs			37,2%		
Total	567	1.037	298	39	224

Taula 5 [28]

La taxa de fecunditat mensual observada en una parella jove de menys de 30 anys no supera el 30% i disminueix progressivament amb l'edat, i arriba a un 2 % mensual per sobre dels 38 anys [34]. Per això es pot considerar que els resultats de les parelles serodiscordants sotmeses a tècniques de reproducció assistida tenen uns resultats similars als observats a la població.

1.9. FERTILITAT EN LA DONA VIH POSITIVA

La fertilitat espontània de la dona VIH positiva encara no està ben establerta. Diferents estudis observen una disminució en el nombre d'embarassos en la dona infectada. En un treball realitzat a Austràlia, la taxa anual de fertilitat va ser del 30 per 10.000 en dones infectades per VIH

comparat amb el 63 per 10.000 en la població femenina d'aquesta zona amb edats compreses entre els 15 i els 44 anys. A més, va demostrar unes taxes de natalitat en dones infectades per VIH que eren la meitat que les de la població general [35]. En un estudi realitzat a França, la taxa de gestació va ser comparada abans i després del diagnòstic de VIH segons la seva zona geogràfica d'origen (subsahariana enfront d'europea) entre 533 dones infectades pel VIH i seguides entre 1988 i 1996. Entre les dones europees, la incidència de parts i avortaments va disminuir prop de dos i quatre cops, respectivament, després del diagnòstic de VIH. A l'inrevés, la incidència va augmentar en la dona d'origen africà amb menys de 2 fills [36].

El primer motiu d'aquesta disminució probablement és l'increment de la utilització del preservatiu tant per la utilització com a protecció enfront de la transmissió del VIH o com a contracepció seguint la decisió d'evitar l'embaràs. Més del 85% de les dones utilitzen preservatiu després del diagnòstic de la infecció. El segon motiu que s'ha trobat és que l'activitat sexual de la dona es redueix després del diagnòstic de la infecció per VIH i en associació amb el seu estat de progressió de la malaltia [37]. Per això en l'estudi realitzat a Austràlia només 3 dones de 110 van iniciar una gestació després del diagnòstic de la SIDA [35]. En tercer lloc, el nombre d'embarassos interromputs en aquests grup hauria de tenir un impacte en la taxa de fertilitat. En un estudi multicèntric als Estats Units, la taxa d'avortaments era del 27% [38] i en un estudi europeu era del 37% [39] comparat amb el 47% d'aquest estudi australià [35]. En un altre estudi realitzat als Estats Units, es va observar que en una població de dones infectades i no infectades amb possibilitats de gestació, la taxa d'embaràs va ser de 7,4% enfront del 15,2% respectivament. Aquests resultats es mantenen quan s'ajusta per edat i després de la introducció de TAR. Els predictors de concepció són: ser més jove, no casada, tenir un avortament previ, índexs més baixos de CVP i índexs més elevats de limfòcits CD4 [40]. Però aquesta disminució de la fertilitat es veu afectada pels canvis de conducta davant la gestació i enfront de la sexualitat després del diagnòstic del VIH. Per això es creu que aquests canvis es veuen menys afectats quan s'estudia la fertilitat en països subdesenvolupats, atès que hi ha menys accés tant a la contracepció com a interrupcions voluntàries.

En un treball realitzat a Uganda, en el qual es va estudiar la prevalença d'embaràs, la incidència de concepció i l'avortament, es va observar que la taxa de gestació va ser significativament més alta en les dones que no estaven infectades pel VIH. També la taxa de gestació va ser més elevada en les dones infectades sense signes de la malaltia, i pel que fa a avortaments espontanis va ser més elevat en dones infectades que en dones no infectades [41].

En un altre treball realitzat a Kisesa, una zona rural de Tanzània, on la prevalença del VIH als adults està al voltant del 6%, es va examinar l'associació entre la fertilitat i el VIH. L'estudi recull

dades entre 1994 i 1998. Es va observar una reducció del 29% en la fertilitat de la dona VIH infectada comparada amb la dona no infectada. La reducció de la fertilitat va ser més pronunciada durant estats terminals de la infecció, però no queda clara l'associació amb la durada de la infecció. La utilització de contracepció va ser més alta en la dona infectada. Però tant en les que utilitzen contracepció com en les que no, hi ha una substancial reducció de la fertilitat, que es manté després d'ajustar per edat [42].

Amb tot això podem pensar que hi ha una disminució real de la fertilitat en la dona VIH positiva, però no podem saber si és per alteracions en la conducta sexual d'aquestes dones.

1.10. GESTACIÓ EN LA DONA VIH POSITIVA

La gestació en la dona VIH té uns aspectes específics que cal tractar. Clàssicament, el més important ha estat la transmissió vertical o transmissió mare-fill. A mesura que aquest problema s'ha anat resolent, en els països desenvolupats han aparegut altres problemes com és l'ús de TAR i la seva potencial toxicitat, l'aparició de complicacions obstètriques com ara la preeclàmpsia i les limitacions en l'ús d'instrumentacions obstètriques i proves invasives.

La SIDA pediàtrica és una de les principals causes de mortalitat infantil en el món. Quan una dona infectada pel VIH expressa el seu desig gestacional, el primer que hem de plantejar és la possibilitat de transmissió vertical mare-fill. El 90% dels nens infectats pel VIH en el món han adquirit la malaltia per aquesta via. Però no hem d'oblidar el debat ètic que ens genera aquesta situació i per això hem de saber que els nens VIH negatius nascuts de mares infectades pel VIH que han acabat sent orfes presenten una mortalitat més alta que la de la població general [43]. En relació amb l'evolució de la transmissió mare-fill a Espanya, el primer nen diagnosticat de SIDA va ser comunicat el 1984, i el juny de 2000 s'havia comunicat un total de 837 nens infectats per aquesta via. El pic de transmissió vertical va ser el 1988 amb 90 casos, i a partir de 1995 amb la introducció de fàrmacs antiretrovirals com a profilaxi es va produir un ràpid descens. Actualment la transmissió mare-fill és mínima. La transmissió al fetus es pot produir durant la gestació per via transplacentària, en el moment del part i per la lactància materna a través de la llet infectada. En absència de mesures preventives el risc de transmissió al fetus és del 14-45% [44].

Del total d'infeccions, 1/3 dels casos es produeix durant la gestació per via transplacentària i 2/3 en el moment del part per contacte amb fluids materns, ja sigui secrecions vaginals o per

contacte amb la sang. En cas d'alletament matern, al voltant d'un 14% suplementari dels nadons s'infectaran [45].

Per sort, la major part de les infeccions intrauterines es produeixen al voltant del part o en el darrer mes de gestació. Per tant, les accions preventives poden ser tardanes.

1.10.1. FACTORS QUE INFLUEIXEN EN EL RISC DE TRANSMISSIÓ MARE-FILL

S'han determinat factors que influeixen en la transmissió mare-fill i que per tant hem de tenir en compte tant a l'hora de fer un consell preconcepcional com en el seguiment de la gestació i assistència al part.

1.10.1.1. CÀRREGA VIRAL PLASMÀTICA

És el factor més important de transmissió vertical [46-48]. Tot i així no hi ha un índex de CVP per sota del qual es pugui tenir la seguretat que no hi haurà transmissió mare-fill ni tampoc un índex a partir del qual hi haurà una transmissió segura.

1.10.1.2. FACTORS MATERNS

Estat clínic i immunològic de la mare: les gestants en fases avançades de la malaltia o amb criteris de SIDA i aquelles amb recomptes de limfòcits CD4 inferiors a 500 cèl/ml tenen un major risc d'infectar la seva descendència.

1.10.1.3. FACTORS VIRALS

Fenotip viral i genotip viral: les gestants que presenten determinades soques víriques de creixement i replicació altes presenten un major risc d'infectar els seus fills.

1.10.1.4. FACTORS PLACENTARIS

No han estat establerts els mecanismes pels quals el virus pot travessar la barrera uteroplacentària. A mesura que avança la gestació, la capa més interna del citotrofoblast placentari es va fent més fina i augmenta la susceptibilitat a la infecció intrauterina. Hi ha un risc augmentat d'infecció en situacions en les quals es produeix una alteració en la integritat placentària secundària a infeccions o a factors que poden alterar la histologia placentària, com ara el tabac o les drogues. Així, las mares amb recomptes baixos de limfòcits CD4 i fumadores tenen un risc tres vegades superior de transmetre la infecció.

1.10.1.5. FACTORS FETALS I NEONATALS

L'edat gestacional en el moment de l'exposició és un factor íntimament relacionat amb la transmissió. Tot i que en un principi es va considerar que els nens infectats intrauterinament eren amb més freqüència pretermes com a conseqüència de la infecció pel VIH, posteriorment s'ha demostrat que és la prematuritat la que determina un major risc de transmissió i no a l'inrevés. S'ha postulat que alguns factors propis del fetus podrien estar associats a una menor susceptibilitat de les cèl·lules del fetus a la infecció. En el nadó també és important la resposta immunitària, sobre tot la resposta T citotòxica específica enfront del virus. Així, la integritat de la pell, que està lligada a la maduresa gestacional i al pes del nadó, està relacionada amb la transmissió mare-fill. Els nadons de baix pes per l'edat gestacional tenen un major risc d'infecció pel VIH.

1.10.1.6 FACTORS OBSTÈTRICS

Els procediments invasius durant l'embaràs (funiculocentesi, amniocentesi, etc.) representen un major risc d'infecció per al fetus, motiu pel qual estan contraindicats, igual que la monitorització fetal invasiva durant el part. Dades recents indiquen que el risc de l'amniocentesi per estudiar el cariotip en pacients amb marcadors positius de cromosomopaties i en tractament eficaç sembla acceptable [49].

La ruptura prematura de membranes, per facilitar el contacte del fetus amb la sang i les secrecions cervicals i vaginals, està associada en diversos estudis a un major risc d'infecció, independentment del tipus de part. Així, a l'estudi *The Women and Infants Transmission Study* (WITS) la taxa de transmissió en aquestes condicions va ser del 25% enfront del 14% quan el temps va ser inferior a quatre hores. Una recent metaanàlisi demostra que en dones en les quals no s'especifica càrrega viral i en les que una minoria ha rebut tractament antiretroviral cada hora de bossa trencada determina un increment d'un 2% de la taxa de transmissió. La cesària disminueix el risc de transmissió mare-fill en nens nascuts de mares que no segueixen antiretrovirals. Hi ha dades que suggereixen (tot i que no ho demostren d'una manera definitiva) la utilitat potencial de la cesària en dones tractades amb ZDV. Es desconeix si la cesària pot aportar alguna cosa en la reducció de la transmissió mare-fill en dones en tractament antiretroviral combinat amb càrrega viral indetectable (amb un risc ja baix d'entrada).

1.10.1.7. FACTORS ASSOCIATS A LA LACTÀNCIA MATERNA

Índex i duració de la virèmia en la llet, absència de mecanismes protectors de la infecció viral, immunitat específica local enfront del VIH i temps d'alletament (la prolongació de la lactància

més enllà dels tres mesos i en especial durant més de sis mesos) suposen un risc elevat d'infecció postnatal. La lactància materna determina un risc addicional d'infecció per al nadó del 14% en aquelles mares amb infecció VIH crònica i de fins al 29% quan la infecció de la mare succeeix prop del part [45].

El risc d'infecció per aquesta via s'incrementa amb el temps de duració de l'al·letament (3,2% per any de lactància després dels dos primers mesos) [50]. El risc acumulat de transmissió s'estima en 3,5% als sis mesos, 7% als dotze mesos i 10,3% als vint-i-quatre mesos. La lactància mixta no redueix el risc d'infecció, sinó que és fins i tot major que en les mares que fan exclusivament lactància materna. La presència de mastitis i el dèficit de vitamina A incrementen aquest risc. En les poblacions en les quals la lactància materna no està contraindicada, un 40% de les infeccions s'adquireixen per aquest mecanisme, i el risc és molt més elevat durant els primers mesos de lactància.

Per tant, en aquelles mares que no realitzaren profilaxi de la transmissió mare-fill ni tractament antiretroviral, la malaltia simptomàtica, el recompte de limfòcits CD4 < 200 cèl/ml, la presència d'Ag. p24 circulant o càrregues virals elevades, la prematuritat (< 37 setmanes), la corioamniòntis, les infeccions cervicals vaginales, els procediments invasius, l'hemorràgia intrapart, la ruptura prematura de membranes (> 4 hores) i el baix pes en néixer s'associen a un major risc de transmissió.

En les mares que realitzaren profilaxi amb ZDV o tractament antiretroviral, la càrrega viral en el moment del part ha demostrat que és el millor marcador predictiu del risc de transmissió. No obstant això, la transmissió mare-fill és possible encara amb càrrega viral indetectable, la qual cosa demostra que hi ha múltiples factors implicats [51].

1.10.2. INTERVENCIÓ PER A LA PREVENCIÓ DE LA TRANSMISSIÓ MARE-FILL

1.10.2.1. IDENTIFICACIÓ DE LA DONA INFECTADA

L'eficàcia de qualsevol mesura preventiva està condicionada a la identificació de la dona infectada. Els protocols de control de la gestació recomanen oferir a tota dona gestant, independentment dels seus factors de risc, una determinació de la serologia per al VIH en la primera visita en consulta d'obstetrícia [52]. En cas que no es disposi de resultat en el moment del part, s'ha de realitzar un test ràpid de cribratge per poder posar mesures preventives tant en el part com en l'al·letament [53].

1.10.2.2. ÚS DE FÀRMACS ANTIRETROVIRALS

L'estudi ACTG 076 [54] va demostrar la disminució de transmissió vertical de manera molt important (del 25,5 al 8,3%) amb la introducció sistemàtica de zidovudina durant la gestació, el part i el nadó. Amb la combinació de ZDV més altres antiretrovirals es va disminuir la transmissió mare-fill fins a un 3%.

No hi ha excessiva informació respecte a tractaments de combinació; l'addició de lamivudina (3TC) a zidovudina disminueix la transmissió mare-fill a xifres al voltant del 3%, i la utilització de TARGA pot situar la taxa de transmissió vertical a xifres al voltant del 0-2%.

Finalment, es recomana la profilaxi neonatal en tots els casos abans de les 72 h de vida [55].

1.10.2.3. PROCEDIMENTS OBSTÈTRICS

En relació amb el part, està demostrat que la pràctica de la cesària electiva en dones no tractades o fins i tot amb monoteràpia comporta una disminució significativa del risc de transmissió mare-fill [56].

La baixa taxa de transmissió mare-fill en dones tractades amb HAART, especialment amb càrregues virals molt baixes o indetectables, fa que no es pugi determinar el benefici de la cesària en aquest subgrup de dones que avui són la majoria en el nostre entorn.

Pel que fa a les tècniques invasives durant la gestació, es recomana evitar-les si no és que el benefici superi el risc.

I en països desenvolupats es recomana prohibir la lactància materna.

1.10.3. COMPLICACIONS DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL

També hem de considerar els efectes potencials d'aquests fàrmacs en període de temps curt i llarg sobre els nadons. El seguiment dels nadons al protocol ACTG 076 no ha evidenciat un major nombre d'anomalies congènites en el grup de nens exposats a la zidovudina que en el grup de nens que varen rebre placebo [57].

En estudis de nens fins als 6 anys tampoc no s'ha demostrat diferències significatives tant en el desenvolupament físic com cognitiu [58] ni en l'aparició de tumors [59].

Les dades prospectives de l'*International Pregnancy Registry* de nens exposats a tota mena de TAR indiquen que la incidència de malformacions al naixement tant en fetus exposats durant el primer trimestre com més tard és igual que la de la població de base [60].

L'estudi col·laborador europeu publicat el 2005 ens mostra que en la recollida prospectiva de casos s'observa un 2,5 % de defectes en tots els nascuts vius [61].

Per tant, podem considerar que la pauta TARGA és, en general, la d'elecció i que el benefici d'evitar la infecció perinatal pel VIH és clarament superior al possible risc que suposa l'exposició als ARV, però la decisió final ha de ser de la mare després de conèixer riscos i beneficis.

1.10.4. RESULTATS DE LA GESTACIÓ EN LA DONA VIH POSITIVA

Una metaanàlisi realitzada l'any 1998 ens mostra que dones amb VIH tenen un increment del risc d'avortament espontani, mortalitat perinatal, retard de creixement, baix pes en néixer i part preterme. Hem de dir, però, que els estudis que revisa són anteriors a la utilització d'ARV i especialment de TARGA [62].

En un estudi ja esmentat anteriorment, quan s'analitza el que succeeix durant l'embaràs veiem que els resultats totals de la gestació no difereixen significativament entre dones VIH positives i dones VIH negatives; en concret no hi ha una correlació significativa d'avortament espontani. Entre les dones infectades, la taxa d'avortament és major en aquelles que ja tenen un altre avortament previ o refereixen que consumeixen marihuana. En canvi, el fet de seguir un tractament amb TAR en la visita prèvia sembla que protegeix contra l'avortament. Però, a pesar de les menors taxes de gestació, les taxes específiques d'avortament, interrupció voluntària, embaràs ectòpic i mortalitat perinatal entre dones infectades que quedaven embarassades no eren més altes que en les no infectades equivalents [40].

Tot i així, un estudi recent ens mostra com les gestacions en dones infectades pel VIH presenten una incidència més elevada de preeclàmpsia i mort fetal sobretot associades a la durada del tractament i la infecció [63].

1.11. PROBLEMA ÈTIC

La millora en la prevenció de la transmissió mare-fill ha portat unes consideracions ètiques del metge que fins llavors estava en contra de l'embaràs. Avui el balanç entre la importància del

missatge de prevenció i els beneficis de l'assistència d'aquest desig de tenir fills s'ha inclinat cap a la intervenció mèdica. Per tant, sembla més legítim avui intervenir per una situació més favorable en aquelles parelles que volen tenir fills, que deixar-les que prenguin riscos buscant una concepció espontània. Tot això implica adaptar els laboratoris, buscar els procediments apropiats i uns protocols precisos per aconseguir el percentatge més elevat possible de nens nascuts sense la infecció i fer més consistent el missatge de prevenció enfront de la transmissió per via sexual [64].

En resum, un cop analitzats els factors relacionats amb la infecció, la possibilitat de realitzar les mesures de prevenció, valorades les repercussions del tractament, els riscos de complicacions durant l'embaràs i el problema ètic, serà finalment la dona qui decidirà sobre el seu desig reproductiu.

1.12. DEFINICIÓ DEL PROBLEMA

La idea de realitzar aquesta tesi ens va semblar interessant atès que afronta un problema que s'ha presentat recentment a la societat. La reproducció en la dona VIH estava totalment desaconsellada, ja que la perspectiva de vida de les persones afectades de VIH era molt curta i en pràcticament tots els casos conduïa a la mort; per això a principis de la dècada dels anys noranta es considerava incorrecte realitzar tècniques de reproducció assistida basant-se en el benestar del nadó i en la salut de l'equip mèdic. Per tant, ja que la preocupació principal pels pacients infectats era la supervivència, no es considerava ètic plantejar teràpies de reproducció assistida. Però, des de la introducció de les teràpies antiretrovirals combinades el 1996, hi ha hagut un canvi important en la supervivència i la qualitat de vida dels pacients infectats, així com el seu ús a obstetrícia, conjuntament amb altres estratègies en la prevenció de la transmissió mare-fill, que han fet que aquesta transmissió sigui molt poc freqüent. Tot això ha fet que les parelles en què un dels dos o tots dos estan infectats pel VIH pensin en el seu futur. Atès que el desig de ser pares no està disminuït en el col·lectiu de persones infectades [65] i l'eficàcia dels tractaments actuals reforça encara més aquest desig, l'opció a accedir a la paternitat sense posar en risc l'altre membre de la parella s'ha anat plantejant d'una manera més ferma, i això es posa de manifest quan observem que la taxa d'avortaments voluntaris entre dones VIH infectades i dones que no ho estan és la mateixa [40]. Aquest canvi en els pronòstics matern i fetal i l'experiència d'alguns grups pilots en reproducció en l'entorn VIH van fer que el canvi d'actitud tant dels professionals com de les institucions es traduís en el document del 31 de maig

de 2002 de la Comissió Assessora sobre tècniques de reproducció humana (TRHA) a Catalunya i de la Conselleria de Sanitat «Tècniques de reproducció humana assistida i VIH». Segons aquest informe, la infecció VIH no pot ser una causa de discriminació per a l'accés a les tècniques de reproducció assistida.

En el cas que exclusivament estigui infectat l'home (parelles serodiscordants), el primer objectiu és aconseguir satisfer el seu desig reproductiu sense que s'infecti la dona. Per tal d'assolir aquest objectiu, i ja que el semen conté tant partícules virals lliures com integrades, es requereix un rentat seminal amb la inseminació posterior del purificat espermàtic aconseguït prèvia valoració microbiològica de l'eficàcia de la tècnica. Aquesta tècnica ha estat àmpliament validada i fins als nostres dies no s'ha constatat cap transmissió per aquesta via.

En el cas de la dona infectada, la prioritat és reduir al màxim el risc de transmissió mare-fill, els efectes tòxics de la medicació i aconseguir una gestació sense que s'infecti la parella (en cas que no ho estés prèviament).

Habitualment, la gestació s'aconsegueix mitjançant el buidat de preservatiu a vagina. No hi ha dades disponibles sobre l'eficàcia d'aquesta tècnica ni de la fertilitat espontània quan l'home també està infectat. Estudis preliminars indiquen que la fertilitat espontània d'aquestes dones podria estar disminuïda, però en el camp de la reproducció assistida en la dona infectada pel VIH i estèril l'experiència és mínima i quasi no hi ha informació publicada. La reproducció assistida és un model d'estudi molt bo, ja que permet controlar la major part de les variables.

2. HIPÒTESIS

Les parelles estèrils en què la dona està infectada pel VIH i a qui es realitza un tècnica de fecundació *in vitro* presenten una taxa de gestació inferior a la de la població general.

Hi ha uns factors relacionats amb la infecció pel VIH o amb la medicació utilitzada per tractar-la que poden predir i explicar aquesta baixa taxa de gestació.

3. OBJECTIUS

PRIMER OBJECTIU

Descriure les característiques clíniques basals de les parelles estèrils que opten a una tècnica de fecundació *in vitro* en què la dona i/o l'home estan infectats pel VIH.

SEGON OBJECTIU

Avaluar l'impacte de la infecció pel VIH en els resultats de les tècniques de fecundació *in vitro* en parelles estèrils en què la dona està infectada.

TERCER OBJECTIU

Analitzar en els cicles de fecundació *in vitro* els factors relacionats amb la tècnica que poden explicar la baixa taxa de gestació.

QUART OBJECTIU

Avaluar els factors relacionats amb el VIH o amb la seva medicació que poden predir i explicar la probabilitat d'èxit de les tècniques de fecundació *in vitro*.



4. DISSENY DE L'ESTUDI

4.1. TIPUS DE DISSENY

Estudi de cohorts retrospectiu.

4.2. PERÍODE D'ESTUDI

L'estudi s'ha realitzat durant el període que va del gener de 2000 a l'octubre de 2004.

4.3. SELECCIÓ DE LA POBLACIÓ

4.3.1. POBLACIÓ DE REFERÈNCIA

La població de referència és aquelles dones infectades pel VIH a qui es realitza una tècnica de reproducció assistida (fecundació *in vitro* i recepció d'òcits de donant).

4.3.2. POBLACIÓ ELEGIBLE

4.3.2.1. COHORT DE FECUNDACIÓ *IN VITRO* (FIV)

Dones infectades pel VIH en què un cop realitzat l'estudi d'esterilitat la següent tècnica de reproducció assistida indicada és la fecundació *in vitro* (inclou fecundació *in vitro* convencional i injecció intracitoplasmàtica ICSI).

S'inclou el cicle en l'estudi en el moment en què inicia l'estimulació, per tant han estat inclosos també els cicles cancel·lats.

4.3.2.1.1. Situació clínica de la dona infectada

Criteris d'acceptació:

- Estabilització clínica, una valoració de l'historial mèdic en el seu conjunt, a fi i efecte de minimitzar la possibilitat de transmissió mare-fill.
- Correcte seguiment pel metge especialista en malalties infeccioses.
- Absència d'infeccions oportunistes o complicacions greus associades a la infecció pel VIH.

-
- Compromís per seguir correctament els tractaments indicats, seguint les recomanacions vigents sobre la infecció pel VIH durant la gestació i sobre la prevenció de la transmissió mare-fill.

Criteris per valorar-ne l'exclusió:

- Consum actiu de drogues.
- Tractament substitutiu amb mòrfics (metadona).
- Descompensació greu de la infecció durant l'estudi o tractament.

4.3.2.1.2. Homes que són la parella de la dona inclosa a l'estudi

Situació clínica en el cas que l'home també estigués infectat:

Criteris d'acceptació:

- Correcte seguiment pel metge especialista en malalties infeccioses (bon compliment de les visites concertades i de la medicació indicada).
- Absència d'infeccions oportunistes o complicacions greus associades a la infecció pel VIH.
- No es requeriran uns criteris estrictes quant a la càrrega viral plasmàtica (l'home només és tractat si ho requerís segons els criteris generals. No només per reduir la càrrega viral en el semen).
- Utilització sistemàtica de preservatiu.

Criteris per valorar-ne l'exclusió:

- Consum actiu de drogues.
- No utilització sistemàtica de preservatiu.
- Descompensació greu de la infecció durant l'estudi o tractament.

4.3.2.2. COHORT DE RECEPTORES

Dones infectades pel VIH en què un cop realitzat l'estudi d'esterilitat la següent tècnica de reproducció assistida indicada és la recepció d'òcits de donant.

Estan inclosos només els cicles en què s'ha realitzat una transferència embrionària, ja que les cancel·lacions es varen imputar al cicle de la donant.

4.3.2.2.1. Situació clínica de la dona i l'home

Els mateixos criteris d'inclusió i exclusió que els que s'han descrit en l'apartat anterior:

4.3.3. TÈCNICA DE MOSTREIG

4.3.3.1. COHORT FIV

Grup 1: Tots els cicles de FIV que complien els criteris d'inclusió i exclusió durant el període de l'estudi.

Grup 2: Cicles de FIV en parelles estèrils serodiscordants, seleccionades per aparellament individual 1:1 per edat ($\pm 0,5$ anys) amb els casos del grup 1. Es va seleccionar el cicle de FIV més proper.

Grup 3: Cicles de FIV en parelles estèrils amb indicació de FIV en què els dos membres eren negatius pel VIH, seleccionades per aparellament 1:2 per edat ($\pm 0,5$ anys) amb els casos del grup 1. Es va seleccionar el cicle de FIV més proper.

4.3.3.2. COHORT RECEPTORES

Grup 4: Tots els cicles de receptores en dones que complien els criteris d'inclusió i exclusió durant el període de l'estudi.

Grup 5: Cicles de receptores en parelles estèrils serodiscordants amb indicació de recepció d'òocits de donant. En aquest grup no es va poder realitzar l'aparellament per edat ja que el nombre final eren 16 casos. En una fase posterior de l'anàlisi es va controlar per la variable edat.

Grup 6: Cicles de receptores en parelles estèrils amb indicació de recepció d'òocits de donant en què els dos membres són negatius pel VIH, seleccionades per aparellament 1:3 per edat (+ 0,5 anys) amb els casos del grup 1. Es va seleccionar el cicle de receptora més proper.

4.3.4. ESTIMACIÓ DE LA GRANDÀRIA DE LA MOSTRA

Considerant en les dones no VIH una taxa de gestació per cicle del 30% i tenint en compte una relació 1:3 entre casos i controls, es necessitarien 84 cicles en casos i 252 controls per trobar una diferència de 15 punts (RR 0,5) amb una potència del 80% i una probabilitat d'error alfa del 5%.

Això suposaria uns 40 casos del grup I i 40 del grup IV, 40 controls del grup II i 40 del grup V, i 80 controls dels grup III i 80 del grup VI.

SAMPLE SIZE (RISK): Two-independents samples

Proportion (%) of events in:

UnExposed (Group 0) = 30,00%

Exposed (Group 1) = 15,00%

Minimum expected: RR = 0,50; OR = 0,41; RD = -15,0% (-0,1500)

Ratio N0/N1 = 3

TWO-SIDED TEST (size per group):

Taula 6

		POWER (100-BETA)						
		GROUP	75	80	85	90	95	99
ALPHA RISK	5%	0	225	252	285	327	399	552
	1	75	84	95	109	133	184	

4.4. RECOLLIDA D'INFORMACIÓ. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES DE L'ESTUDI

4.4.1. VARIABLES INDEPENDENTS (x)

4.4.1.1. Variables relacionades amb el diagnòstic d'esterilitat i d'entorn social de la parella

- Edat de la dona en el moment de la punció follicular. Variable contínua. Anys.
- Edat de l'home: les mateixes consideracions que en l'edat de la dona. Variable contínua.
- Estat civil. Variable categòrica (soltera, casada, vídua).
- Nivell social i econòmic. Variable categòrica segons el càrrec laboral en el moment de la primera visita (directius, directius i tècnics mitjans, quadres intermedis i administratius, treballadors qualificats i semiqualicats, treballadors no qualificats, estudiants i altres).
- Nivell d'estudis. Variable categòrica que hem definit segons l'interrogatori de la primera visita (analfabetes, sense estudis, primer grau, segon grau, diplomatures i llicenciatures).
- Nombre de fills totals que té la dona. Discreta.
- Nombre de fills obtinguts mitjançant tècniques de reproducció assistida. Discreta.
- Nombre d'avortaments espontanis. Discreta.
- Nombre d'avortaments voluntaris. Discreta.
- Nombre d'anys d'esterilitat: anys des que la dona o parella decideix intentar quedar embarassada fins que consulta per iniciar tècniques de reproducció assistida a Clínica EUGIN. Contínua.
- Serologia VIH de l'home. Binària.
- Serologia del virus de l'hepatitis C (VHC) de l'home. Binària.
- Serologia VHC de la dona. Binària.
- Indicació de tècnica de reproducció assistida. Categòrica (factor masculí, factor ovàric, factor tubari, endometriosi, esterilitat d'origen desconegut, altres).
- Nombre d'intents previs: nombre de tècniques de reproducció assistida realitzades prèviament tant a Clínica EUGIN com a altres centres. Discreta.
- Determinació de l'índex d'hormona fol·licul-estimulant (FSH) en la darrera determinació analítica realitzada el tercer dia de cicle previ a la TRA. Contínua. mUI/mL.
- Determinació de l'índex d'hormona luteïnitzant (LH) en la darrera determinació analítica el tercer dia de cicle previ a la TRA. Contínua. mUI/mL.

- Determinació de l'índex 17-betaestradiol (E2) en la darrera determinació analítica el tercer dia de cicle previ a la TRA. Contínua. pg/mL.
- Valoració de la reserva ovàrica global considerant els valors hormonals com ara:
 - Normal (FSH < 12 i E2 > 80)
 - Intermedis (FSH < 12 i E2 > 80)
 - Alterats (FSH > 12)

Catègorica.

- Valoració de la presència o no d'endometriosis. Binària.
- Valoració de la presència d'hidrosàlpinx visible. Binària.
- Valoració de la presència de miomes. Binària.

4.4.1.2. Variables relacionades amb l'estimulació

- Fàrmac utilitzat per a la frenació hipofisària. Categòrica (cetorelix, leuprolide, nafarelina, triptorelina).
- Dies de tractament amb el fàrmac de frenació. Variable contínua.
 - Antagonistes: nombre total de dies amb antagonistes.
 - Agonistes: nombre total de dies amb agonistes.
- Fàrmac utilitzat per a l'estimulació. Categòrica (FSH urinària, FSH-LH urinària, FSH recombinant).
- Dies totals d'estimulació. Contínua.
- Unitats totals de FSH requerides durant l'estimulació quantificades en UI/l. Contínua.
- Cicle cancel·lat. Binària.
- Motiu de cancel·lació. Categòrica (petició pròpia, baixa resposta, risc d'hiperestimulació ovàrica, no obtenció d'òocits madurs).
- Fàrmac utilitzat per desencadenar l'ovulació. Categòrica (gonadotrofina coriònica urinària o coriogonadotrofina alfa —recombinant—).
- Nombre de fol·licles superiors a 14 mm en el darrer control fol·licular. Discreta.
- Nombre de complicacions majors: aquelles que requereixen ingrés hospitalari. Discreta.

4.4.1.3. Variables relacionades amb la preparació endometrial de la receptora

- Dones que es troben en menopausa. Binària.
- Nombre total de dies que la pacient receptora ha estat en tractament amb estrògens (valerianat d'estradiol). Contínua.
- Fàrmac utilitzat per a la inhibició hipofisària en les dones receptores, triptorelina en forma *depot*. Binària.

4.4.1.4. Variables relacionades amb la donant

- Edat de la donant en el moment de la punció fol·licular. Contínua.
- Nombre de fills de la donant. Discreta.
- Nombre d'interrupcions voluntàries de la donant. Discreta.
- Nombre de cicles previs realitzats per la donant. Discreta.
- Fàrmac utilitzat per a la frenació en la donant. Categòrica (cetorelix, leuprolide, nafarelina o triptorelina).
- Nombre de dies en què s'ha utilitzat un fàrmac per a la frenació. Contínua.
- Fàrmac utilitzat per a l'estimulació. Categòrica (FSH urinària, FSH-LH urinària, FSH recombinant).
- Nombre de dies en què s'ha utilitzat un fàrmac per a l'estimulació. Contínua.
- Unitats totals de FSH requerides per a l'estimulació de la donant quantificada en UI/l. Contínua.
- Fàrmac utilitzat per desencadenar l'ovulació en la donant. Categòrica (gonadotrofina coriònica urinària o coriogonadotrofina alfa —recombinant—).
- Nombre de fol·licles > 14 mm en l'últim control ecogràfic a la donant. Discreta.
- Nombre d'òcits obtinguts en la punció fol·licular de la donant. Discreta.
- Nombre d'òcits madurs obtinguts a la donant. Discreta.

4.4.1.5. Variables relacionades amb el VIH

- Malalties de transmissió sexual prèvies a la TRA. Binària.
- Tipus de malalties de transmissió sexual i patologia cervical prèvies a la TRA. Categòrica.

-
- Grup de risc pel VIH. Categòrica:
 - Sexual: refereixen possible contacte sexual amb persona VIH positiva com a probable font de contagi.
 - Exaddicte a drogues per via parenteral (ADVP).
 - Altres.
 - Nombre mitjà de cigarretes per dia des del diagnòstic de VIH. Contínua.
 - Índex de massa corporal (IMC). Contínua.
 - Cultiu cervical realitzat durant l'estudi per clamídia i gonococ. Binària.
 - Citologia cervical vaginal alterada prèvia a la TRA. Binària.
 - Biòpsia cervical alterada en cas d'alteració en la citologia cervical vaginal. Binària.
 - Nombre absolut de limfòcits en la determinació analítica prèvia a la TRA. Contínua.
 - Nombre absolut de limfòcits CD4 més baixos obtinguts en una determinació analítica des del diagnòstic del VIH (nadir). Contínua. Unitats cèl/ml.
 - Nombre de limfòcits CD4 absolut en la determinació analítica prèvia a la TRA. Contínua. Unitats cèl/ml.
 - Nombre de limfòcits CD4 < 200 cèl/ml en la determinació prèvia a la TRA. Discreta.
 - Valor de l'ALAT en la determinació prèvia a la TRA. Contínua. mUI/mL.
 - Valor de l'ASAT en la determinació prèvia de la TRA. Contínua. mUI/mL.
 - Mesos d'infecció coneguda en el moment de l'inici del cicle TRA. Contínua.
 - Càrrega viral del VIH determinada per PCR en el moment de la TRA. Contínua. Còpies/mL.
 - Dones amb índexs de CV > 1.000 determinat per PCR en el moment de la TRA. Binària.
 - Càrrega viral del VIH, determinada per PCR, més alta des del diagnòstic. Contínua.
 - Pitjor estadiatge clínic segons la classificació de 1993. Categòrica.
 - Antecedent d'infeccions oportunistes. Binària.
 - Nombre de mesos en tractament amb zidovudina (AZT, ZDV). Contínua.
 - Nombre de mesos en tractament amb lamivudina (3TC). Contínua.
 - Nombre de mesos en tractament amb estavudina (d4T). Contínua.
 - Nombre de mesos en tractament amb didanosina (ddI). Contínua.
 - Nombre de mesos en tractament amb zalcitabina (ddC). Contínua.
 - Nombre de mesos en tractament amb nevirapina (NVP). Contínua.
 - Nombre de mesos en tractament amb indinavir (IDV). Contínua.
 - Nombre de mesos en tractament amb saquinavir (SQV). Contínua.
 - Nombre de mesos en tractament amb ritonavir (RTV). Contínua.

- Nombre de mesos en tractament amb nelfinavir (NFV). Contínua.
- Nombre de mesos en tractament amb efavirenz (EFV). Contínua.
- Nombre de mesos en tractament amb abacavir (ABC). Contínua.
- Nombre de mesos en tractament amb tenofovir (TDF). Contínua.
- Nombre de mesos en tractament amb amprenavir (APV). Contínua.
- Nombre de mesos en tractament amb lopinavir/ritonavir (LPV/r). Contínua.
- Nombre màxim d'antiretrovirals utilitzats al mateix temps. Contínua.
- Nombre total d'antiretrovirals utilitzats. Contínua.
- Nombre total d'antiretrovirals ITIAN. Contínua.
- Nombre total d'antiretrovirals ITINN. Contínua.
- Nombre total d'antiretrovirals IP. Contínua.
- Nombre total d'antiretrovirals en el moment de la TRA. Contínua.
- Grup de tractament antiretroviral. Categòrica (naïve, ITIAN, ITIAN + IP, ITIAN + ITINN, ITIAN + ITINN + IP).
- Nombre de mesos en tractament amb HAART previ a la TRA tenint en compte que aquest es pot realitzar de manera repetida i utilitzant diferents fàrmacs. Contínua.

4.4.1.6. Variables del laboratori de fecundació *in vitro*

- Tècnica utilitzada per a la fecundació. Categòrica:
 - FIV: fecundació *in vitro* convencional.
 - ICSI: injecció intracitoplasmàtica amb espermatozoides procedents d'ejaculat.
 - FIV-ICSI: fecundació *in vitro* i injecció intracitoplasmàtica.
 - ICSI-TESE: injecció intracitoplasmàtica amb espermatozoides procedents de biòpsia testicular.
- Procedència dels espermatozoides. Categòrica:
 - Donant: mostra procedent d'un banc de semen (mostra sempre congelada).
 - Cònjuge: mostra obtinguda per ejaculació.
 - Cònjuge amb biòpsia testicular: obtenció quirúrgica d'una mostra de parènquima testicular que posteriorment es processa en el laboratori per confirmar la presència d'espermatozoides.
 - Cònjuge infectat pel VIH: semen al qual es realitza un doble rentat per eliminar la càrrega viral i una comprovació per PCR.

-
- Espermatozoides congelats: en el cas que s'hagin congelat abans, independentment si procedeixen de banc o de cònjuge. Binària.
 - Semen inclòs dins els criteris de normalitat (segons criteris de l'OMS) . Binària.
 - Diagnòstic del semen (segons criteris de l'OMS) [66]. Categòrica:
 - Normozoospermia
 - Oligozoospermia
 - Astenozoospermia
 - Teratozoospermia
 - Oligoastenopèrmia
 - Oligoteratozoospermia
 - Nombre d'òcits totals obtinguts. Discreta.
 - Nombre d'òcits madurs. Nombre d'òcits en metafase II. Discreta.
 - Nombre d'òcits immadurs. Nombre d'òcits en metafase I i vesícules germinals (profase I). Discreta.
 - Nombre d'òcits inseminats. En FIV convencional s'inseminen tots els òcits obtinguts, en ICSI els òcits en metafase II. Discreta.
 - Nombre d'òcits fecundats: nombre de zigots amb 2 pronuclis i 2 corpuscles polars a les 17-20 hores de la inseminació. Discreta.
 - Nombre d'embrions viables el dia de la transferència embrionària: es realitza una classificació dels embrions per decidir quins són viables segons paràmetres morfològics: el nombre de cèl·lules, la velocitat de divisió i bloqueig embrionari, la grandària cel·lular i la simetria, l'aspecte del citoplasma, el contacte intercel·lular, la zona pel·lúcida, la multinucleació i la fragmentació. Discreta.
 - Nombre d'embrions classe I. Discreta.
 - A dia 2: 4 cèl·lules iguals amb fragmentació igual o inferior a 15%.
 - A dia 3: 6-8 cèl·lules iguals amb fragmentació igual o inferior al 15%.
 - Nombre de dies entre la inseminació i la transferència embrionària. Contínua.
 - Nombre total d'embrions transferits. Discreta.
 - Nombre d'embrions congelats. Discreta.

4.4.1.7. Variables relacionades amb la transferència embrionària

- Tipus de catèter utilitzat. Categòrica:
 - Catèter tou.
 - Catèter rígid.
 - Transmiometrial.
- Dificultat a la transferència. Valoració segons criteris interns. Categòrica (baixa, moderada, alta).
- Transferència embrionària ecoguiada. Binària.

4.4.2. VARIABLES RESULTAT (y)

- Determinació de β -HCG en sang quantificada en UI/L i realitzada als 14 dies posteriors a la TE: es considera positiva quan és superior a 5 UI/L. Binària.
- Gestació clínica: observació ecogràfica de sac gestacional intrauterí 5 setmanes després de la transferència embrionària. Binària.
- Nombre d'embrions amb batec fetal positiu. Discreta.
- Nombre d'embrions interromputs mitjançant la tècnica de reducció embrionària. Discreta.
- Avortament bioquímic. Binària.
- Avortament espontani. Binària.
- Embaràs ectòpic. Binària.
- Nascut mort de més de 20 setmanes. Binària.
- Nombre de fills nascuts vius únics. Discreta.
- Nombre de fills nascuts vius bessons. Discreta.
- Nombre de fills nascuts vius trigèmins. Discreta.
- Tipus de part. Categòrica (eutòcic, instrumentat, cesària, ajud. manual natges).
- Setmanes de gestació en el moment del part. Contínua.
- Parts preterme. Parts produïts abans de la setmana 37. Discreta.
- Malformacions diagnosticades prenatalment i postnatalment. Categòrica.
- Pes en néixer de fills únics (g). Contínua.
- Pes en néixer de fills bessons (g). Contínua.
- Pes en néixer de fills trigèmins (g). Contínua.

4.5. INSTRUMENTACIÓ

4.5.1. DIAGNÒSTIC D'ESTERILITAT

En les parelles que van acudir a la consulta i van expressar el seu desig de concepció i un dels dos o tots dos eren portadors del VIH el primer que es va fer va ser un estudi.

Quant al diagnòstic d'esterilitat, en aquestes parelles es varen utilitzar criteris similars als de les dones VIH negatives.

En la dona i l'home (independentment de si estan infectats o no):

- Anàlisi general completa i serologies (sífilis, hepatitis B, hepatitis C i VIH).

En la dona i l'home infectats:

- Estudis específics del VIH (CD4, càrrega viral).
- Cultius cervicals o uretrals (clamídia, gonococ).
- Informe de l'especialista en malalties infeccioses valorant que la situació clínica fos estable.

En la dona o l'home no infectats (amb parella infectada):

- Es va realitzar una determinació serològica del VIH.

En tots els casos, l'equip responsable va fer un consell preconcepcional complet, en el qual es detallaren els problemes que es podien plantejar, tant el risc d'infecció del no infectat com el de la transmissió vertical del VIH i els problemes associats a l'ús d'antiretrovirals durant la gestació.

4.5.1.1. EN L'HOME VIH POSITIU I LA DONA VIH NEGATIVA (PARELLA SERODISCORDANT)

Es van seguir els criteris d'inclusió i exclusió ja descrits anteriorment (vegeu l'apartat «Població elegible»).

En aquest cas hi ha la possibilitat d'utilitzar dues tècniques: inseminació artificial i fecundació *in vitro* amb ICSI. Per a qualsevol de les dues tècniques calia:

- Consentiment informat de la parella.
- Rentat seminal específic i posteriors determinacions del DNA i RNA del VIH, de la mostra obtinguda postrentat. Per tal de poder completar els cicles, el resultat havia de ser negatiu tant per al DNA com per al RNA.

- Determinacions del DNA i RNA, VIH o d'anticossos i antigen p24 de la dona en els 15 dies previs a la inseminació o fecundació *in vitro* que havien de ser negatives. Aquesta anàlisi es va repetir tant si s'aconseguia l'embaràs com si no. En cas d'embaràs, es va fer una determinació serològica trimestral del VIH.

4.5.1.2. EN LA DONA VIH POSITIVA I L'HOME VIH NEGATIU

Es van seguir criteris d'inclusió i exclusió ja descrits anteriorment (vegeu l'apartat «Població elegible»).

En aquest cas es recomanà i es va instruir a la parella sobre la tècnica del buidat del preservatiu a la vagina o d'autoinseminació.

En el cas que tots dos fossin VIH positius, es van seguir els mateixos criteris que en la parella serodiscordant. [67]

4.5.2. PROVES DIAGNÒSTIQUES

A la parella en què ella estava infectada pel VIH i ell no, se'ls va proposar el buidat del preservatiu. En cas que no aconseguissin una gestació es varen utilitzar els mateixos criteris d'esterilitat que en la parella seronegativa. Per tant, es va procedir a l'estudi d'esterilitat en aquelles parelles amb més d'un any de cercar una gestació sense èxit, sempre tenint en compte l'edat de la dona [68]. En aquelles parelles en què tots dos estaven infectats pel VIH, es va realitzar un estudi d'esterilitat als dos cònjuges i posteriorment vàrem realitzar inseminacions artificials amb rentat seminal, però sense determinació viral postrentat.

L'estudi d'esterilitat consistia bàsicament en:

4.5.2.1. ESTUDI FUNCIO OVÀRICA

En principi es considera que una dona que té cicles mensuals cada 26-36 dies ovula regularment excepte en casos excepcionals [69]. Tot i així es va realitzar una determinació hormonal en fase fol·licular precoç entre els dies 3 i 5 del cicle menstrual, de les hormones FSH, LH i estradiol amb l'objectiu d'estudiar la reserva ovàrica.

En el cas de sospita d'hiperandrogenismes, alteració tiroide o hiperprolactinèmia es van sol·licitar les determinacions més adients per a cada cas.

4.5.2.2. ESTUDI PELVIÀ

Vàrem realitzar un estudi ecogràfic via vaginal per valorar morfologia uterina i ovàrica així com descartar una patologia endometrial. En cas que se sospités d'alguna patologia, es va prosseguir l'estudi amb laparoscòpia exploradora.

4.5.2.3. ESTUDI DEL FACTOR TUBARI

Per a l'estudi del factor tubari vàrem utilitzar fonamentalment la histerosalpingografia atès que ens aporta informació de la cavitat uterina i de la permeabilitat tubària. Es van deixar altres proves com ara la laparoscòpia exploradora amb cromoperturbació en els casos en què se sospités d'una altra patologia ginecològica o que la histerosalpingografia fos anòmala.

4.5.2.4. ESTUDI DEL FACTOR MASCULÍ

Es va realitzar un seminograma detallat i en cas que es trobés algun paràmetre alterat es va prosseguir l'estudi amb una valoració andrològica aprofundint en el factor masculí.

4.5.3. INDICACIONS DE LA TÈCNICA

Un cop completat l'estudi bàsic i segons el resultat de les exploracions complementàries prèviament practicades, es decidia la tècnica de reproducció més adient per a la parella. En cas que aquest estudi fos normal, es recomanava una inseminació artificial amb rentat seminal previ, i, si hi havia alguna contraindicació a aquesta tècnica, es recomanava una fecundació *in vitro* amb ICSI, també previ rentat seminal.

S'han agrupat les indicacions de fecundació *in vitro*:

- Factor masculí.
- Factor tubari.
- Factor ovàric.
- Endometriosis.
- Esterilitat d'origen desconegut.
- Altres.

Quan després de tres cicles d'inseminació artificial amb semen rentat prèviament no s'obtenia un embaràs, es recomanava abandonar aquest tractament a favor d'una fecundació *in vitro* amb ICSI, atès el baix rendiment de la inseminació més enllà del tercer intent.

La indicació de la recepció d'oòcits de donant ha estat:

Menopausa precoç.

Insuficiència ovàrica (fallada ovàrica oculta).

Anomalies genètiques.

FIV fallides.

En el cas de tres cicles de fecundació *in vitro* sense èxit, excloent-hi el factor masculí com a possible causa d'aquest fracàs, vàrem plantejar la possibilitat de fer un altre cicle de fecundació *in vitro*, però utilitzant oòcits de donant.

Però si s'atribuïa aquest fracàs al semen de la parella vàrem plantejar la utilització de semen de donant mitjançant tècniques d'inseminació artificial, sempre que no existís prèviament cap contraindicació a aquesta tècnica revelada per l'estudi previ practicat.

4.5.4. TÈCNICA DE FECUNDACIÓ *IN VITRO*

4.5.4.1. ESTIMULACIÓ DE L'OVULACIÓ

Es varen utilitzar gonadotropines per realitzar l'estimulació ovàrica. S'han utilitzat principalment preparacions que contenen FSH amb tecnologia recombinant i preparacions que contenen FSH i LH urinària purificada. La via d'administració d'aquests fàrmacs ha estat sempre subcutània.

En els protocols d'estimulació la dosi inicial utilitzada ha estat determinada tenint en compte diferents paràmetres com ara l'edat de la pacient, els índexs hormonals basals, l'índex de massa corporal, el consum de tòxics (tabac), la valoració ecogràfica basal de fol·licles antrals en cas de disposar d'aquesta dada i la resposta en cicles d'estimulació que s'hagin practicat prèviament (FIV o IA).

Quant a la frenació hipofisària es varen utilitzar fonamentalment dos protocols.

Quan es va realitzar la supressió hipofisària amb agonistes de la GnRH, es va seguir l'anomenat *protocol llarg*, en què la seva administració comença en fase mesolútea. La verificació de la frenació es va realitzar amb una determinació de l'índex d'estradiol (< 50 pg/mL) i un control ecogràfic per determinar si l'endometri era inferior a 5 mm amb l'absència de fol·licles de

grandària superior a 10 mm. En aquest cas l'estimulació ovàrica es va començar un cop comprovada la frenació.

L'altre protocol de frenació ha estat la utilització d'antagonistes de la GnRH. L'inici de l'estimulació en aquest protocol es va realitzar el segon dia de la menstruació. L'inici de l'administració d'antagonistes va ser realitzada de manera fixa el sisè dia de l'estimulació principalment, i quan s'observava una baixa resposta se'n retardava l'administració.

El control de l'estimulació ovàrica es va realitzar sempre mitjançant la combinació de controls ecogràfics realitzats via vaginal més la determinació seriada d'estradiol plasmàtic el mateix dia de la seva realització.

Quant als criteris per indicar l'administració de HCG per induir l'ovulació i programar l'aspiració fol·licular, es va valorar fonamentalment la mesura dels fol·licles considerant que tres o més fol·licles iguals o superiors a 17 mm de diàmetre era el moment adequat per indicar-la.

4.5.4.2. ASPIRACIÓ TRANSVAGINAL GUIADA PER ECOGRAFIA

Es va programar l'aspiració fol·licular entre 36 i 38 hores després de l'administració de HCGu 5000 UI per via intramuscular o de la seva homònima recombinant la coriogonadotropina alfa a dosis de 250 µg administrada per via subcutània.

Quant a la tècnica, aquesta es va practicar sota sedació i el material utilitzat ha estat un equip d'ultrasonografia amb sonda vaginal i guia, una agulla de punció i una bomba de buit amb regulació contínua, així com un bloc tèrmic on es col·loquen els tubs d'aspiració.

4.5.4.3. TRANSFERÈNCIA EMBRIONÀRIA

Es va realitzar la transferència embrionària intrauterina com a tècnica principal, i només en cas de la impossibilitat de realitzar-la es va practicar la transferència embrionària transmiometrial.

La tècnica de transferència embrionària intrauterina es va realitzar de manera sistemàtica procedint en primer lloc a la retirada de restes de progesterona vaginal o flux i aspiració amb una xeringa del moc endocervical.

Quant al catèter utilitzat, es van realitzar les transferències embrionàries amb un catèter tou, si era possible, i reservant els catèters més rígids en cas que es presentessin dificultats. Es va considerar transferències amb dificultat baixa aquelles que es realitzaven sense incidències i amb el catèter previst, les de dificultat mitjana aquelles en què havíem d'utilitzar un catèter més

rígid del previst o una guia, i de dificultat alta aquelles que varen requerir la utilització de pinces de Pozzi, dilatadors o la transferència transmiometrial.

Es va realitzar sistemàticament un control ecogràfic per via abdominal i per tant a totes les pacients se'ls indicà que estiguessin amb la bufeta plena en el moment de fer la transferència [70]. Aquesta tècnica es va aplicar de manera sistemàtica al poc temps d'haver-se iniciat l'estudi. Per aquest motiu les primeres transferències embrionàries varen ser realitzades sense control ecogràfic.

Pel que fa al repòs posterior a la transferència, nosaltres vàrem recomanar 30 minuts, atès que hi ha estudis que no demostren que hi hagi diferències entre un repòs de 24 hores i un de 20 minuts [71] o altres estudis que no observen que el canvi de posició després de la transferència uterina origini moviments en la bombolla que s'observa després d'aquesta transferència [72].

4.5.5. TÈCNICA DE RECEPCIÓ D'OÒCITS DE DONANT

4.5.5.1. PROGRAMA DE SELECCIÓ DE DONANTS

Segons la Llei 35/1988, de 22 de novembre, sobre tècniques de reproducció assistida, les donants tenen una edat compresa entre 18 i 35 anys, sense antecedents familiars de malalties de transmissió genètica, un estudi físic i psíquic dins la normalitat, un estudi negatiu per a malalties de transmissió sexual i un cariotip 46 XX normal.

Tots els oòcits donats han estat obtinguts de dones sense antecedents d'esterilitat que han realitzat la donació de manera anònima, voluntària i altruista.

4.5.4.2. ESTIMULACIÓ OVÀRICA DE LA DONANT

El protocol d'estimulació ha estat l'anomenat *protocol curt*, en què s'iniciava l'agonista de la GnRH el segon dia del cicle i l'estimulació amb gonadotrofines el quart dia.

Pel que fa al control de l'estimulació i l'aspiració fol·licular, s'ha seguit la mateixa tècnica ja descrita anteriorment.

4.5.4.3. PREPARACIÓ ENDOMETRIAL DE LA RECEPTORA

La preparació endometrial de la dona receptora es va realitzar seguint bàsicament dos procediments.

En el cas que la dona presentés funció ovàrica, es va realitzar una frenació amb Decapeptyl 3,75 mg *depot* i quan presentava la menstruació s'iniciava una pauta progressiva amb valerianat d'estradiol començant amb 2 mg diaris el 8 primers dies, 4 mg diaris els 3 dies següents i augmentant fins a 6 mg diaris; és a partir d'aquí que es considerava que la pacient estava preparada per rebre els embrions.

Si la dona no presentava funció ovàrica es va iniciar directament la preparació amb valerianat d'estradiol seguint la mateixa pauta i els mateixos criteris de preparació anteriorment descrits.

Un cop obtinguts els oòcits, varen ser inseminats amb espermatozoides de la parella de la receptora o de donant, en cas que no en tingués, mitjançant FIV convencional o ICSI.

Quant a la transferència embrionària que es realitza a la receptora, la tècnica va ser la mateixa que s'ha descrit anteriorment.

4.6. AVALUACIÓ DELS RESULTATS DE LES TÈCNiques DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

Per tal de determinar el resultat de la tècnica, es va realitzar a totes les pacients, tant les sotmeses a fecundació *in vitro* com les receptores d'oòcits de donant, una determinació en sang de l'hormona gonadotrofina coriònica beta dues setmanes després de la transferència embrionària. En cas que aquesta fos positiva es va realitzar una ecografia via vaginal tres setmanes després per determinar l'evolució de l'embaràs i el nombre d'embrions. Posteriorment es va realitzar un seguiment telefònic per conèixer el desenvolupament de l'embaràs i el part.

4.7. ANÀLISI DELS RESULTATS

4.7.1. SISTEMES D'EMMAGATZEMATGE I ORGANITZACIÓ

Totes les dades han estat recollides, codificades i introduïdes en un arxiu específic de base de dades (Acces), per posteriorment ser analitzades i processades estadísticament mitjançant el paquet estadístic SPSS per a Windows.

4.7.2. TÈCNiques DE DEPURACIÓ

S'han utilitzat regles de validació per definir els valors introduïts en el programa de dades Acces. Posteriorment, en l'anàlisi i processament estadístic de les dades, s'ha utilitzat la funció «explore» del paquet estadístic SPSS per identificar els valors anòmals i revisar-los.

4.7.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA

4.7.3.1. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL PRIMER OBJECTIU

D'acord amb la finalitat descriptiva d'aquest primer objectiu, s'ha evitat fer cap inferència estadística, per la qual cosa s'ha explorat les variables sense fer comparacions entre els grups. El motiu és doble: d'una banda, atès el nombre de variables estudiades, el nombre de comparacions resultants és molt alt, per tant només per atzar s'esperaria trobar-ne un 5% de significatives. És a dir, quan a priori definim un nombre tan elevat de comparacions, no té cap sentit fixar un error tipus I en 0,05. D'altra banda, les comparacions univariants tenen molt poc sentit atesa l'existència de fenòmens de confusió i interacció entre les variables. L'abordatge d'aquestes comparacions s'ha de realitzar mitjançant una anàlisi multivariant, tal com es fa en les anàlisis per als objectius següents.

Així doncs, en aquest apartat s'ha explorat les variables i s'han representat de la manera més adient. Aquelles variables quantitatives, la distribució de les quals s'apartava significativament de la normalitat, s'han descrit mitjançant estadístics basats en ordenacions, i s'han representat mitjançant diagrames de caixa que mostren la mediana (percentil 50) i el rang interquartil o la distància entre els percentils 25 i 75 (dins del qual cau un 50% dels valors). En tots els casos s'ha respectat els valors extrems quan eren biològicament plausibles, i s'han representat en els diagrames de caixa. Quan la variable quantitativa tenia una distribució no significativament allunyada de la normalitat de manera addicional, s'han descrit els estadístics basats en moments: mitjana i desviació típica.

Les variables qualitatives s'han descrit mitjançant freqüències relatives i absolutes. Ens ha semblat apropiat en la descripció de la variable «fill viu a casa» realitzar inferències estadístiques entre els grups d'estudi ja que és una variable que no s'aborda en els objectius subseqüents. Per fer-ho hem fet servir la prova de χ^2 de Mantel-Haenszel considerant significatius valors de p inferiors a 0,05.

4.7.3.2. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL SEGON OBJECTIU

Per valorar l'impacte de la infecció pel VIH en el resultat de les tècniques de reproducció assistida s'ha seguit 3 aproximacions. En la primera s'ha comparat l'ocurrència de gestació clínica en els diferents grups d'estudi i s'han analitzat les diferències mitjançant la prova de χ^2 de Mantel-Haenszel considerant significatius valors de p inferiors a 0,05. També s'ha avaluat la força de l'impacte de la infecció sobre el resultat de les tècniques de reproducció assistida mitjançant el càlcul de l'*odds ratio* (OR) per l'ocurrència de gestació clínica, que pot ser interpretat com quantes vegades és més possible que ocorri l'esdeveniment en el grup exposat, és a dir, en les dones amb infecció per VIH. Per exemple, un OR de 0,5 significa que la possibilitat que ocorri la gestació clínica és un 50% inferior que en el grup control (dones no infectades). Tots els OR s'han descrit amb els seus intervals de confiança per avaluar la seva significació estadística (quan l'interval no talla la unitat). De manera addicional al càlcul de l'OR en tota la població també s'ha calculat aquesta mesura d'associació de manera estratificada segons la tècnica de reproducció assistida utilitzada. Finalment, s'ha ajustat l'impacte de la infecció per possibles factors de confusió que varen ser definits a priori: (i) edat de la dona (anys); (ii) diagnòstic del semen segons criteris de l'OMS (normal *versus* anormal); (iii) fàrmac utilitzat per la frenació ovàrica (agonista *versus* antagonista); i, (iv) dificultat de la transferència (sí *versus* no). Per a la construcció del model s'ha fet servir la instrucció LOGISTIC REGRESSION del SPSS11.05. Els criteris d'estimació dels paràmetres del model es van fixar en LCON 0,01 i BCON 0,0001. Totes les anàlisis de regressió s'han realitzat prèvia comprovació de les assumpcions de la regressió logística: s'ha representat gràficament els residuals per detectar desviacions rellevants de la distribució logística o normal i s'ha calculat les distàncies de Cook per detectar valors influents. A més, a partir d'un model lineal saturat s'ha estudiat la col·linealitat comprovant que totes les variables tinguessin una tolerància $<$ a 0,01. Per a l'avaluació de la significació dels paràmetres, es va fer servir la prova de Wald i es va considerar significatives p inferiors a 0,05.

4.7.3.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL TERCER OBJECTIU

Per analitzar en els cicles de fecundació *in vitro* els factors relacionats amb la tècnica que podien explicar el resultat en les dones infectades per VIH, s'ha partit d'un model amb tots els possibles factors de confusió tal com s'ha descrit en l'apartat anterior, però limitat a les dones dels grups I,

II i III. Sobre aquest model s'ha forçat totes les possibles variables predictives relacionades amb la tècnica:

- FSH: determinació de FSH el tercer dia del cicle, en una anàlisi realitzada abans de l'inici de la tècnica de reproducció assistida.
- Unitats FSH: nombre total d'unitats de FSH utilitzades durant la fase d'estimulació.
- Fol·licles > 14 mm: nombre de fol·licles de diàmetre superior a 14 mm en el darrer control ecogràfic de la fase d'estimulació.
- Taxa de maduració: nombre d'òocits madurs en relació amb el nombre d'òocits obtinguts.
- Taxa de fecundació: nombre de zigots amb dos pronuclis en relació amb el nombre d'òocits inseminats.
- Taxa de desenvolupament embrionari: nombre d'embrions viables a les 48 h posteriors a la inseminació en relació amb el nombre de zigots amb dos pronuclis.
- Embrions tipus I: nombre d'embrions tipus I el dia de la transferència embrionària.

Aquesta anàlisi també s'ha realitzat mitjançant regressió logística per l'ocurrència de gestació clínica amb el mateix procediment que el descrit en l'apartat 4.7.3.2. A més, per l'interès explicatiu d'aquest model s'ha estimat la bondat de l'ajustament de model i s'ha descrit mitjançant l'estadístic R^2 de Nagelkerke que pot ser interpretat com quin percentatge d'incertesa de l'ocurrència del fet (gestació clínica) explica el model construït.

4.7.3.4. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL QUART OBJECTIU

Per avaluar els factors relacionats amb el VIH o amb la seva medicació que poden predir i explicar la probabilitat d'èxit de les tècniques de fecundació *in vitro*, s'ha seguit una anàlisi univariant i una de multivariant. En la primera s'ha comparat la distribució de les variables relacionades amb la infecció pel VIH (llistades en l'apartat 4.4.1.5) segons l'ocurrència o no de gestació clínica i segons l'existència o no de resistència ovàrica. Per a aquestes comparacions es va fer servir la prova T-Student per a les variables quantitatives i la χ^2 de Pearson per a les qualitatives. En l'aproximació multivariant es va construir un model de regressió logística per l'ocurrència de resistència ovàrica (definida com la cancel·lació per baixa resposta o requeriments de FSH superiors a 3500 IU) que incloïa com a possibles predictors les variables: edat de la dona, índex de massa corporal, tabaquisme, nombre de mesos des del diagnòstic de

la infecció fins a la transferència embrionària, la càrrega viral en l'anàlisi prèvia a la TRA, el nombre de CD4 més baixos detectats, el nombre de limfòcits CD4 en l'anàlisi prèvia a la TRA, el nombre total de mesos en tractament amb HAART i el nombre total de mesos amb IP. Es va realitzar una selecció cap endavant de les variables basada en els canvis de la Likelihood Ratio del model i es van definir com a criteris d'inclusió i exclusió de 0,05 i 0,1, respectivament. En la construcció d'aquest model també es van comprovar les assumpcions de la regressió logística tal com s'ha descrit en l'apartat 4.7.3.2.

4.8. CONSIDERACIONS ÈTIQUES

Aquest projecte d'investigació s'ha ajustat als principis ètics per a la investigació mèdica sobre éssers humans establerts per la World Medical Association en la declaració d'Hèlsinki.

En tots els casos, els subjectes d'estudi han estat informats del treball d'investigació que s'estava realitzant i han acceptat participar-hi (consentiment informat oral).

Totes les determinacions analítiques sanguínies i exploracions complementàries s'han recollit en el curs de proves ja indicades en l'estudi i seguiment de les tècniques de reproducció assistida, per la qual cosa res d'això no ha suposat una sobre càrrega d'exploracions.

S'ha assegurat la confidencialitat de les dades obtingudes en tots els casos.

5. RESULTATS

5.1. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL PRIMER OBJECTIU

Descripció de les característiques clíniques basals de les parelles estèrils que opten a una tècnica de fecundació *in vitro* en què la dona i/o l'home estan infectats pel VIH.

	FIV-VIH	FIV-SDS	FIV-CONTROL	REC-VIH	REC-SDS	REC-CONTROL
CICLES	50	50	100	25	16*	75
COMPLETATS (no cancelats)	37	40	80	25	16	75
NOMBRE DE PARELLES	35	37	82	20	14	68

Taula 7. Nombre de casos i controls.

En la taula anterior (taula 7) es descriuen el nombre de cicles analitzats, els cicles iniciats, els cicles completats i el nombre de parelles que els han realitzat. En el cas de les recepcions d'òocits, s'han analitzat tots els cicles ja que les cancel·lacions varen ser atribuïdes a la donant. En el grup de receptores serodiscordants*, l'aparellament per edat no es va poder realitzar ja que el nombre final eren 16 casos (pàgina 73).

5.1.1. VARIABLES INDEPENDENTS (x)

5.1.1.1. Variables relacionades amb el diagnòstic d'esterilitat i d'entorn social de la parella

5.1.1.1.1 Edat de la dona en el moment de la punció follicular

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	35,5	3,1
FIV-SDS	35,3	3,3
FIV-Control	35,3	3,3
REC-VIH	38,5	2,6
REC-SDS	38,3	5,8
REC-Control	38,6	2,3
Total	36,5	3,5

Taula 8

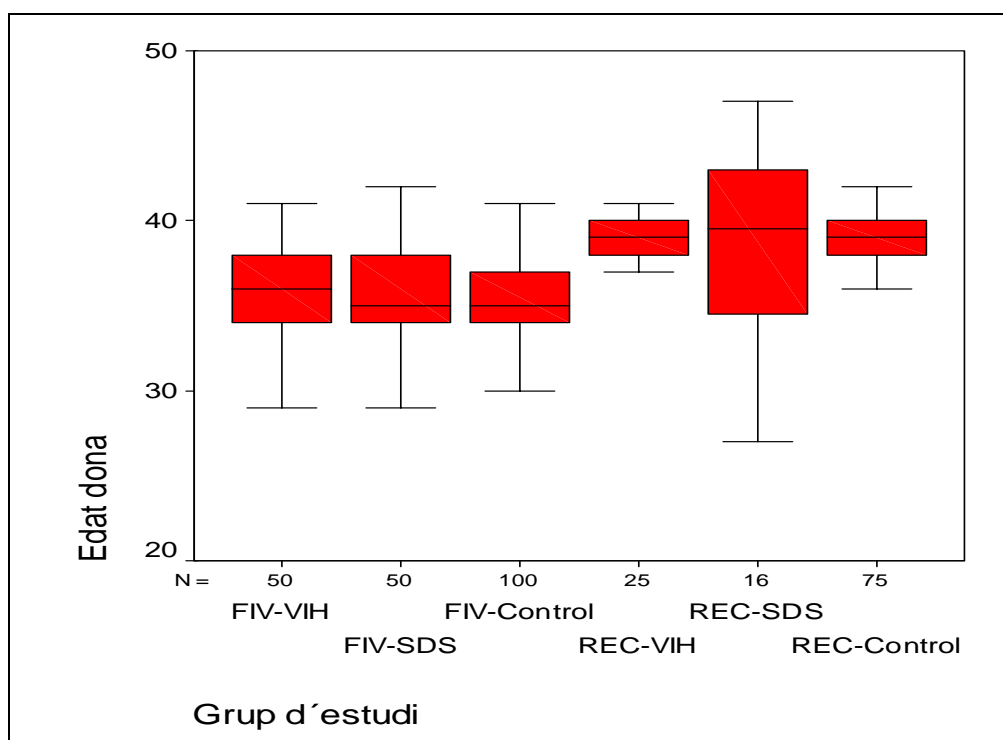


Figura 2

En la taula 8 s'observa que la mitjana d'edat entre les dones a les quals se'ls realitza FIV i les receptores d'òocits és similar comparant amb el seu grup de tractament. Això és degut al fet que l'aparellament ha estat realitzat per edat amb excepció del grup de receptores serodiscordants on sols disposàvem de 16 casos, motiu pel qual veiem que el rang interquartil és més gran que la resta (figura 2).

5.1.1.1.2. Edat de l'home en el moment de la punció fol·licular

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	38,0	6,0
FIV-SDS	38,8	9,6
FIV-Control	38,8	10,6
REC-VIH	39,8	5,7
REC-SDS	39,5	2,8
REC-Control	40,3	10,0
Total	39,1	9,0

Taula 9

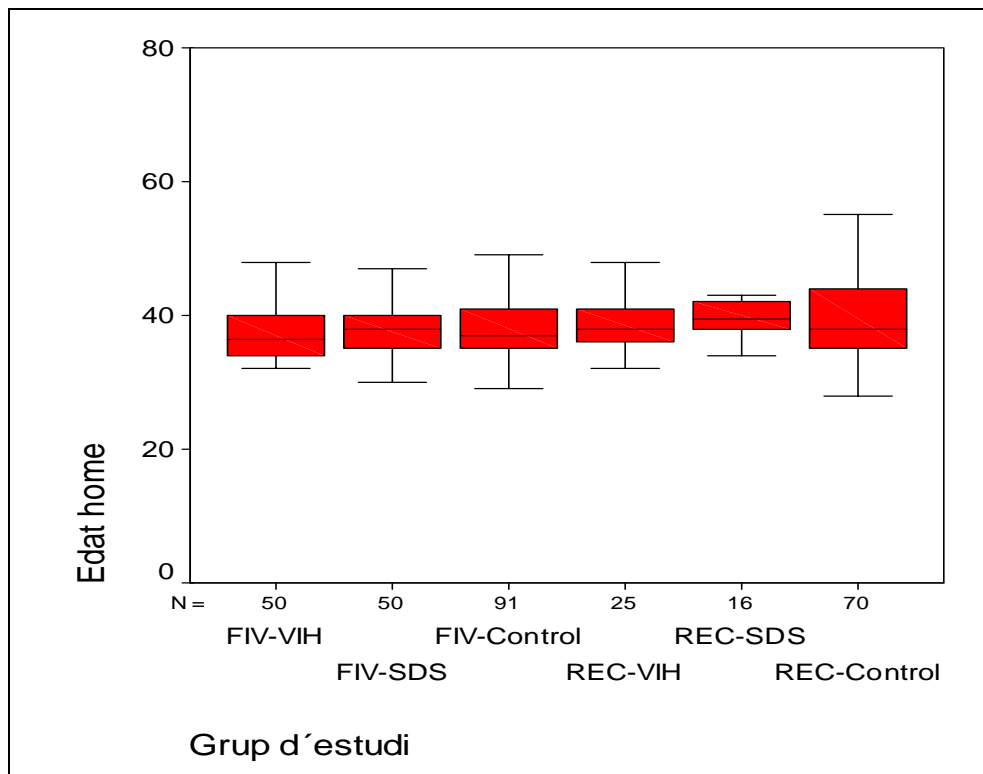


Figura 3

En la taula 9 i la figura 3 observem que l'edat dels homes que són parelles de les dones que realitzaven una TRA és similar en tots els grups.

5.1.1.1.3. Estat civil

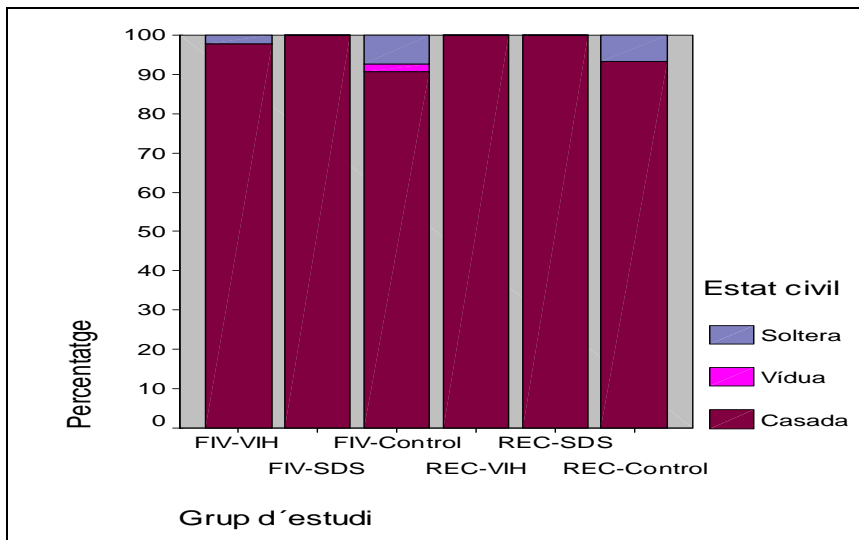


Figura 4

En la figura 4 observem que les dones en tots els grups són majoritàriament casades; cal destacar que pràcticament sols hem observat dones solteres en els grups control.

5.1.1.1.4. Nivell social i econòmic

0. Estudiants
1. Altres
2. Treballadors no qualificats
3. Treballadors qualificats i semiqualicats
4. Quadres intermedis i administratius
5. Directius i tècnics mitjans
6. Directius

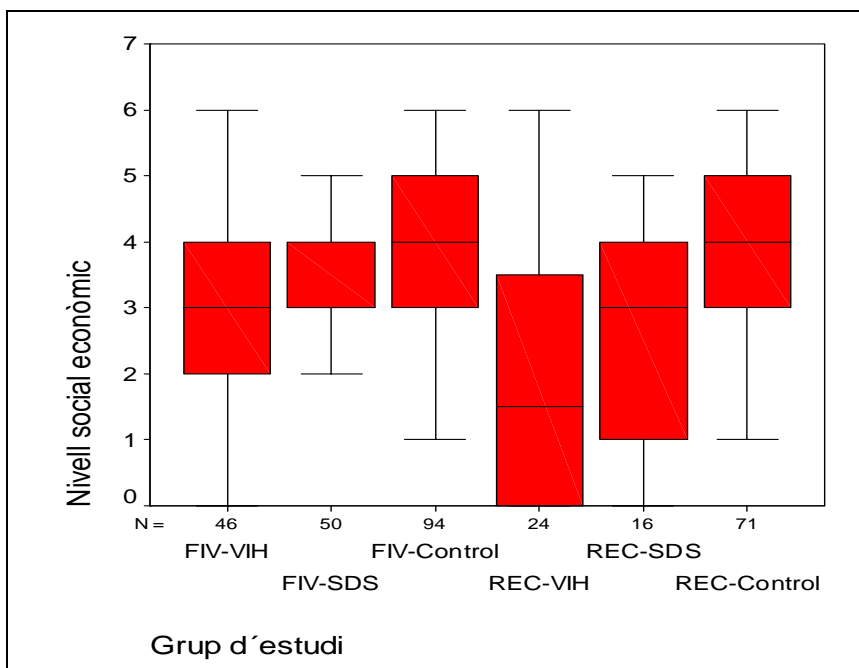


Figura 5

5.1.1.1.5. **Nivell d'estudis**

1. Analfabet
2. Sense estudis
3. Primer grau
4. Segon grau - primer cicle
5. Segon grau
6. Tercer grau (escoles universitàries)
7. Tercer grau (facultats, escoles superiors)

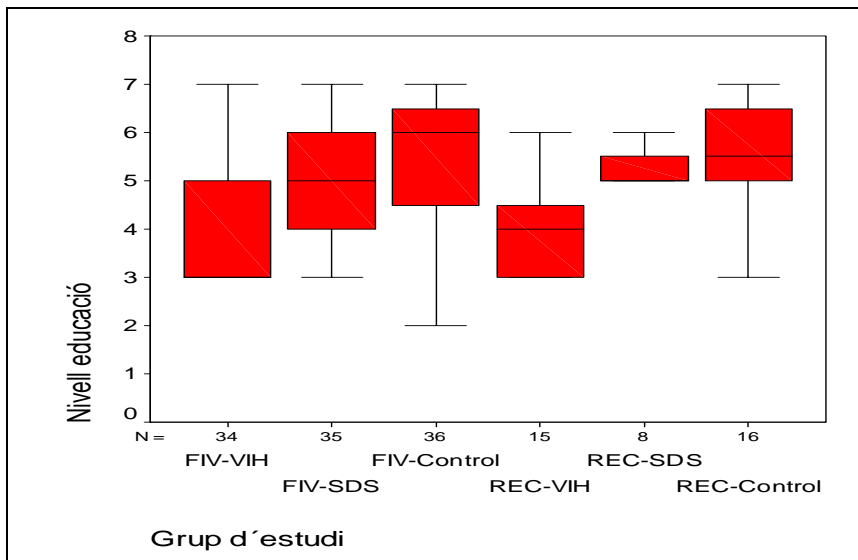


Figura 6

Quan analitzem el nivell social i econòmic i el nivell d'estudis (figures 5 i 6) observem que hi ha una tendència a ser més elevat en els grups control.

5.1.1.1.6. **Nombre total de fills**

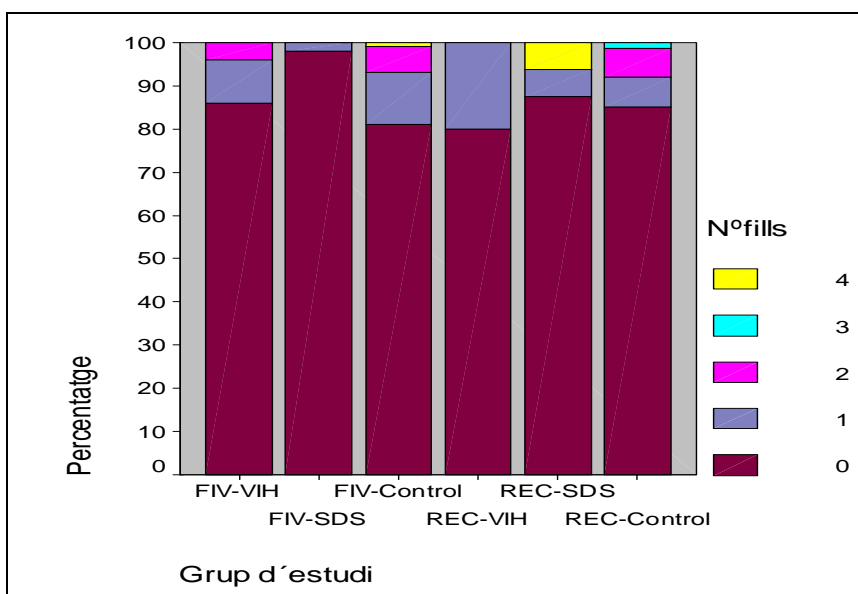


Figura 7

5.1.1.1.7. Nombre de fills obtinguts per tècniques de reproducció assistida

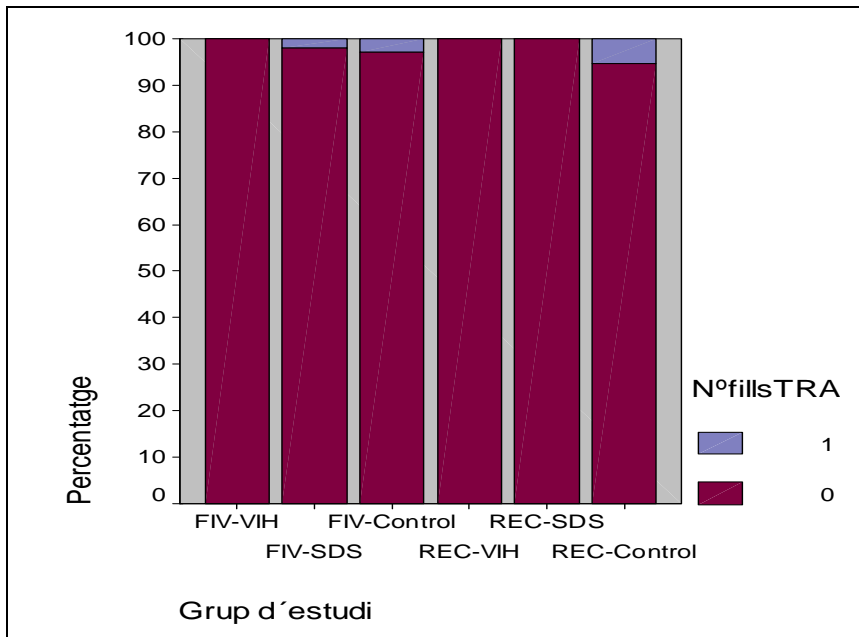


Figura 8

5.1.1.1.8. Nombre d'avortaments espontanis

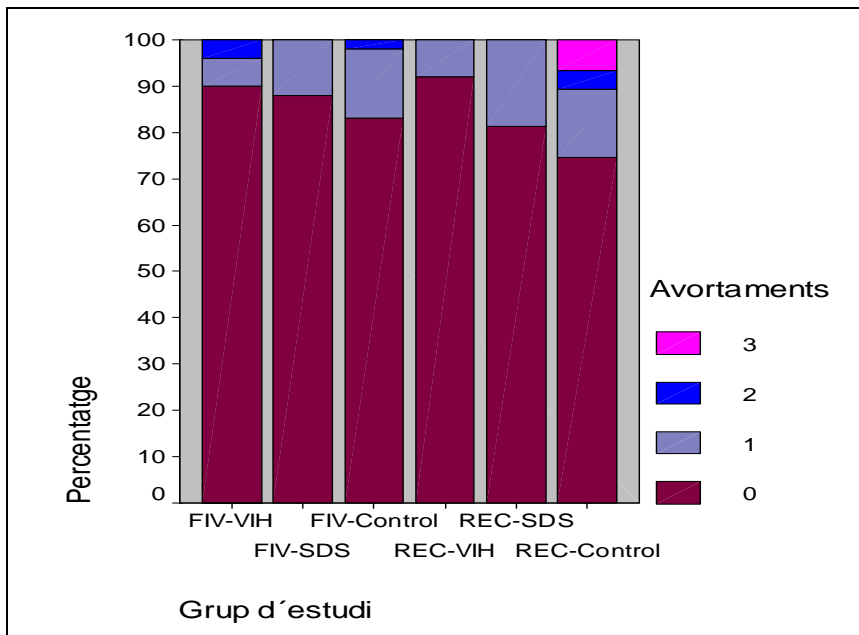


Figura 9

5.1.1.1.9. Nombre d'avortaments voluntaris

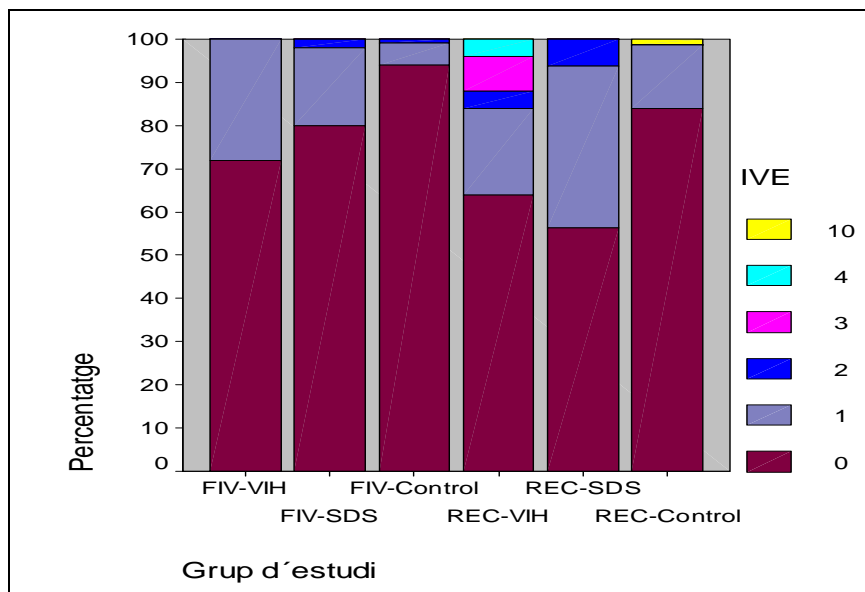


Figura 10

Quan analitzem la paritat, observem que en tots els grups, de manera predominant, les dones no tenen fills previs espontanis (figura 7), ni fruit de tècniques de reproducció assistida (figura 8). Quant a avortaments, veiem que en un percentatge elevat no en tenen, i la distribució de dones que en tenen un o més és similar en tots els grups (figura 9). El mateix hem observat en les interrupcions voluntàries d'embaràs (figura 10).

5.1.1.1.10. Nombre d'anys d'esterilitat

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	1,2	1,0
FIV-SDS	2,2	2,2
FIV-Control	3,7	3,6
REC-VIH	2,0	1,7
REC-SDS	2,9	1,5
REC-Control	4,2	3,5
Total	3,0	3,0

Taula 10

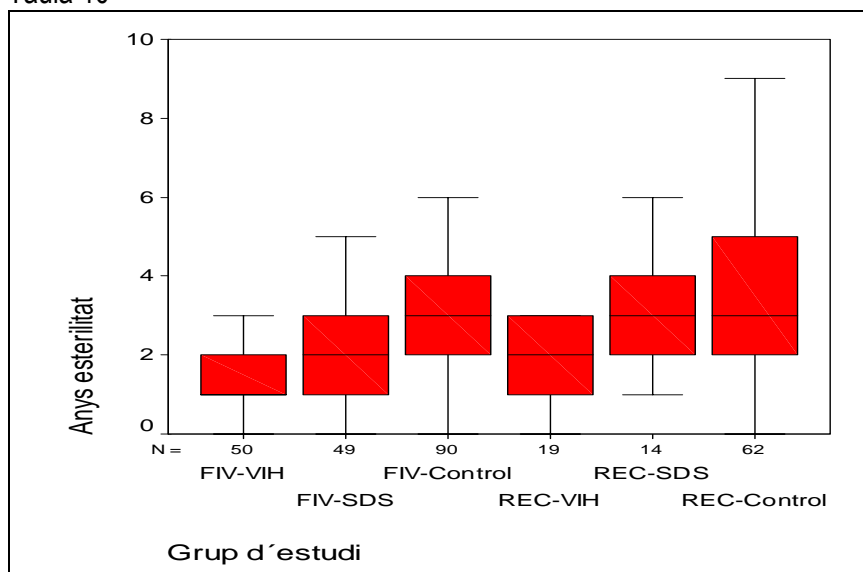


Figura 11

Quan analitzem el temps d'esterilitat de les parelles abans de realitzar una TRA (taula 10 i figura 11), observem que el nombre d'anys és superior en els grups control.

5.1.1.1.11. Serologia VIH de l'home : Grup 1 (32%) i Grup 4 (28%).

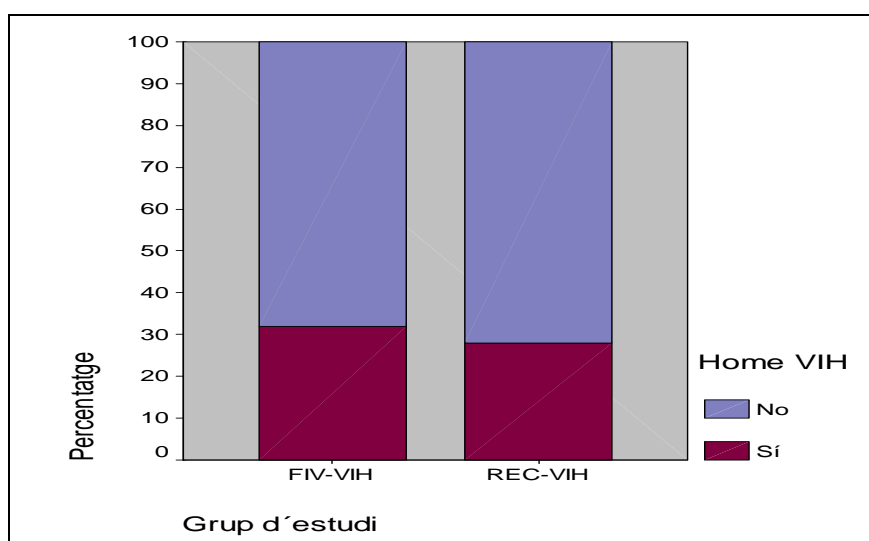


Figura 12

5.1.1.1.12. Serologia VHC de l'home

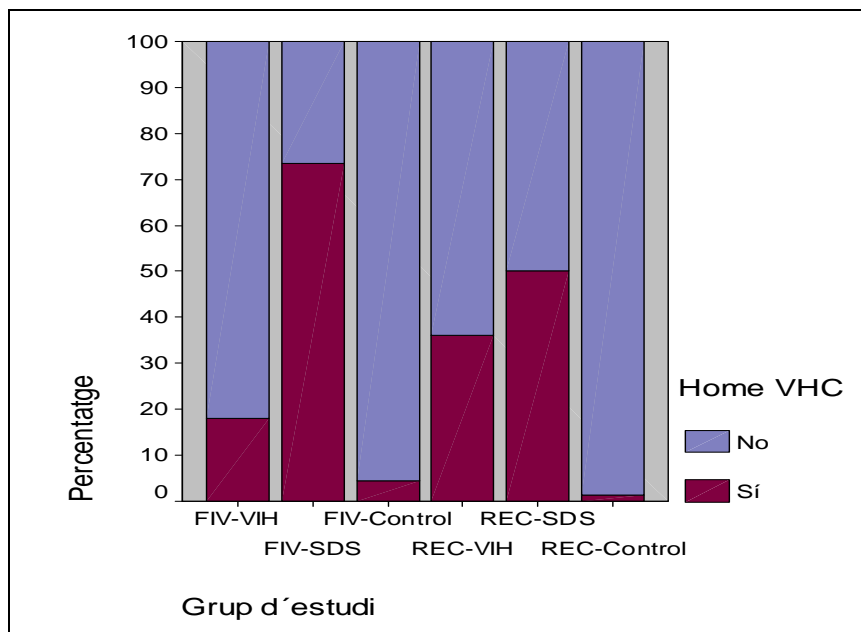


Figura 13

5.1.1.1.13. Serologia VHC de la dona

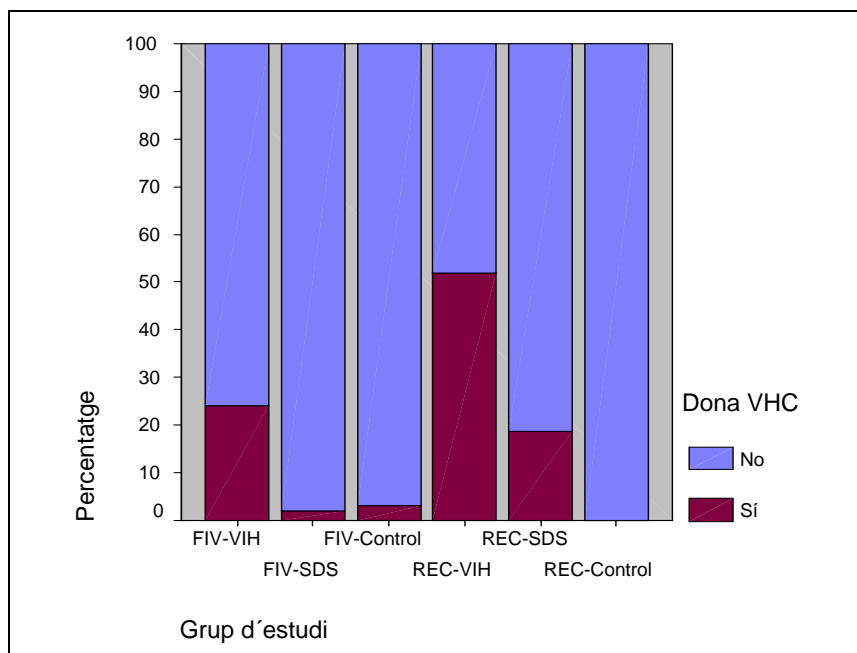


Figura 14

En les figures 12, 13 i 14 es descriu la distribució de les serologies positives per al VIH i per al virus de l'hepatitis C. Hem observat com en els grups control III i VI el percentatge d'infeccions és inferior al de la resta tant en relació amb els grups en què la dona està infectada pel VIH com en els grups serodiscordants.

5.1.1.1.14. Indicació de la tècnica de reproducció assistida

	FIV-VIH	FIV-SDS	FIV-Control	REC-VIH	REC-SDS	REC-Control
Factor masculí	13 (26%)	23 (46%)	36 (36%)	(0%)	(0%)	(0%)
Factor ovàric	1 (2%)	1 (2%)	3 (3%)	22 (88%)	15 (93,7%)	69 (92%)
Factor tubari	14 (28%)	5 (10%)	22 (22%)	0%	0%	0%
Endometriosi	0%	0%	2 (2%)	0%	0%	0%
EOD	22 (44%)	14 (28%)	34 (34%)	3 (12%)	1 (6,2%)	2 (2,6%)
Altres	0%	7 (14%)	3 (3%)	0%	0%	4 (5,3%)

Taula 11

El percentatge d'indicacions per TRA es descriuen en la taula 11, i hem pogut observar que en els grups sotmesos a FIV les més freqüents han estat factor masculí, factor tubari i esterilitat d'origen desconegut, mentre que en les receptores d'òocits la principal indicació ha estat el factor ovàric.

5.1.1.1.15. Nombre d'intents previs a la Clínica EUGIN i a fora

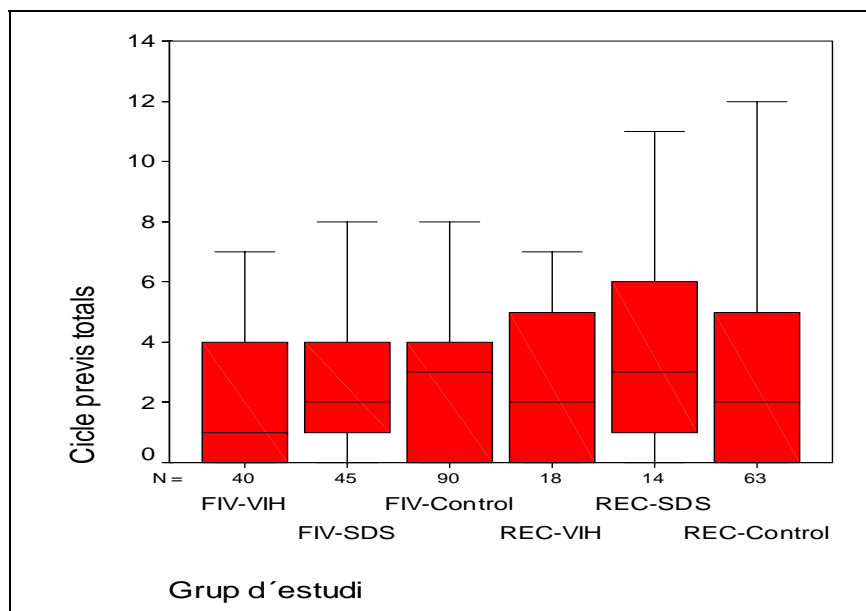


Figura 15

En la figura 15 observem que el nombre del cicle analitzat en el nostre estudi ha estat principalment el primer que realitzaven les parelles i podem observar que el nombre de cicles previs realitzats és similar en tots els grups.

5.1.1.16. Determinació de l'índex de FSH en la darrera determinació analítica (realitzada el tercer dia de cicle) previ a la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	7,8	2,6
FIV-SDS	8,1	2,1
FIV-Control	8,1	2,4
Total	8,0	2,4

Taula 12

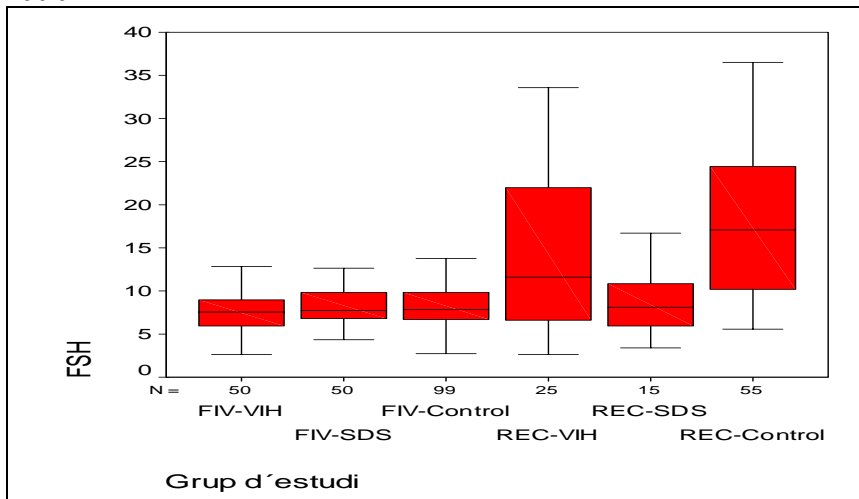


Figura 16

5.1.1.17. Determinació de l'índex de LH en la darrera determinació analítica (el tercer dia de cicle) previ a la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	6,5	3,0
FIV-SDS	5,2	2,2
FIV-Control	4,9	2,0
Total	5,4	2,4

Taula 13

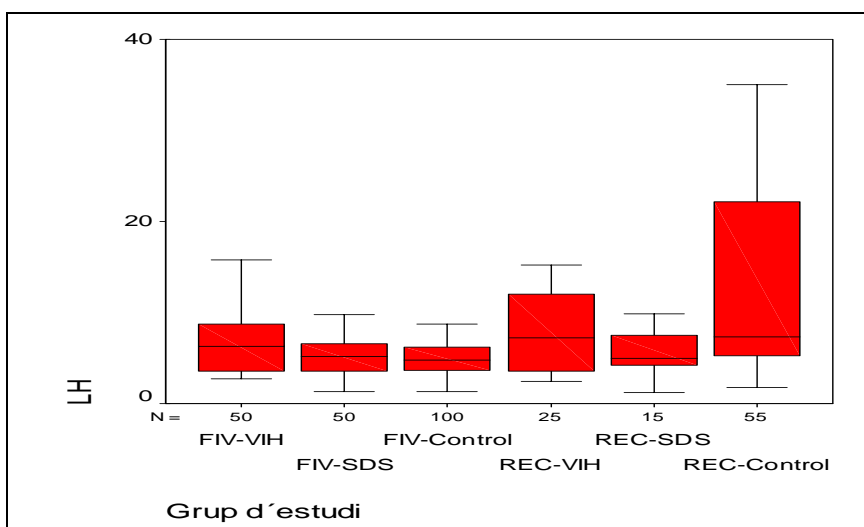


Figura 17

5.1.1.1.18. Determinació de l'índex 17- β -estradiol en la darrera determinació analítica (el tercer dia de cicle) previ a la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	42,5	25,5
FIV-SDS	38,4	14,3
FIV-Control	47,2	27,4
Total	43,8	24,5

Taula 14

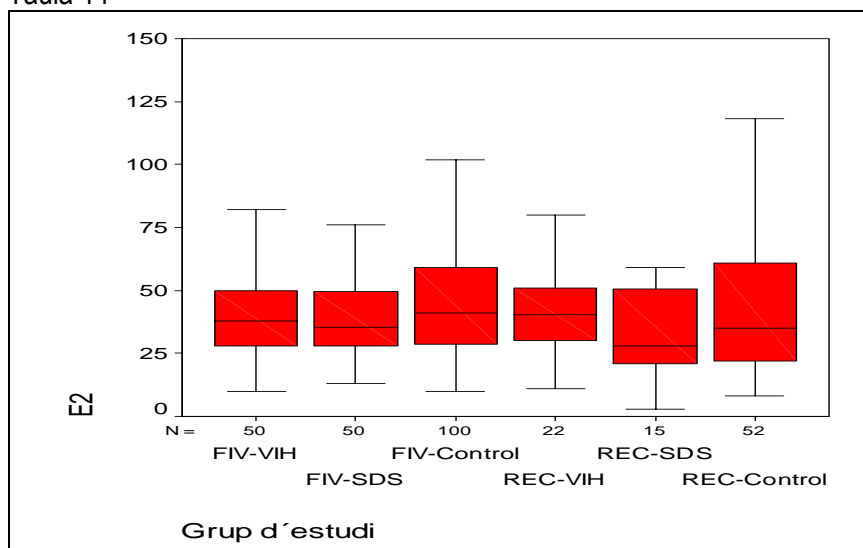


Figura 18

5.1.1.1.19. Valoració de la reserva ovàrica global

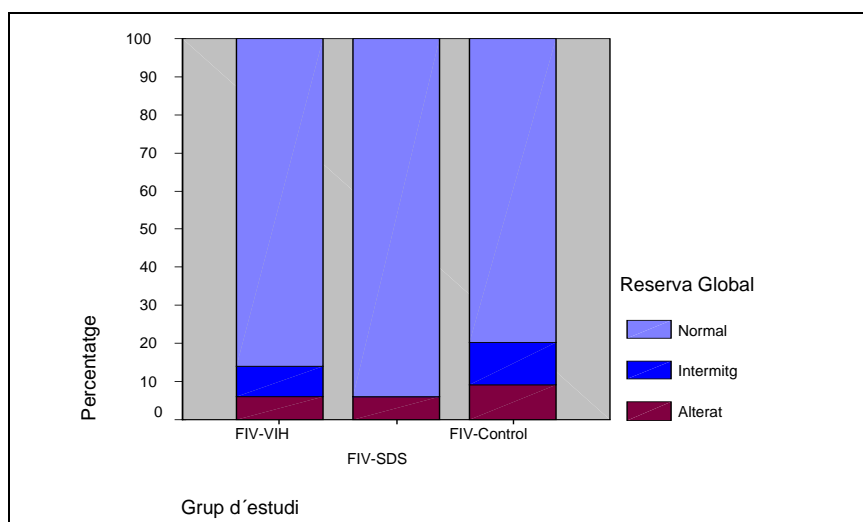


Figura 19

En les taules 12, 13 i 14, així com en les figures 16, 17, 18 i 19 es mostra els índexs del perfil hormonal realitzat el tercer dia del cicle, previ a la realització de la TRA i la valoració realitzada de la reserva ovàrica global on s'ha pogut observar que els índexs analitzats són similars entre els grups en què es realitza la mateixa TRA.

5.1.1.1.20. Valoració de la presència d'endometriosi

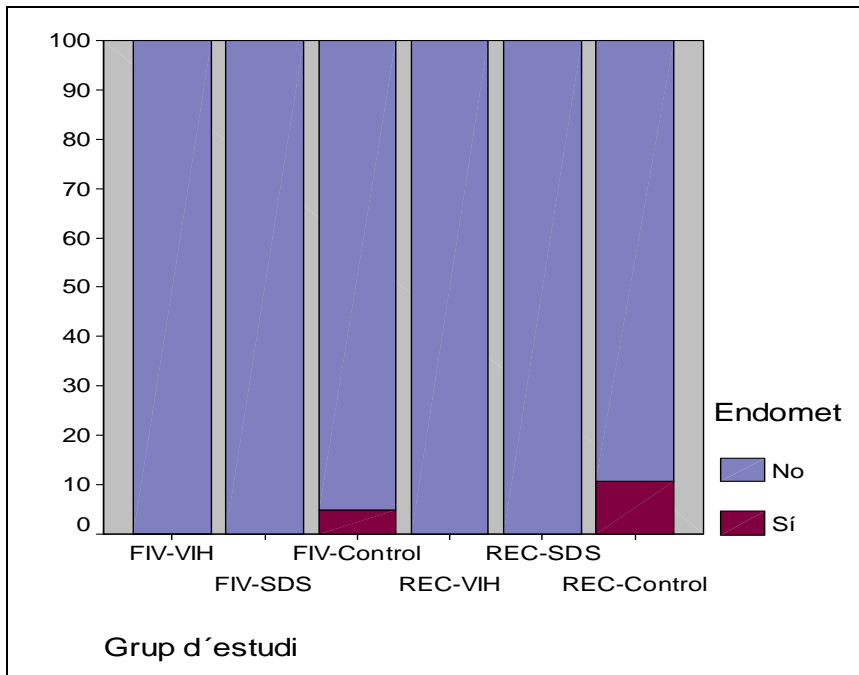


Figura 20

5.1.1.1.21. Valoració de la presència d'hidrosàlpinx visible

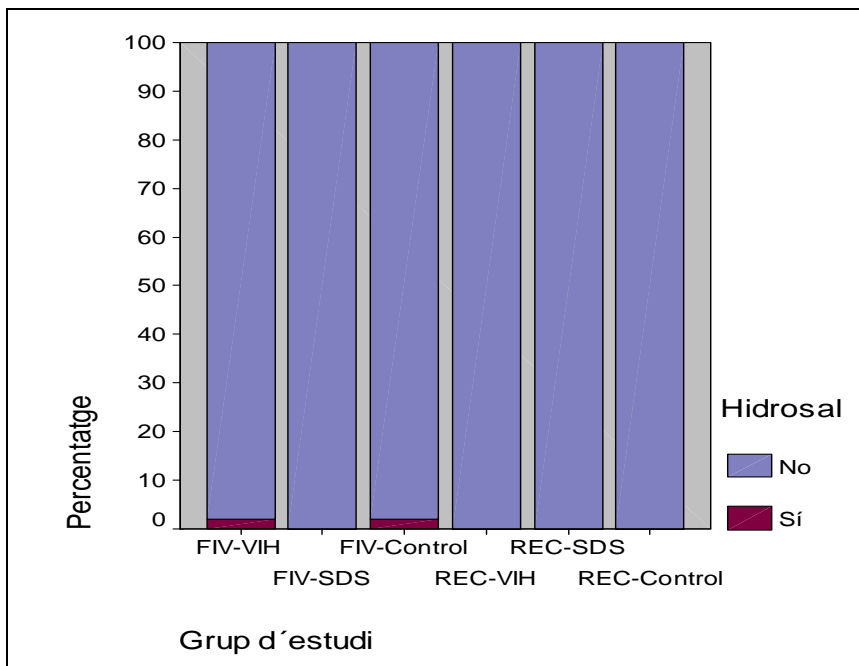


Figura 21

5.1.1.1.22. Valoració de la presència de miomes

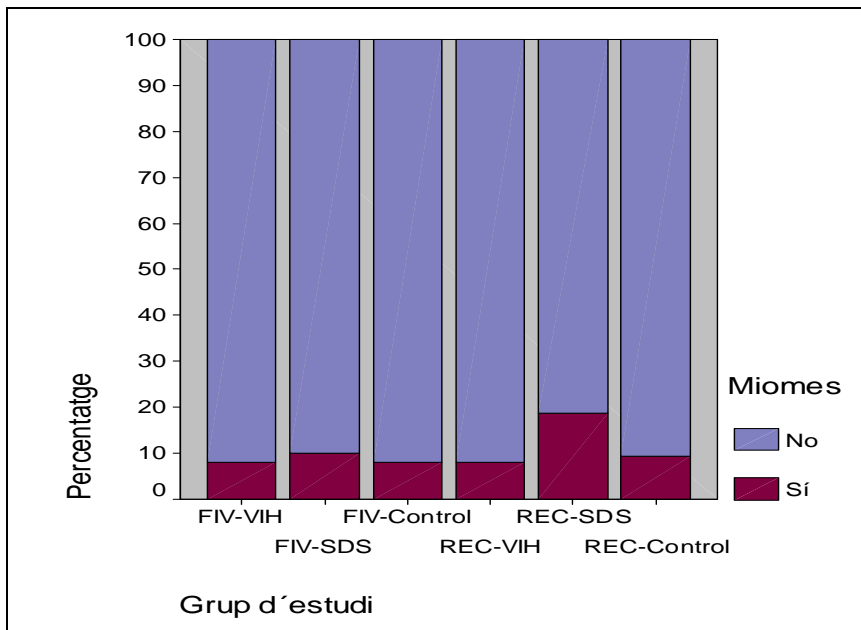


Figura 22

En les figures 20, 21 i 22 es mostra la presència d'endometriosi, hidrosàlpinx i miomes i s'observa una distribució similar d'aquests en tots els grups.

5.1.1.2. Variables relacionades amb l'estimulació

5.1.1.2.1. Fàrmac utilitzat per a la frenació (per realitzar la inhibició hipofisària)

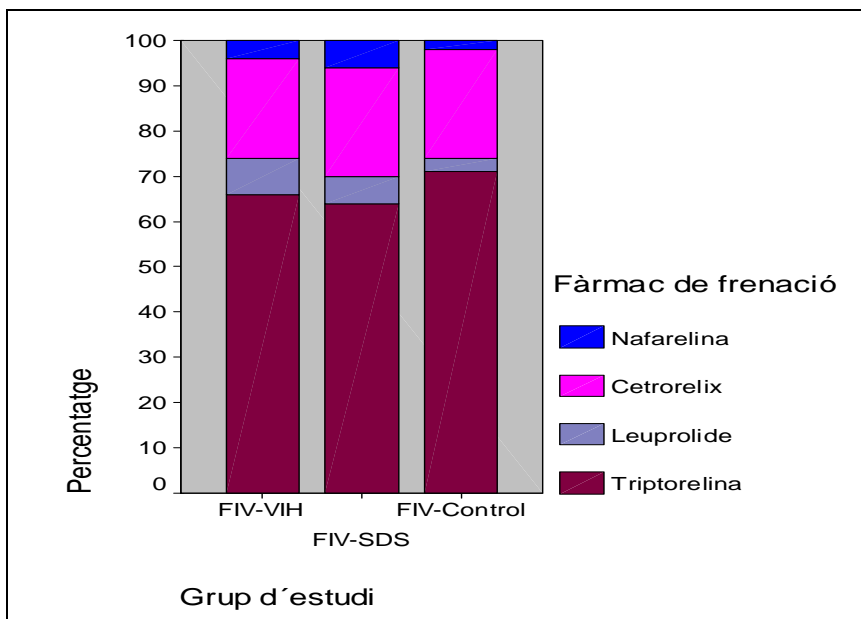


Figura 23

5.1.1.2.2. Nombre de dies en tractament amb fàrmac de frenació

5.1.1.2.2.1. Nombre de dies en tractament amb antagonistes

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	5,0	2,0
FIV-SDS	5,0	1,3
FIV-Control	5,3	4,9
Total	5,2	3,5

Taula 15

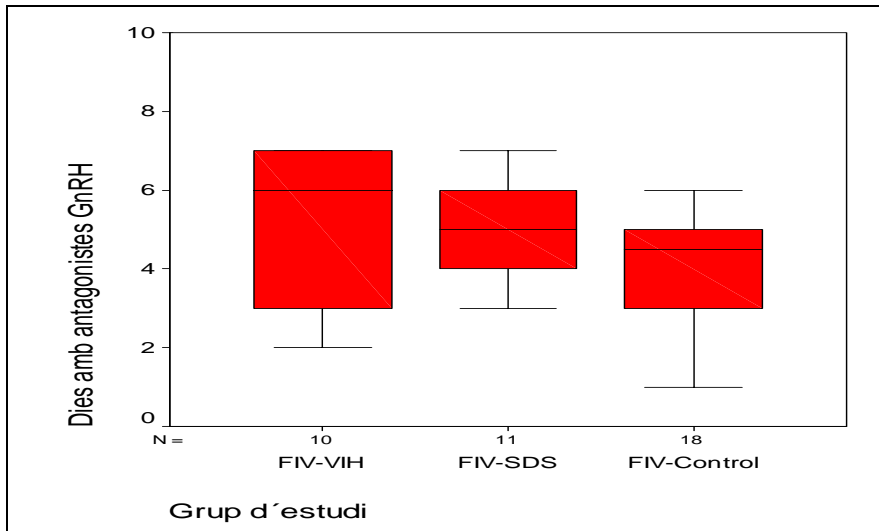


Figura 24

5.1.1.2.2.2. Nombre de dies en tractament amb agonistes

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	24,46	7,301
FIV-SDS	24,27	5,743
FIV-Control	23,84	4,475
Total	24,11	5,595

Taula 16

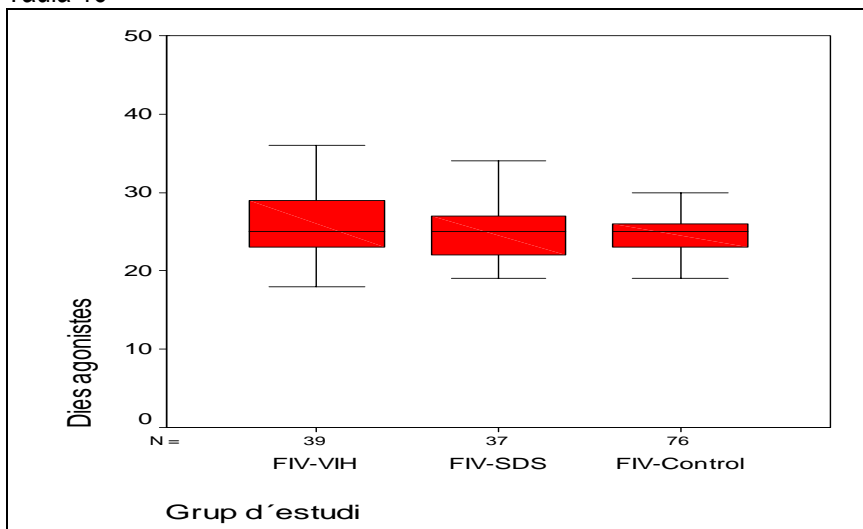


Figura 25

5.1.1.2.3. Fàrmac utilitzat per a l'estimulació

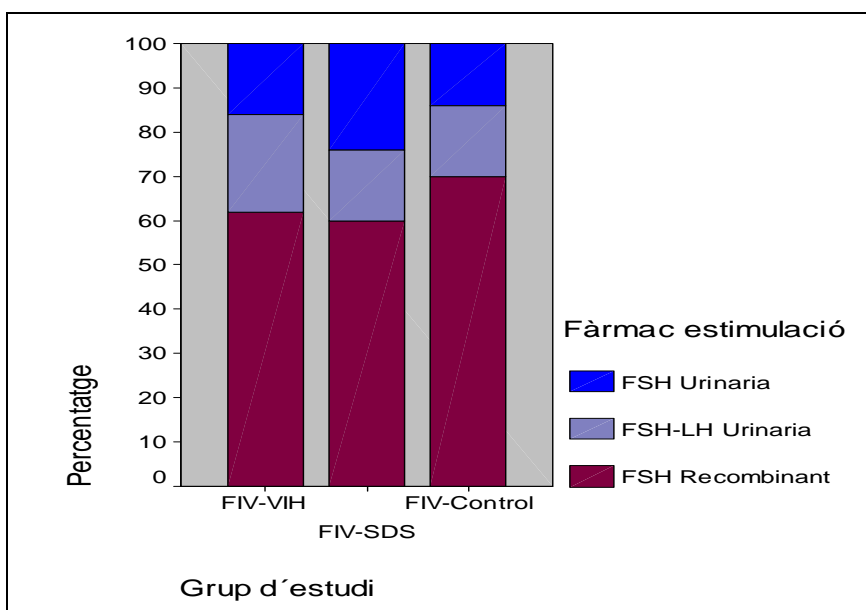


Figura 26

5.1.1.2.4. Dies totals de tractament de l'estimulació

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	10,5	2,2
FIV-SDS	10,7	2,0
FIV-Control	10,4	2,4
Total	10,5	2,2

Taula 17

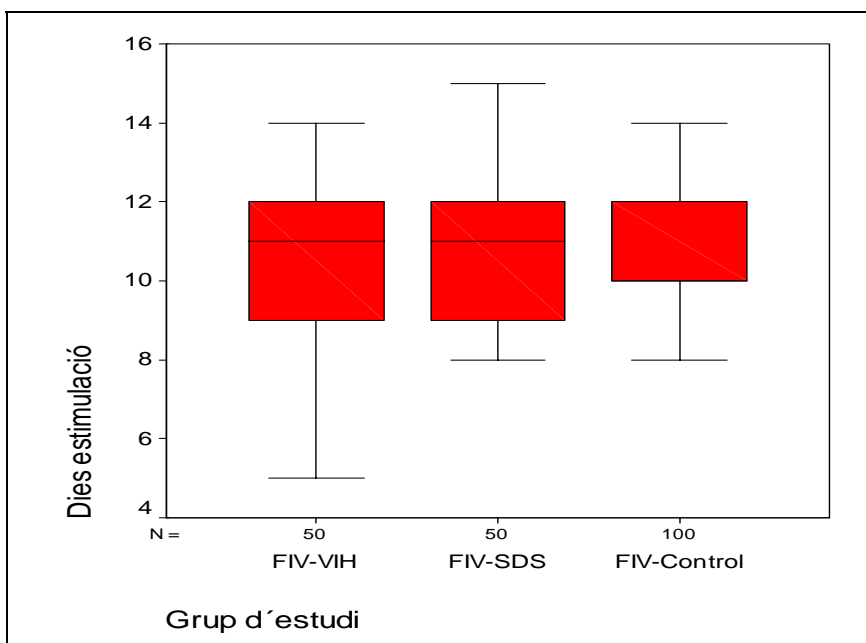


Figura 27

En les figures 23, 24, 25 i 26, així com en les taules 15 i 16, es pot observar la distribució dels fàrmacs utilitzats per a la inhibició hipofisària i per a l'estimulació, de la mateixa manera que en la figura 27 i la taula 17 es pot observar l'anàlisi dels dies en què s'han utilitzat cadascun d'ells. No es detecten diferències rellevants en tots aquests paràmetres.

5.1.1.2.5. Unitats totals de FSH requerides durant l'estimulació

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	3346,0	1274,7
FIV-SDS	3827,6	1992,7
FIV-Control	3083,4	1439,1
Total	3336,3	1582,0

Taula 18

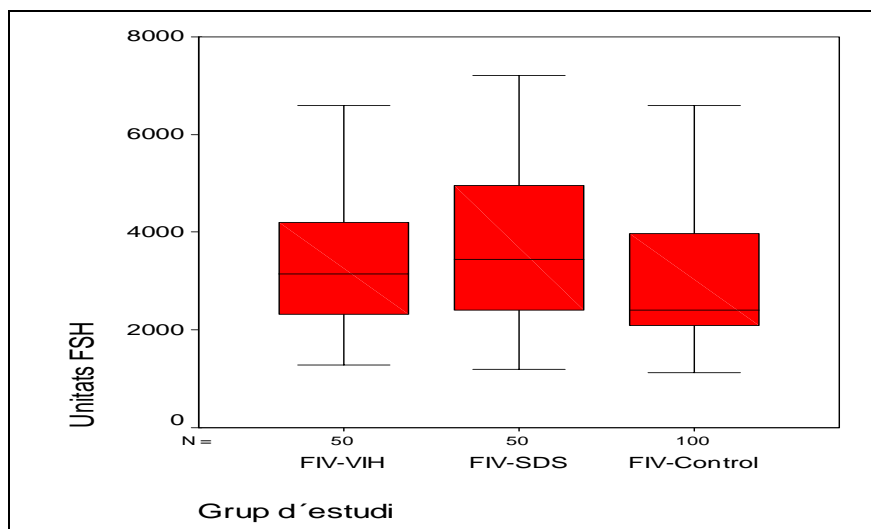


Figura 28

5.1.1.2.6. Cicles cancel·lats

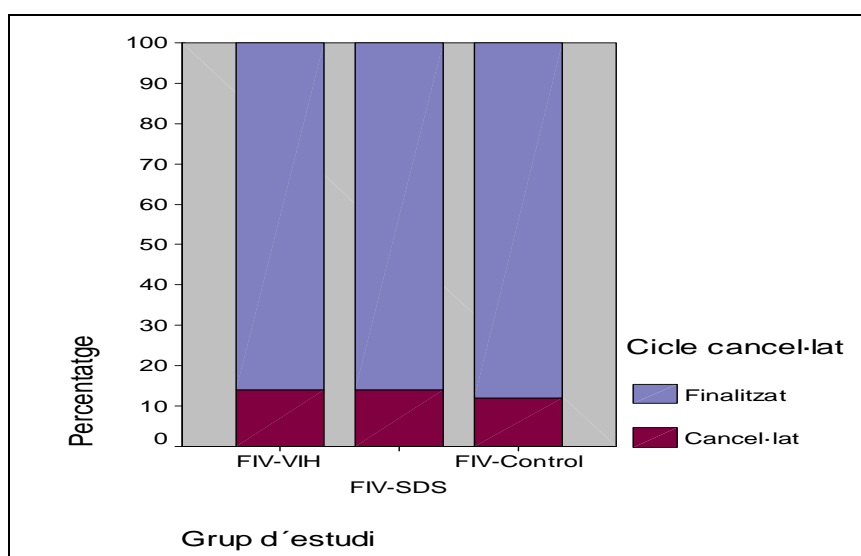


Figura 29

5.1.1.2.7. Motiu de cancel·lació

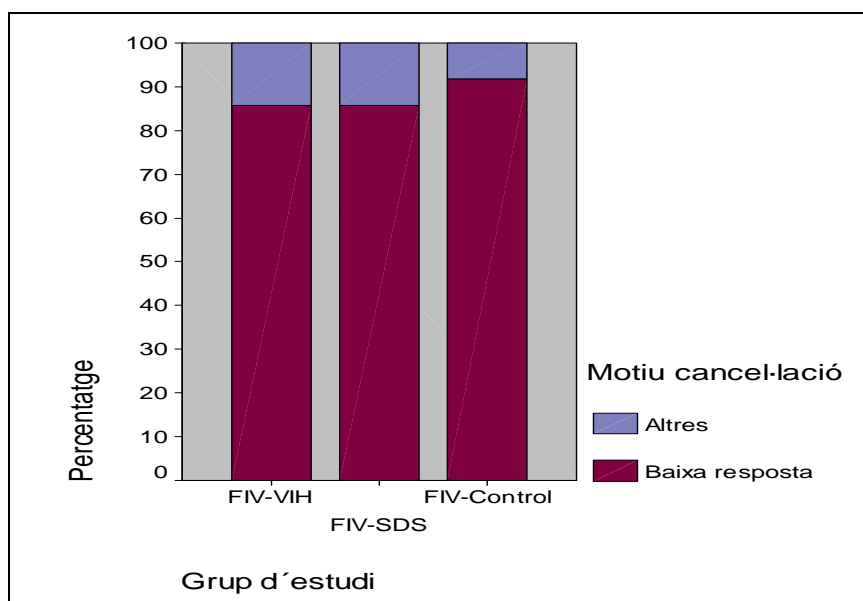


Figura 30

En la taula 18 i en les figures 28 i 29 es mostra la distribució en els tres grups sotmesos a FIV del nombre d'unitats total de FSH requerides durant l'estimulació, així com els percentatges de cicles cancel·lats. Posteriorment s'analitzaran aquests paràmetres mitjançant una regressió logística (apartat 5.3: «Anàlisi estadística del tercer objectiu»).

5.1.1.2.8. Fàrmac per desencadenar l'ovulació

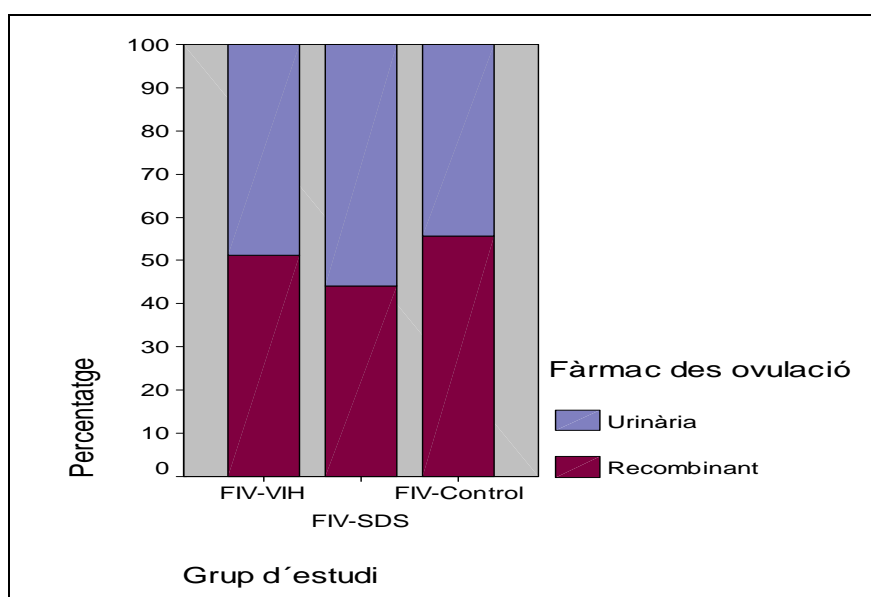


Figura 31

La distribució de fàrmacs urinaris o recombinants a l'hora de desencadenar l'ovulació ha estat similar en tots els tres grups sotmesos a FIV, tal com ens mostra la figura 31.

5.1.1.2.9. Nombre de fol·licles superiors a 14 mm el dia del darrer control fol·licular

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	9,5	7,2
FIV-SDS	8,1	3,3
FIV-Control	8,8	4,9
Total	8,8	5,3

Taula 19

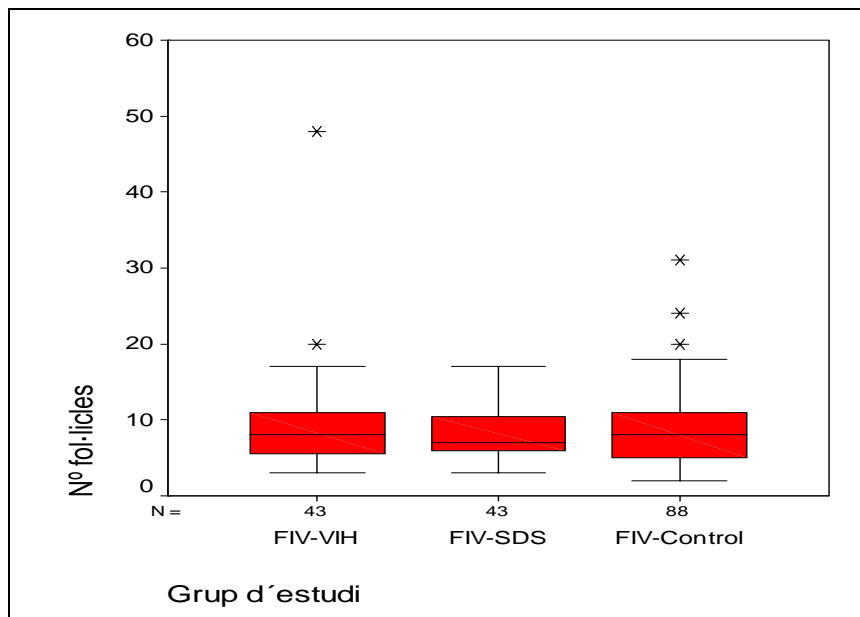


Figura 32

En la darrera ecografia realitzada durant la fase d'estimulació ovàrica, el nombre de fol·licles de diàmetre mitjà superior a 14 mm va ser similar en els tres grups (figura 32 i taula 19).

5.1.1.2.10. Complicacions

Solament una pacient va ser ingressada per hiperestimulació ovàrica i està inclosa en el grup 1.

5.1.1.3. Variables relacionades amb la preparació endometrial de la receptora

5.1.1.3.1. Dones en menopausa

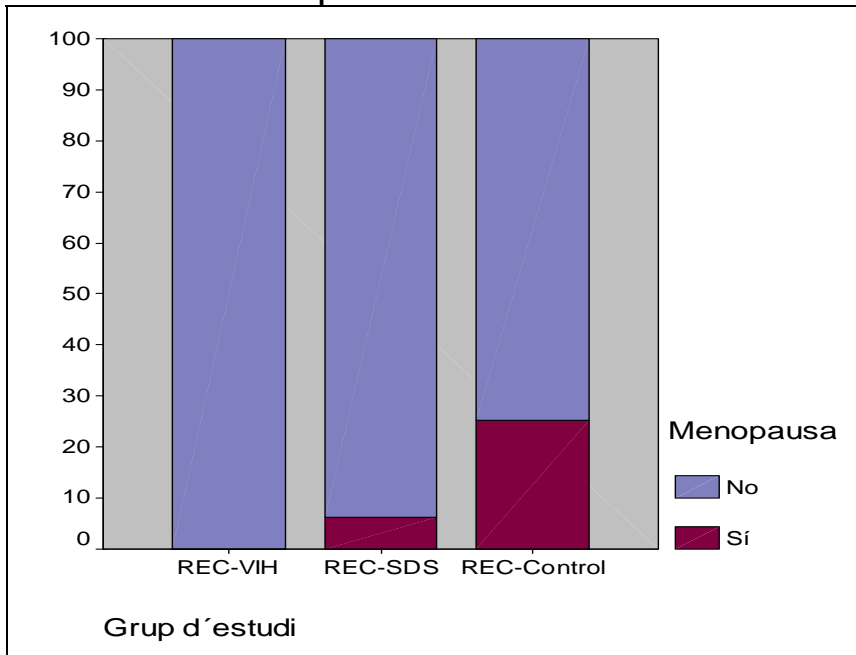


Figura 33

5.1.1.3.2. Dies en tractament amb valerianat d'estradiol

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
REC-VIH	30,9	13,8
REC-SDS	36,1	17,7
REC-Control	27,9	14,1
Total	29,8	14,8

Taula 20

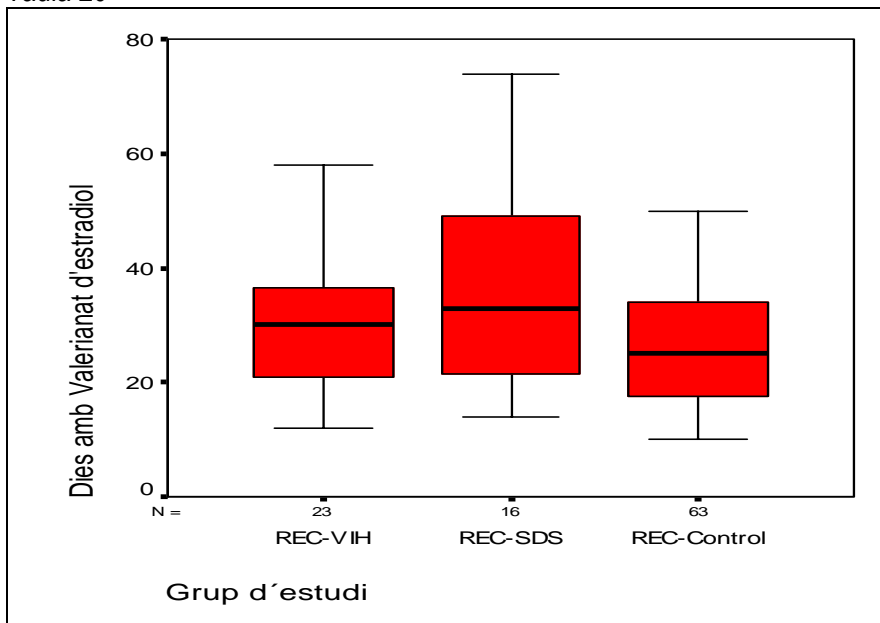


Figura 34

5.1.1.3.3. Fàrmac utilitzat per a la inhibició hipofisària en la receptora

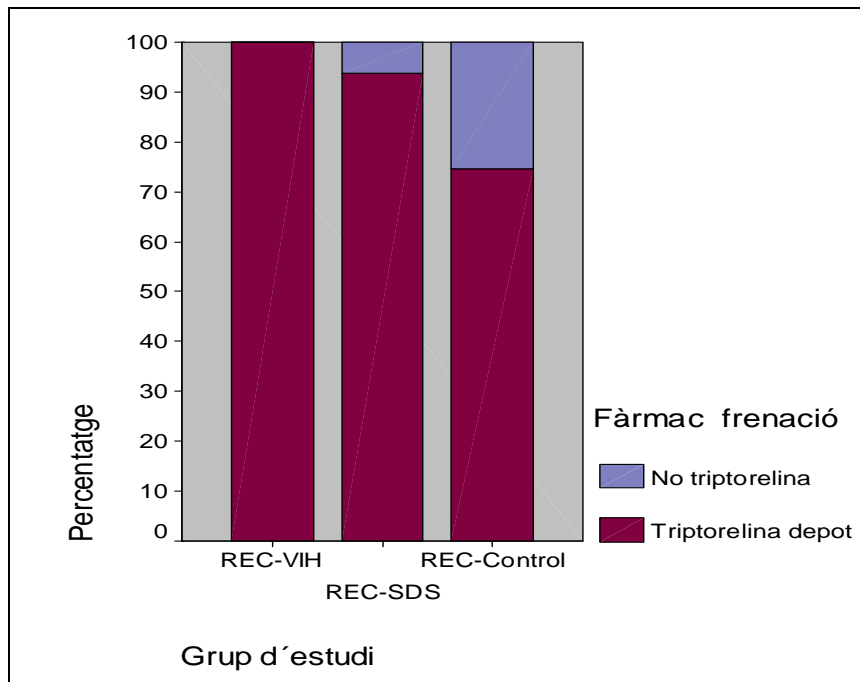


Figura 35

En l'apartat 5.1.1.3 mostrem l'anàlisi de les variables relacionades amb la receptora i hem observat que en el grup de dones infectades pel VIH no n'hi ha que estiguin en menopausa (figura 33). Per això la utilització de triptorelina depot per a la inhibició hipofisària de la receptora ha estat superior en aquest grup (figura 35). Però pel que fa als dies en tractament amb valerianat d'estradiol (taula 20 i figura 34), ha estat similar en tots tres grups.

5.1.1.4. Variables relacionades amb la donant d'òcits

5.1.1.4.1. Edat de la donant en el moment de la punció fol·licular

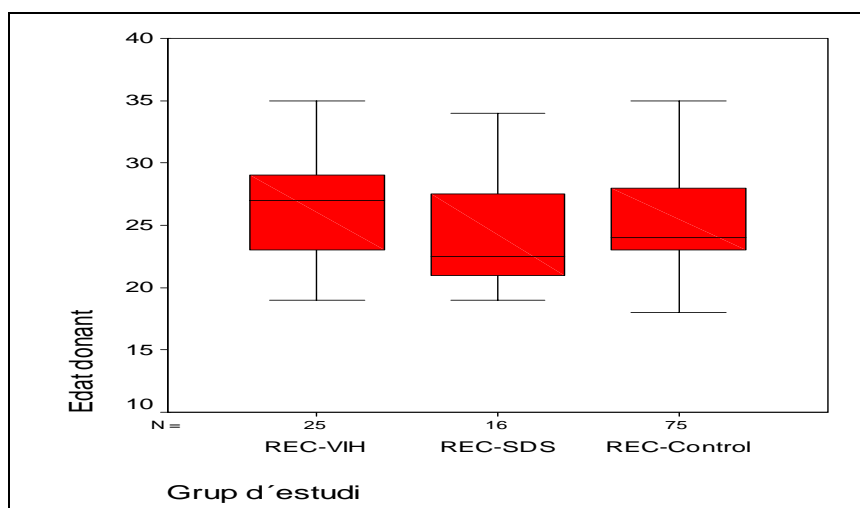


Figura 36

5.1.1.4.2. Nombre de fills de la donant

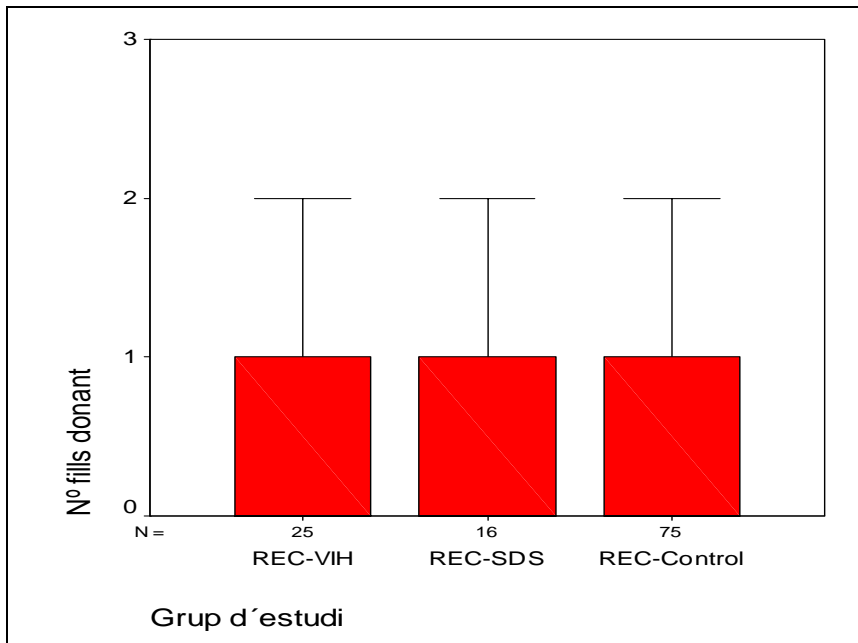


Figura 37

5.1.1.4.3. Nombre d'interrupcions voluntàries de la donant

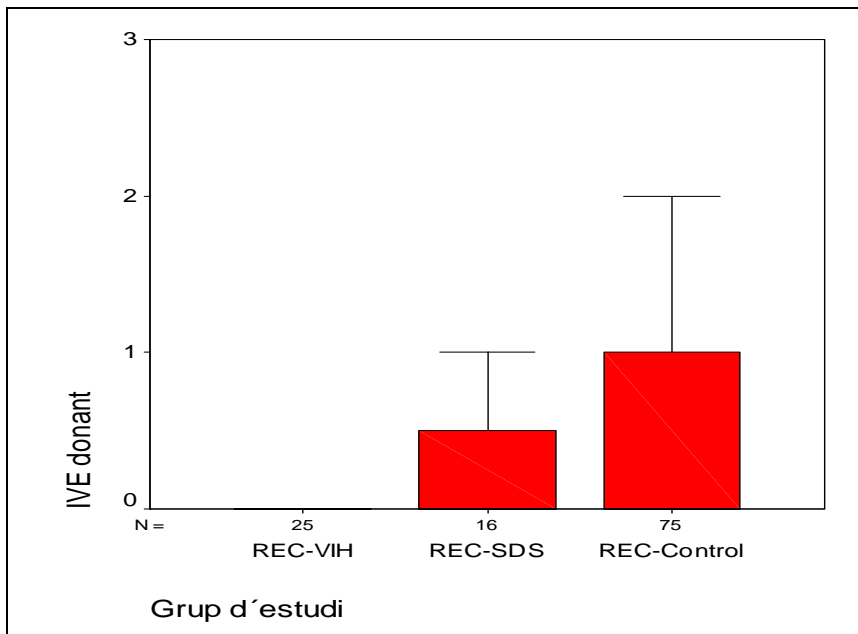


Figura 38

5.1.1.4.4. Nombre de cicles previs realitzats per la donant

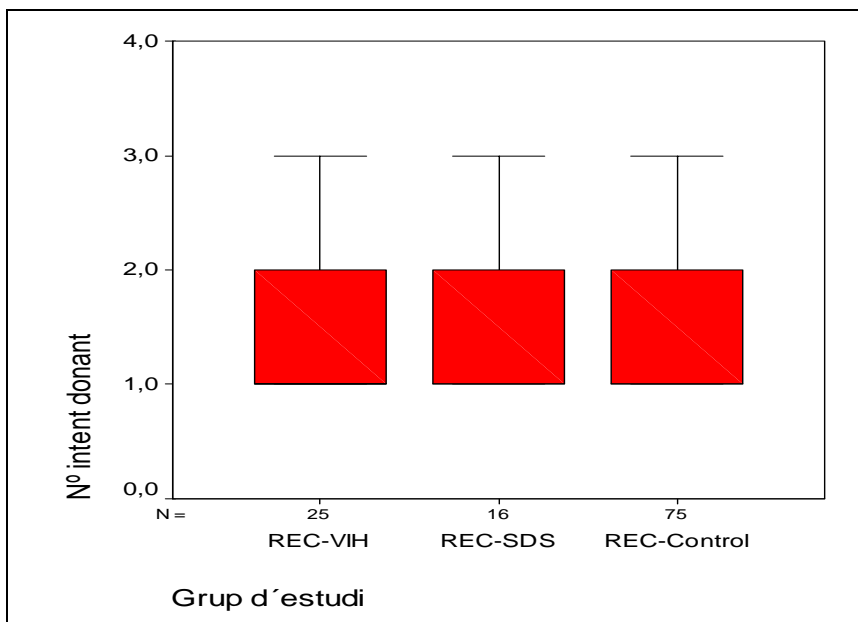


Figura 39

Hem analitzat paràmetres relacionats amb les donants i els cicles realitzats per aquestes amb l'objectiu de valorar si aquests ens poden influir en les taxes d'embaràs de les receptores. Hem analitzat l'edat de les donants (figura 36), el nombre de fills (figura 37), el nombre d'interrupcions voluntàries (figura 38) i el nombre de cicles previs realitzats (figura 39), i no s'han observat diferències rellevants que ens poguessin influenciar en els resultats finals.

5.1.1.4.5. Fàrmac utilitzat per a la frenació en la donant

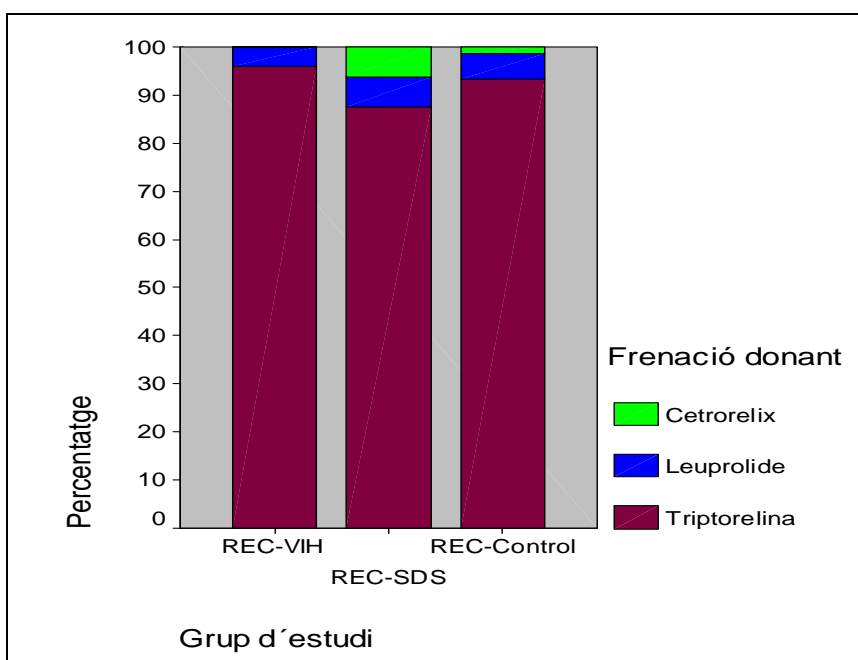


Figura 40

5.1.1.4.6. Nombre de dies en què s'ha utilitzat un fàrmac per a la frenació

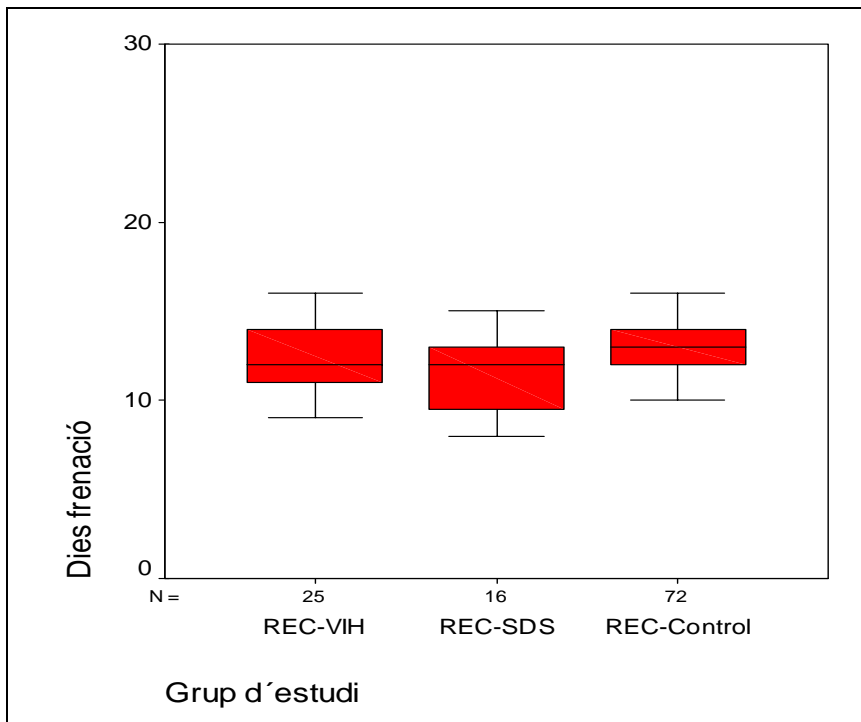


Figura 41

5.1.1.4.7. Fàrmac utilitzat per a l'estimulació

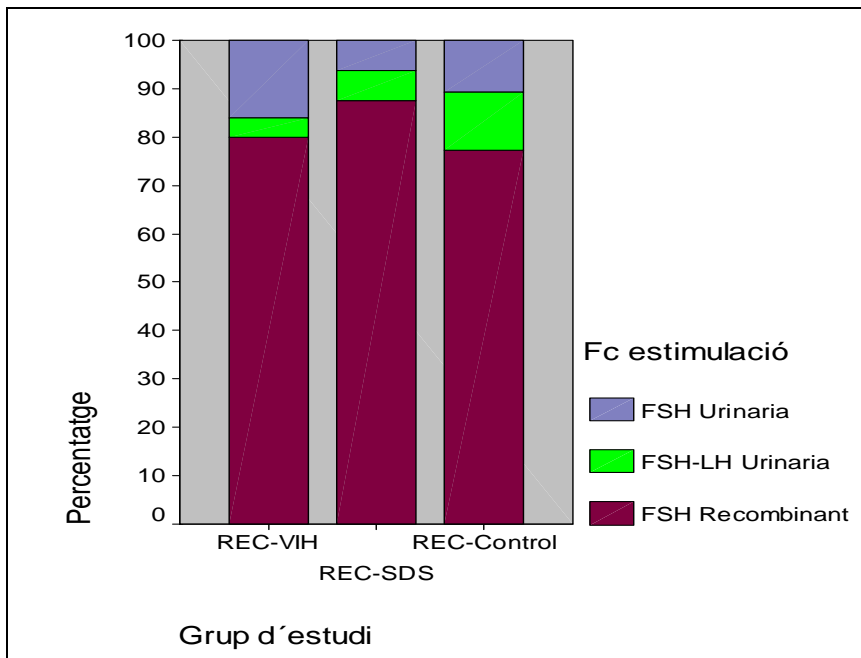


Figura 42

5.1.1.4.8. Nombre de dies en què s'ha utilitzat un fàrmac per a l'estimulació

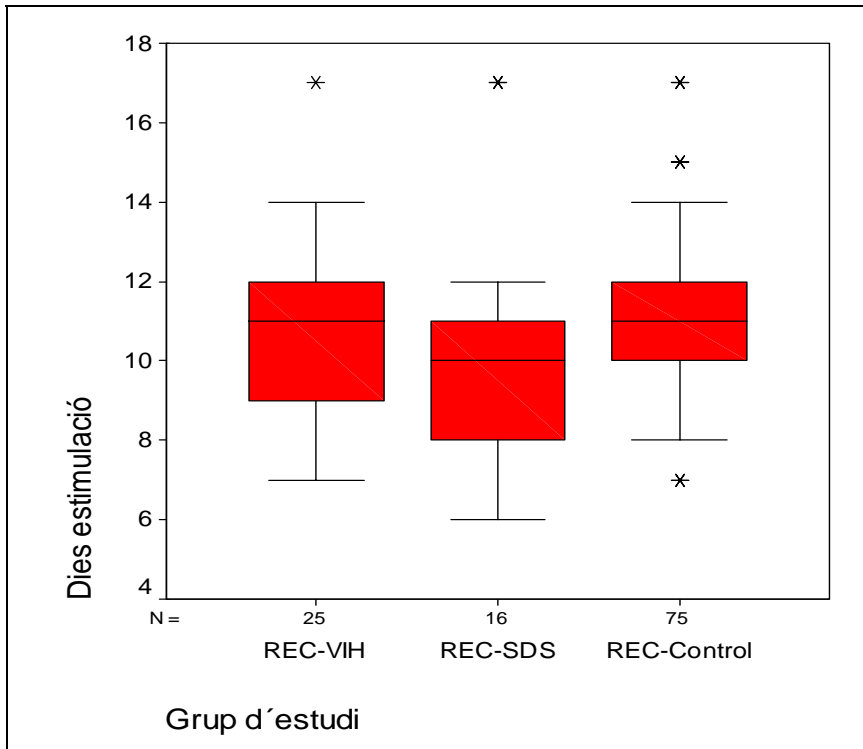


Figura 43

5.1.1.4.9. Unitats totals de FSH requerides per a l'estimulació de la donant

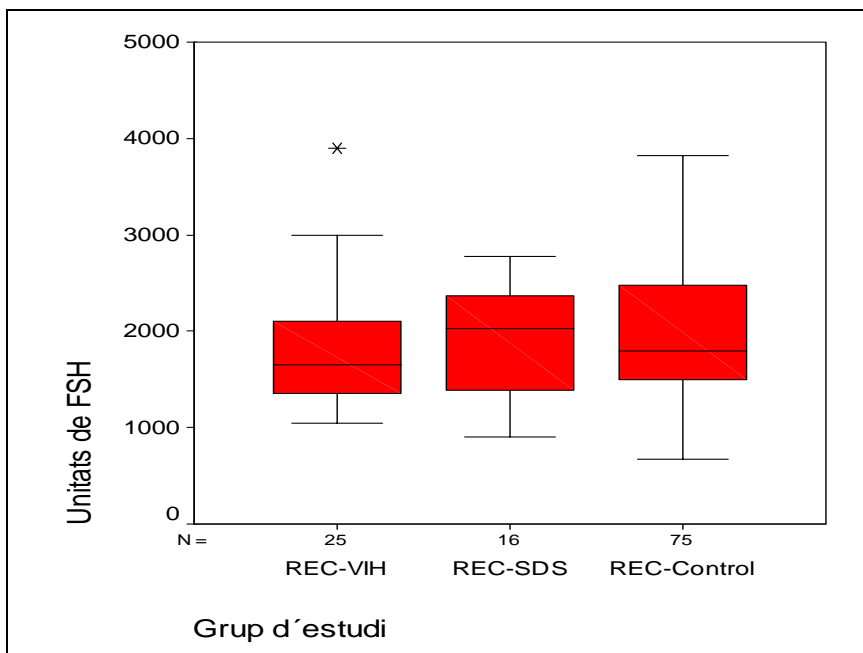


Figura 44

5.1.1.4.10. Fàrmac utilitzat per desencadenar l'ovulació en la donant

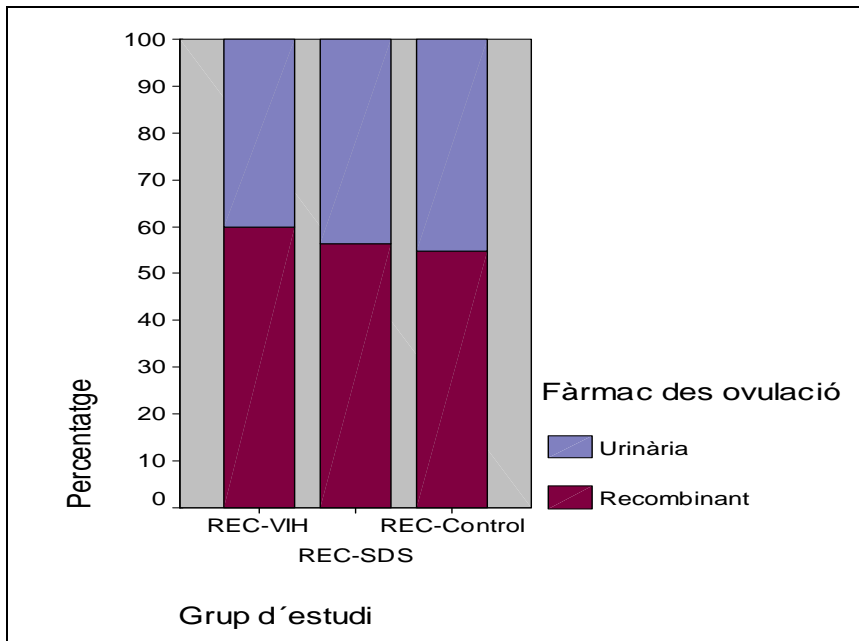


Figura 45

5.1.1.4.11. Nombre de fol·licles > 14 mm en l'últim control ecogràfic de la donant

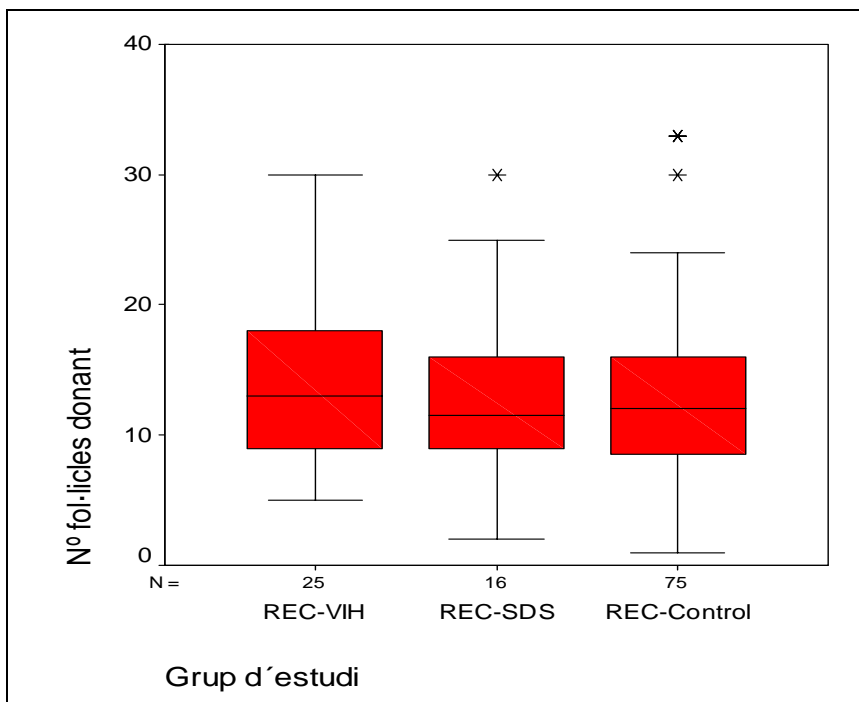


Figura 46

5.1.1.4.12. Nombre d'òcits obtinguts en la punció fol·licular de la donant

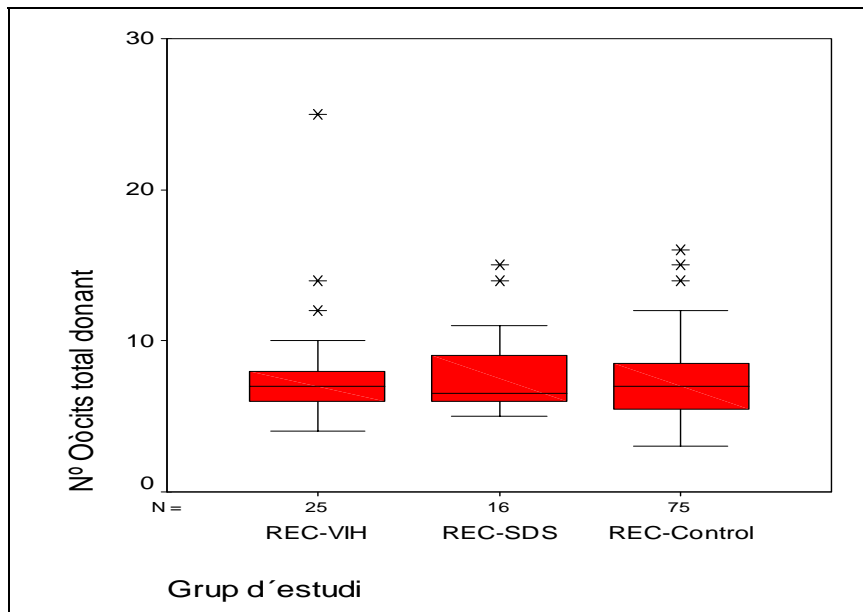


Figura 47

5.1.1.4.13. Nombre d'òcits madurs obtinguts de la donant

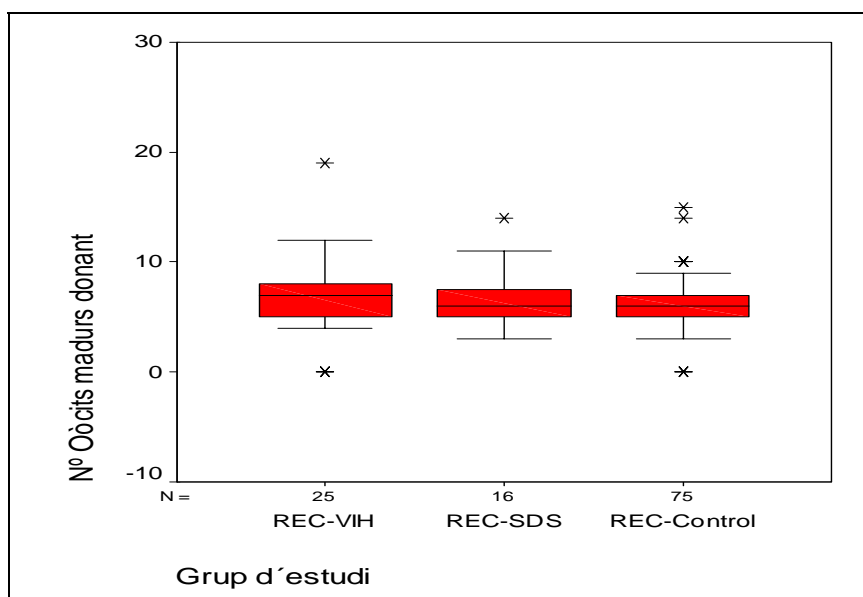


Figura 48

En l'anàlisi dels cicles realitzats per les donants hem vist que tant en relació amb els fàrmacs utilitzats per a la frenació, estimulació o per desencadenar l'ovulació, així com els dies en què s'han utilitzat o les unitats totals de FSH requerides (figures 40, 41, 42, 43, 44, 45), no hi ha diferències rellevants. El mateix succeeix en la valoració del nombre de fol·licles superiors a 14 mm en el darrer control ecogràfic durant l'estimulació o el nombre d'òcits obtinguts, tant els totals com els madurs, el dia de la punció (figures 46, 47 i 48).

5.1.1.5. Variables relacionades amb el VIH

5.1.1.5.1. Malalties de transmissió sexual prèvies a la TRA

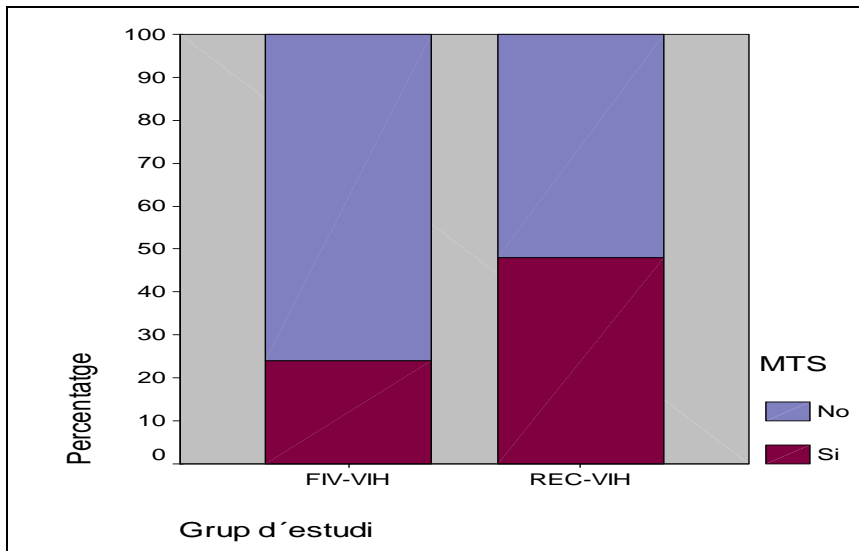


Figura 49

5.1.1.5.2. Tipus de malalties de transmissió sexual / patologia cervical

	FIV-VIH	REC-VIH
Patologia cervical	8 (16%)	7 (28%)
Herpes genital	2 (4%)	3 (12%)
MIP	2 (4%)	0

Taula 21

5.1.1.5.3. Grups de risc pel VIH

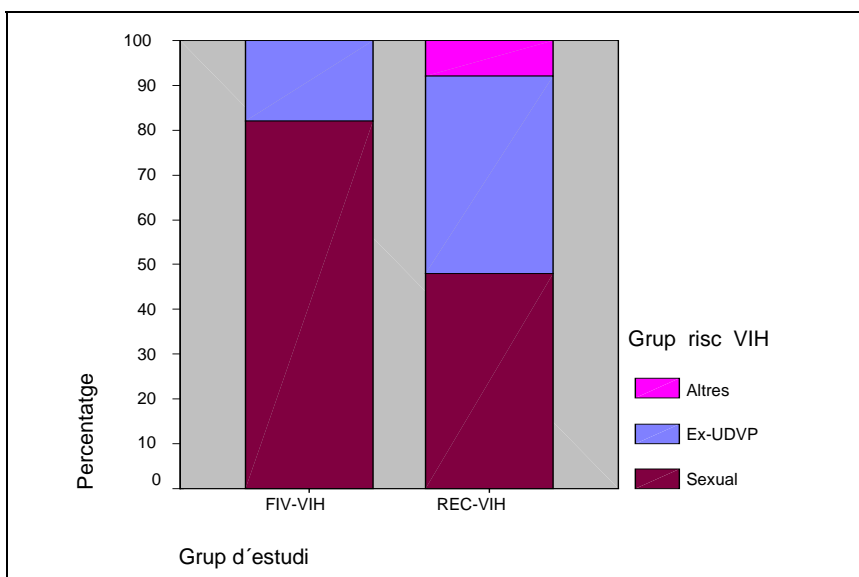


Figura 50

5.1.1.5.4. Mitjana de cigarretes per dia des del diagnòstic de VIH

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	6,6	8,5
REC-VIH	6,2	8,7
Total	6,5	8,5

Taula 22

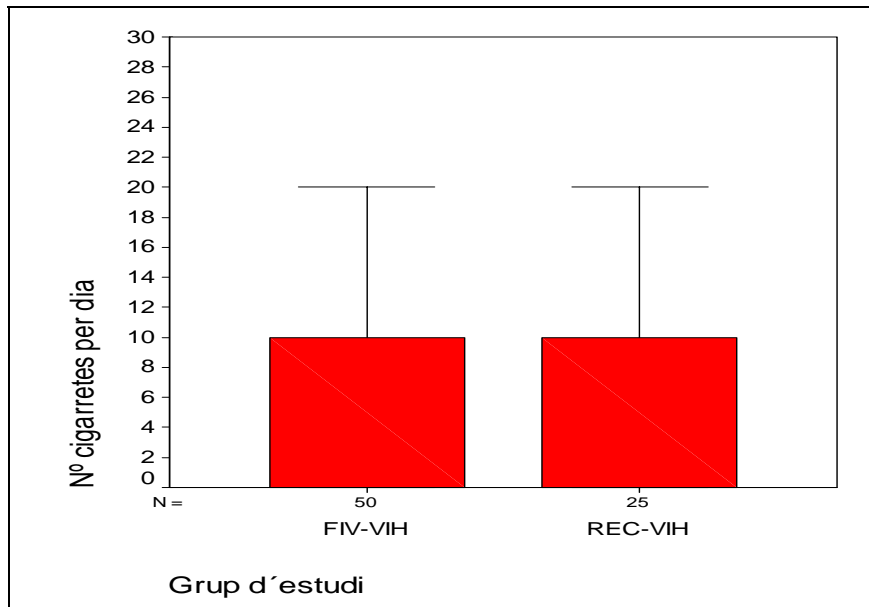


Figura 51

5.1.1.5.5. Índex de massa corporal

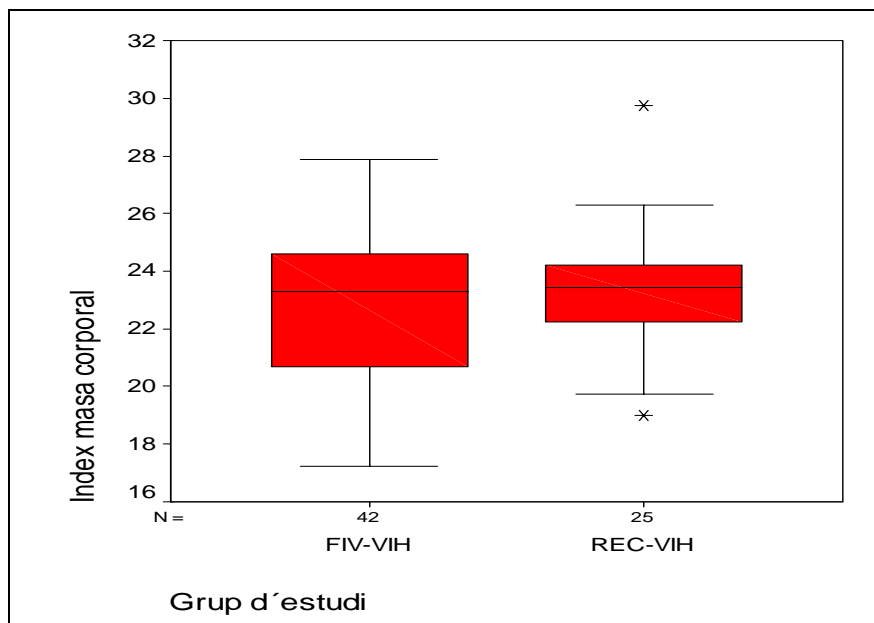


Figura 52

5.1.1.5.6. Cultiu cervical realitzat per a l'estudi de clamídia i gonococ

Tots els cultius endocervicals per a clamídia i gonococ han estat negatius.

5.1.1.5.7. Citologia cervical vaginal alterada prèvia a la TRA

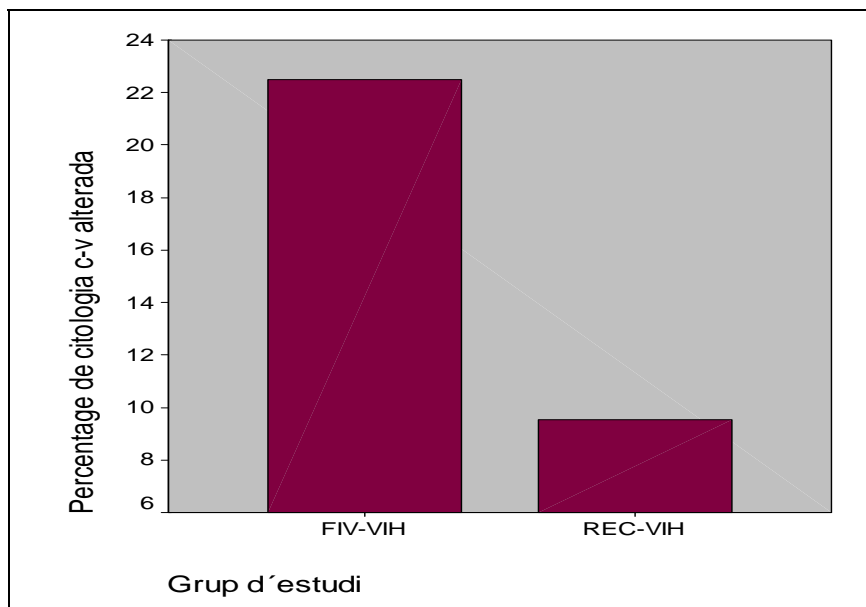


Figura 53

5.1.1.5.8. Biòpsia cervical en cas d'alteració citològica

En un sol cas es va obtenir una biòpsia cervical alterada i la dona estava inclosa en el grup FIV-VIH.

En l'anàlisi de les variables relacionades amb el VIH, primerament hem analitzat l'entorn d'aquestes parelles, i veiem que les malalties de transmissió sexual són més freqüents en les receptores d'òocits (figura 49, taula 21). En relació amb els grups de risc pel VIH és més freqüent la via sexual en el grup de FIV i les que ha utilitzat drogues per via parenteral són més freqüents en el grup de receptores (figura 50). Altres paràmetres com ara el nombre mitjà de cigarretes per dia des del diagnòstic del VIH (taula 22, figura 51), l'índex de massa corporal (figura 52) o la patologia cervical (figura 53) no ens mostren diferències rellevants.

5.1.1.5.9. Nombre absolut de limfòcits en la determinació analítica prèvia a la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	2245,9	1051,7
REC-VIH	1852,1	828,7
Total	2082,4	976,6

Taula 23

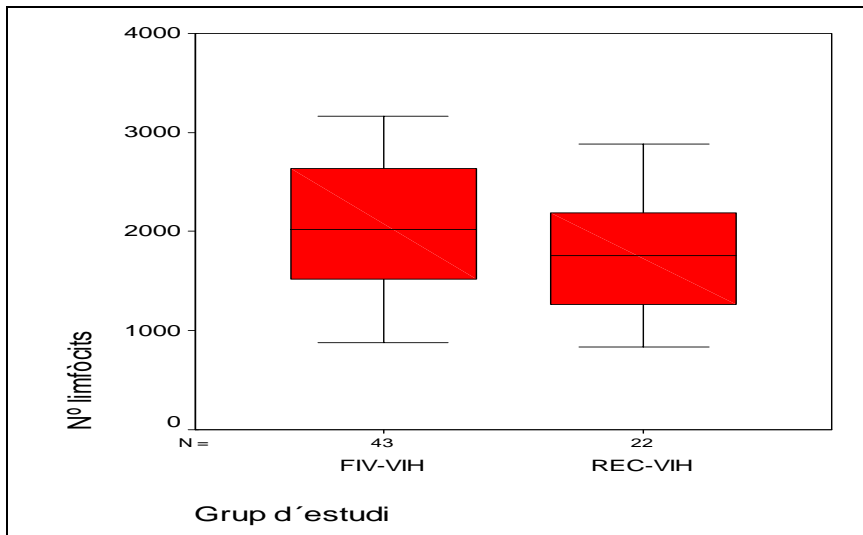


Figura 54

5.1.1.5.10. Nombre absolut de limfòcits CD4 més baix obtinguts en una determinació analítica des del diagnòstic de VIH

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	296,2	240,8
REC-VIH	196,4	149,7
Total	262,3	217,9

Taula 24

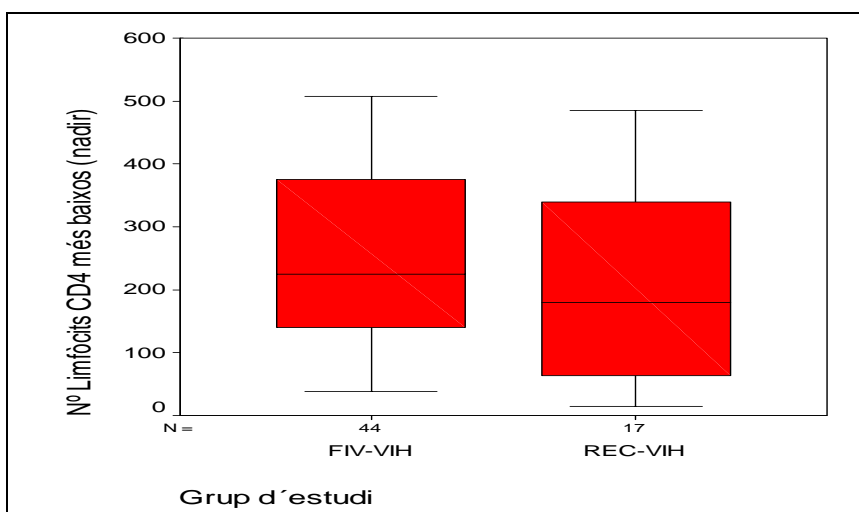


Figura 55

5.1.1.5.11. Nombre de limfòcits CD4 absoluts en la determinació prèvia a la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	583,3	243,9
REC-VIH	601,3	242,1
Total	590,6	241,4

Taula 25

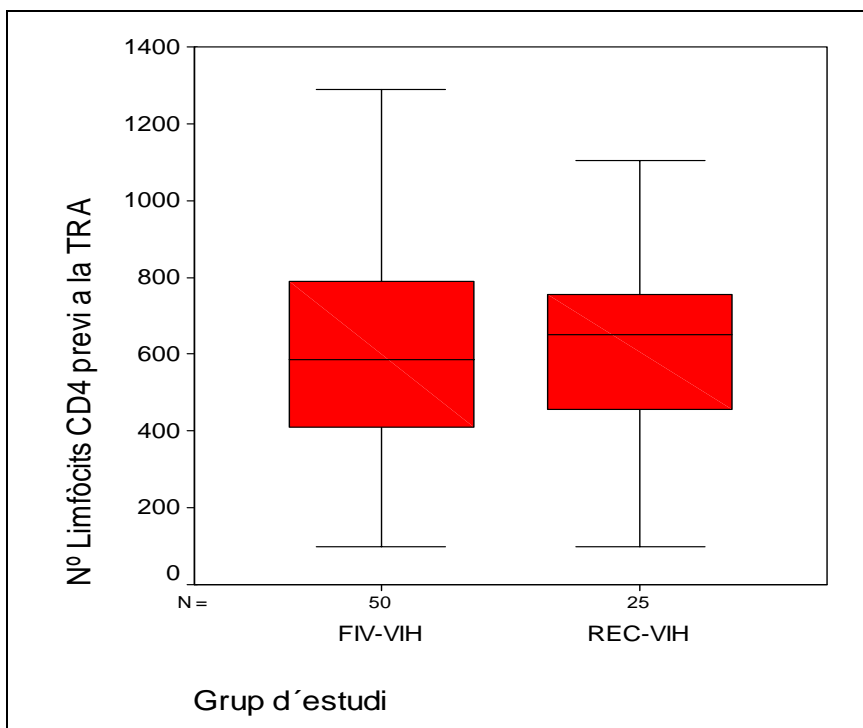


Figura 56

5.1.1.5.12. Nombre de limfòcits CD4 < 200 cèl/ml en la determinació prèvia a la TRA

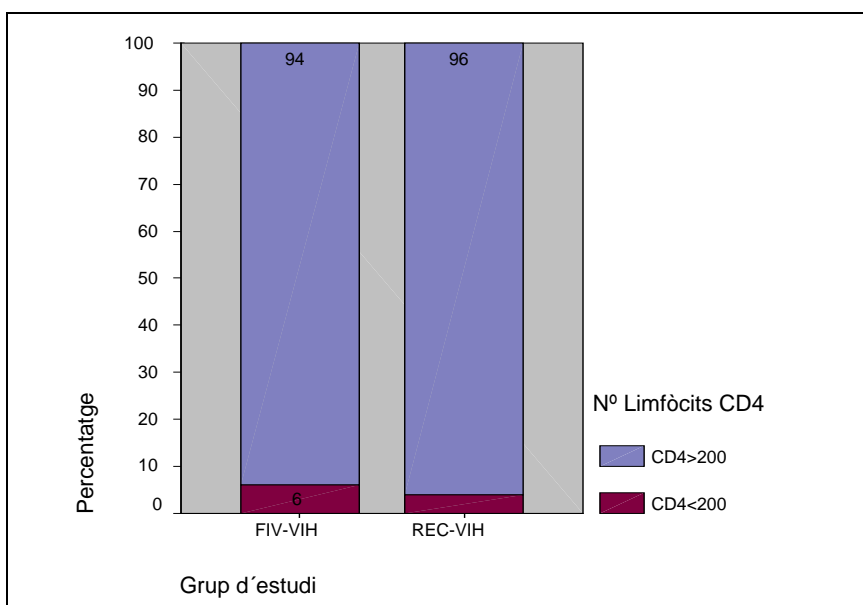


Figura 57

5.1.1.5.13. Valor de l'ALAT en la determinació prèvia a la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	26,6	15,6
REC-VIH	29,2	16,5
Total	27,6	15,9

Taula 26

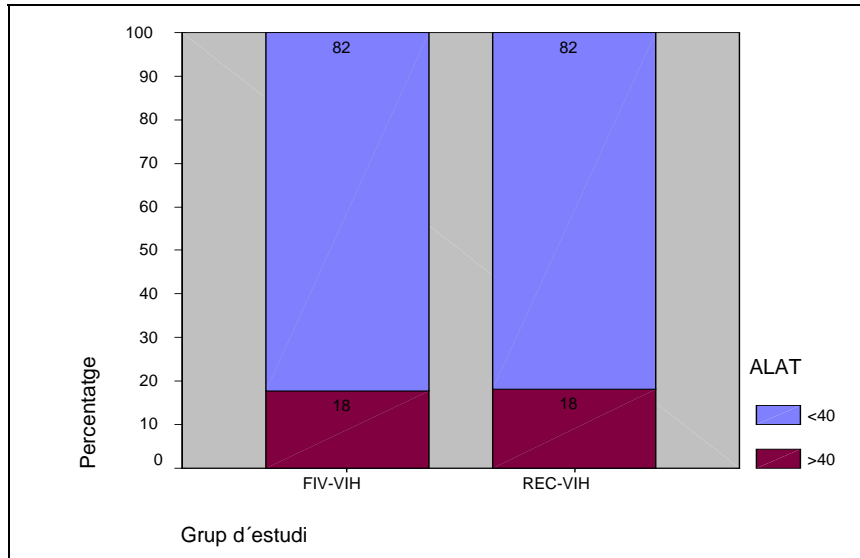


Figura 58

5.1.1.5.14. Valor de l'ASAT en la determinació prèvia a la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	27,5	19,1
REC-VIH	31,4	18,2
Total	29,0	18,7

Taula 27

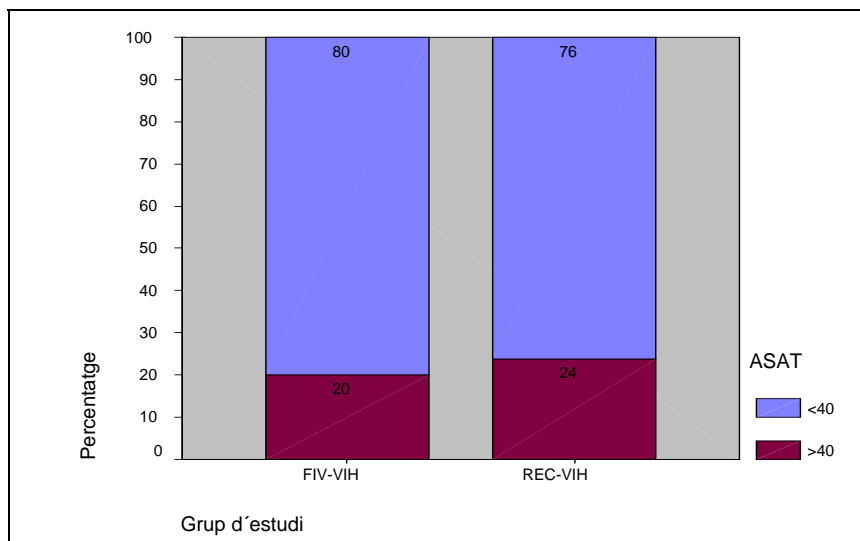


Figura 59

En la valoració de paràmetres analítics com són el nombre absolut de limfòcits en la determinació prèvia a la TRA (taula 23, figura 54), el nombre absolut de limfòcits CD4 més baixos obtinguts en una determinació analítica des del diagnòstic de VIH (taula 24, figura 55), el nombre de limfòcits de CD4 absoluts en la determinació prèvia a la TRA (taula 25, figura 56) o el percentatge de limfòcits < 200 cèl/ml en la determinació prèvia a la TRA, veiem que no s'observen diferències rellevants. El mateix succeeix en la determinació dels valors de l'ALAT i l'ASAT en la determinació prèvia a la TRA.

5.1.1.5.15. Mesos d'infecció coneguda en el moment de l'inici del cicle de la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	100,0	44,8
REC-VIH	146,9	58,0
Total	118,9	55,2

Taula 28

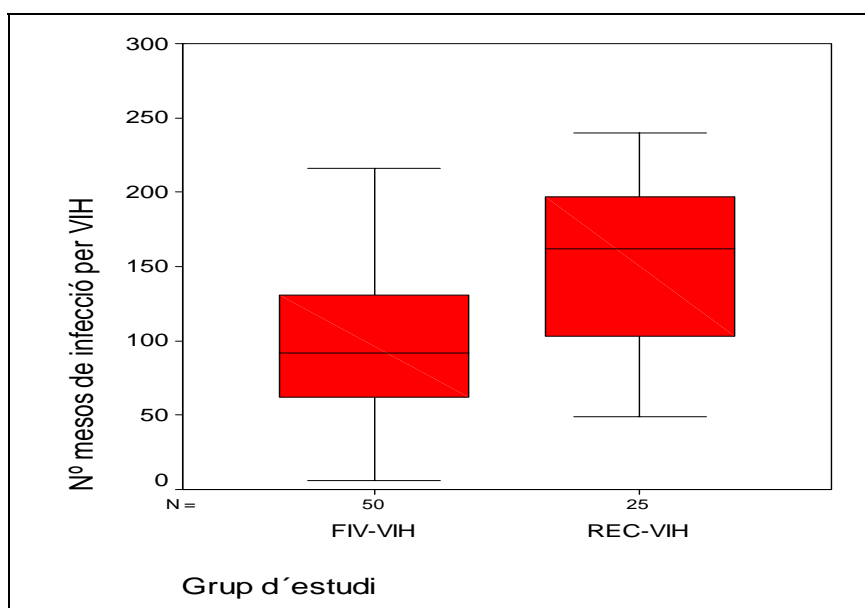


Figura 60

5.1.1.5.16. Càrrega viral del VIH determinada per PCR en el moment de la TRA

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	414,2	1544,9
REC-VIH	1656,4	3308,6
Total	915,1	2468,4

Taula 29

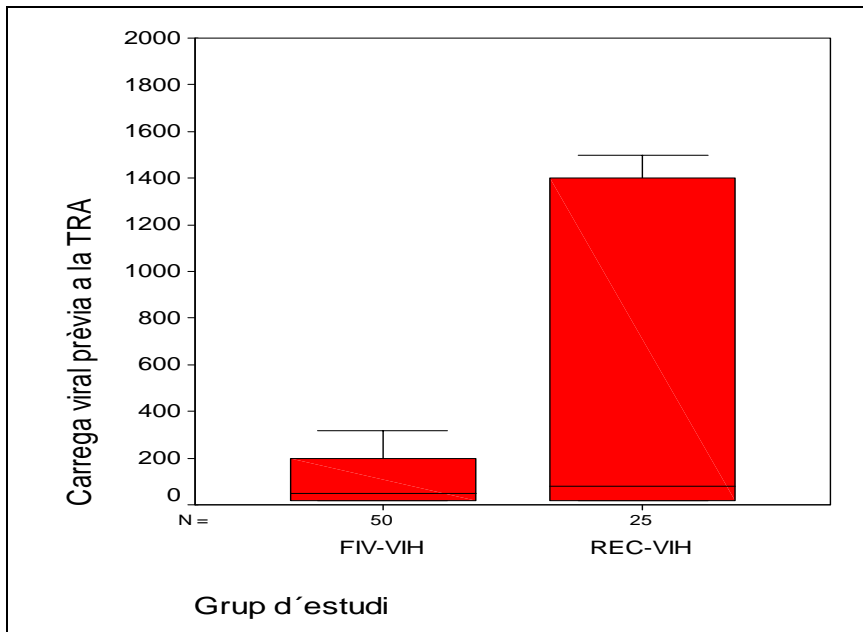


Figura 61

5.1.1.5.17. Dones amb índexs de CV > 1.000, determinada per PCR, en el moment de la TRA

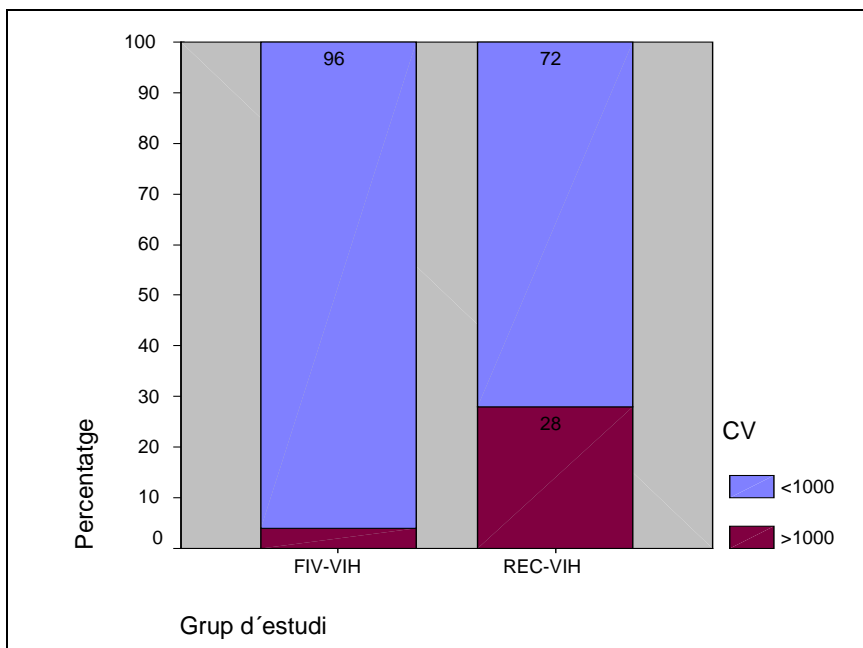


Figura 62

5.1.1.5.18. Càrrega viral del VIH, determinada per PCR, més alta des del diagnòstic

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	68229,9	115425,1
REC-VIH	157583,7	260831,3
Total	97367,0	178441,3

Taula 30

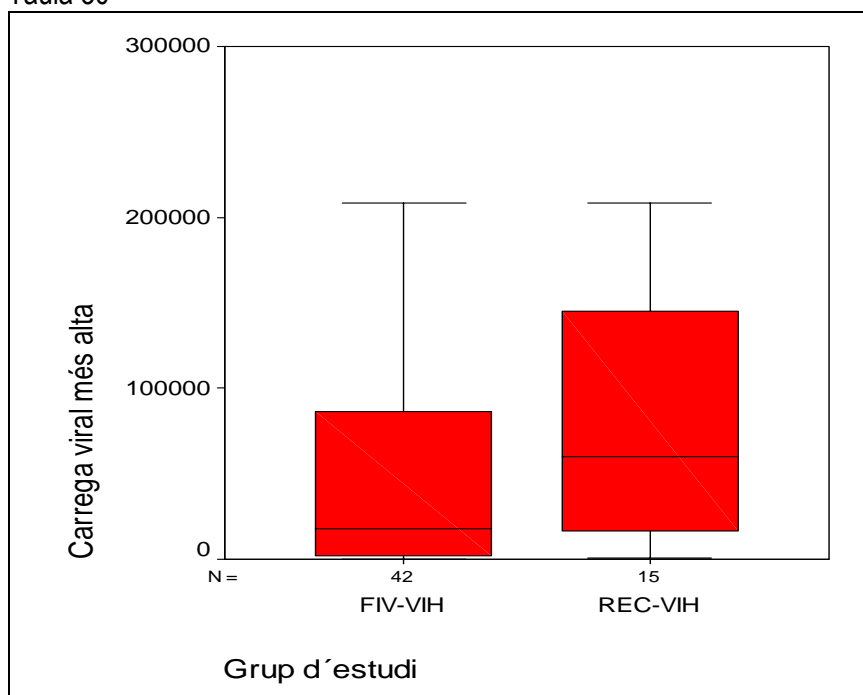


Figura 63

Quan analitzem el nombre de mesos d'infecció coneguda en el moment de l'inici del cicle de la TRA (taula 28, figura 60) o la càrrega viral del VIH determinada per PCR en el moment de la TRA (taula 29, figures 61 i 62) veiem que aquests paràmetres són pitjors en el grup de receptors.

El mateix ens succeeix si analitzem la càrrega viral del VIH, determinada per PCR, més alta des del diagnòstic (taula 30, figura 63).

5.1.1.5.19. Pitjor estadiatge clínic segons la classificació de 1993

	FIV-VIH	REC-VIH
A1	6 (12,8%)	1 (4,8%)
A2	23 (48,9%)	4 (19%)
A3	11 (23,4%)	5 (23,8%)
B2	2 (4,3%)	3 (14,3%)
B3	1 (2,1%)	0
C	0	1 (4,8%)
C1	0	2 (9,5%)
C3	4 (8,5%)	5 (23,8%)

Taula 31

5.1.1.5.20. Antecedent d'infeccions oportunistes

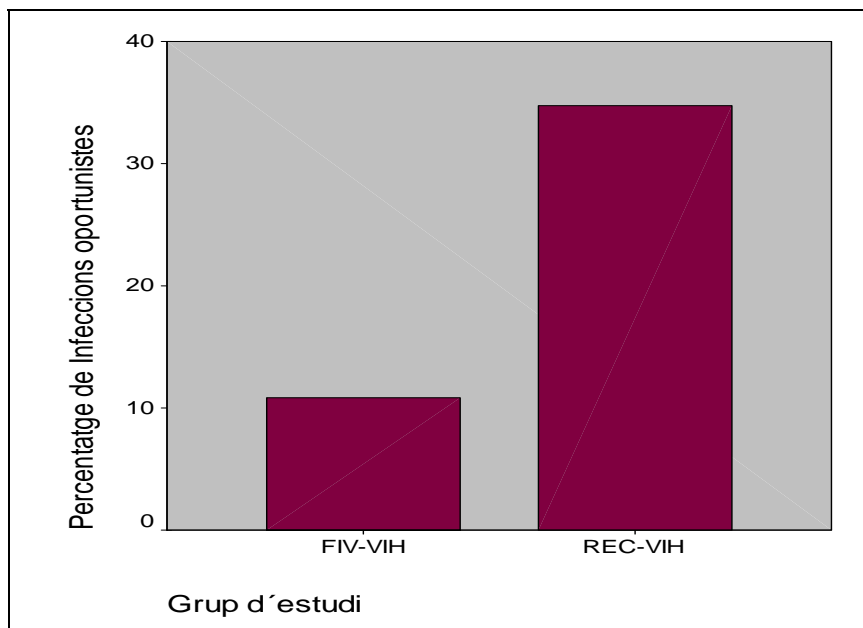


Figura 64

També podem observar que les receptores presenten uns percentatges més elevats en els estadiatges clínics pitjors (taula 31) així com més infeccions oportunistes (figura 64).

5.1.1.5.21. Nombre de mesos en tractament amb ZDV

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	38,6	32	39,0
REC-VIH	34,0	22	36,5
Total	36,8	54	37,7

Taula 32

5.1.1.5.22. Nombre de mesos en tractament amb 3TC

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	29,2	32	24,0
REC-VIH	38,2	22	22,8
Total	32,9	54	23,7

Taula 33

5.1.1.5.23. Nombre de mesos en tractament amb d4T

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	24,8	32	27,7
REC-VIH	28,7	22	22,2
Total	26,4	54	25,4

Taula 34

5.1.1.5.24. Nombre de mesos en tractament amb ddl

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	20,7	32	27,7
REC-VIH	16,5	22	22,8
Total	19,0	54	25,7

Taula 35

5.1.1.5.25. Nombre de mesos en tractament amb ddC

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	1,6	32	5,4
REC-VIH	3,9	22	6,7
Total	2,6	54	6,0

Taula 36

5.1.1.5.26. Nombre de mesos en tractament amb NVP

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	10,0	32	15,1
REC-VIH	14,8	22	18,9
Total	11,9	54	16,8

Taula 37

5.1.1.5.27. Nombre de mesos en tractament amb IDV

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	10,3	32	18,6
REC-VIH	14,5	22	21,2
Total	12,0	54	19,6

Taula 38

5.1.1.5.28. Nombre de mesos en tractament amb SQV

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	5,1	31	10,2
REC-VIH	1,7	22	5,6
Total	3,7	53	8,7

Taula 39

5.1.1.5.29. Nombre de mesos en tractament amb RTV

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	5,1	32	10,1
REC-VIH	4,1	22	10,1
Total	4,7	54	10,0

Taula 40

5.1.1.5.30. Nombre de mesos en tractament amb NFV

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	5,5	32	13,2
REC-VIH	7,8	22	15,8
Total	6,4	54	14,2

Taula 41

5.1.1.5.31. Nombre de mesos en tractament amb EFV

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	1,6	32	4,1
REC-VIH	4,1	22	8,1
Total	2,6	54	6,1

Taula 42

5.1.1.5.32. Nombre de mesos en tractament amb ABC

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	2,2	32	6,7
REC-VIH	0,8	22	3,2
Total	1,6	54	5,6

Taula 43

5.1.1.5.33. Nombre de mesos en tractament amb TDF

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	0,5	32	1,9
REC-VIH	1,8	22	5,7
Total	1,0	54	3,9

Taula 44

5.1.1.5.34. Nombre de mesos en tractament amb APV

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	0	32	0
REC-VIH	1,1	22	5,1
Total	0,4	54	3,2

Taula 45

5.1.1.5.35. Nombre de mesos en tractament amb LPV/r

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	1,9	32	6,4
REC-VIH	3,8	21	9,6
Total	2,6	53	7,8

Taula 46

En les taules 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 i 45 es mostra la mitjana de mesos que ha seguit cadascun dels grups per cada fàrmac antiretroviral.

5.1.1.5.36. Nombre màxim d'antiretrovirals utilitzats al mateix temps

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	2,9	37	1,1
REC-VIH	3,2	25	0,6
Total	3,0	62	0,9

Taula 47

5.1.1.5.37. Nombre total d'antiretrovirals utilitzats

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	5,0	37	2,9
REC-VIH	6,0	25	2,7
Total	5,4	62	2,8

Taula 48

5.1.1.5.38. Nombre total d'antiretrovirals inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (ITIAN)

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	3,1	37	1,3
REC-VIH	3,4	25	1,1
Total	3,2	62	1,3

Taula 49

5.1.1.5.39. Nombre total d'antiretrovirals inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINN)

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	0,5	37	0,6
REC-VIH	0,6	25	0,6
Total	0,6	62	0,6

Taula 50

5.1.1.5.40. Nombre total d'antiretrovirals inhibidors de les proteases (IP)

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	1,4	37	1,5
REC-VIH	1,8	25	1,7
Total	1,6	62	1,6

Taula 51

Després d'analitzar els fàrmacs de manera individual, hem analitzat el nombre màxim d'antiretrovirals utilitzats al mateix temps (taula 47), el nombre total d'antiretrovirals utilitzats (taula 48) o el nombre total de grups d'antiretrovirals utilitzats (taula 49, 50 i 51). Com es pot

observar, la tendència global és que s'hagin utilitzat un major nombre de tractaments en les receptores.

5.1.1.5.41. Nombre total d'ARV en el moment de la tècnica de reproducció assistida (TRA)

GRUP	MITJANA	NOMBRE	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	2,8	37	0,9
REC-VIH	2,6	25	1,2
Total	2,7	62	1,1

Taula 52

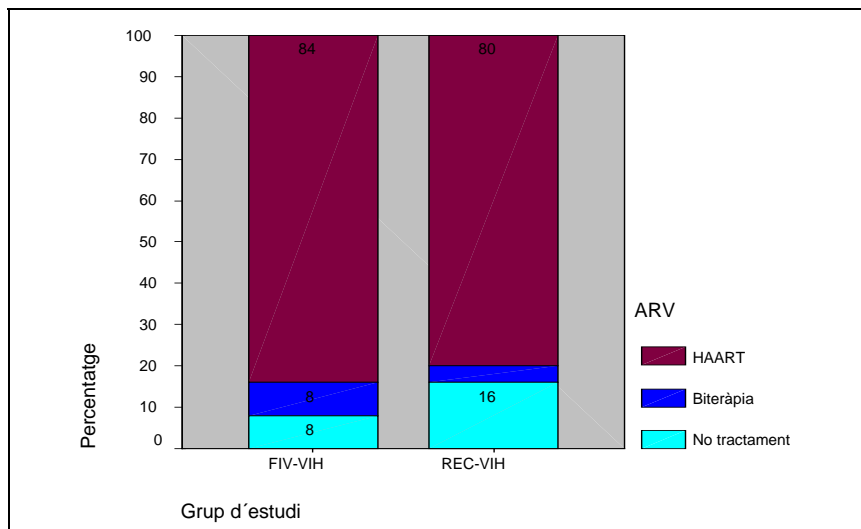


Figura 65

	No tractament	Monoteràpia	Biteràpia	HAART
FIV-VIH	4 (8%)	0	4 (8%)	42 (84%)
REC-VIH	4 (16%)	0	1 (4%)	20 (80%)

Taula 53

5.1.1.5.42. Grup de tractament antiretroviral

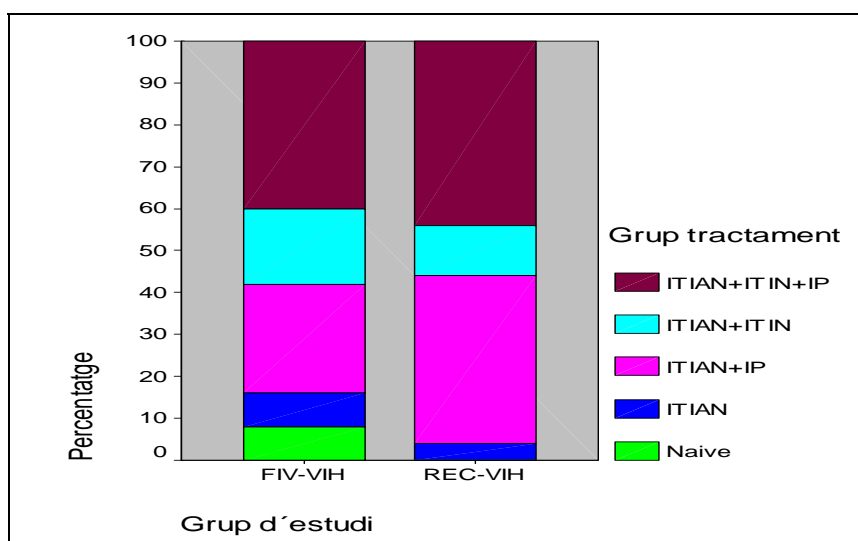


Figura 66

5.1.1.5.43. Nombre total de mesos en tractament amb Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) previ a la TRA

Grup d'estudi	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	41,2	26,2
REC-VIH	53,0	23,0
Total	45,1	25,7

Taula 54

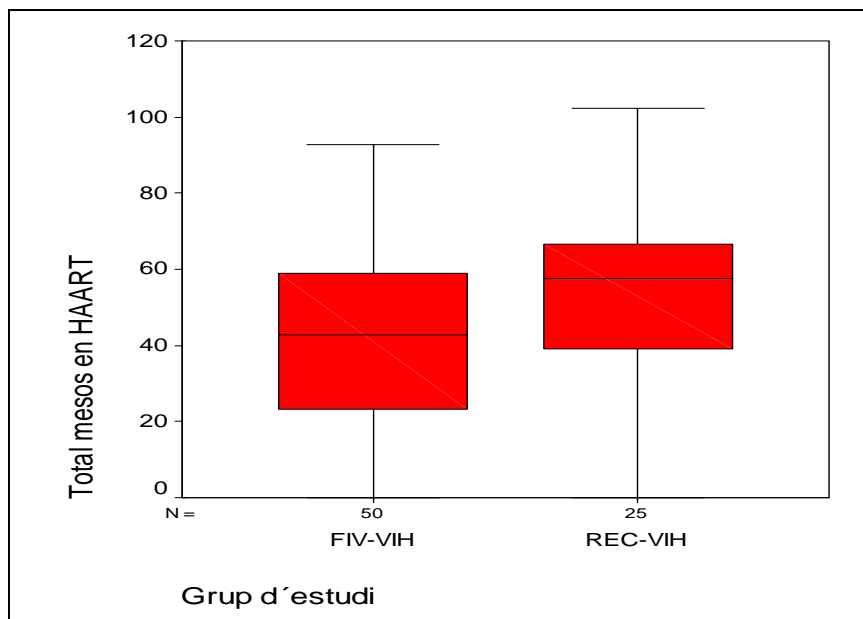


Figura 67

Com es pot observar en les taules 52 i 53 i en les figures 65 i 66, en els dos grups de dones VIH el tractament majoritàriament utilitzat ha estat HAART. Un petit percentatge ha seguit tractament amb biteràpia o ha restat sense tractament.

Finalment, quan valorem el nombre total de mesos en tractament amb HAART previ a la TRA (taula 54 i figura 67) veiem que aquest és superior en les dones sotmeses a recepció d'òocits.

5.1.1.6. Variables relacionades amb el laboratori

5.1.1.6.1. Tècnica utilitzada per a la fecundació

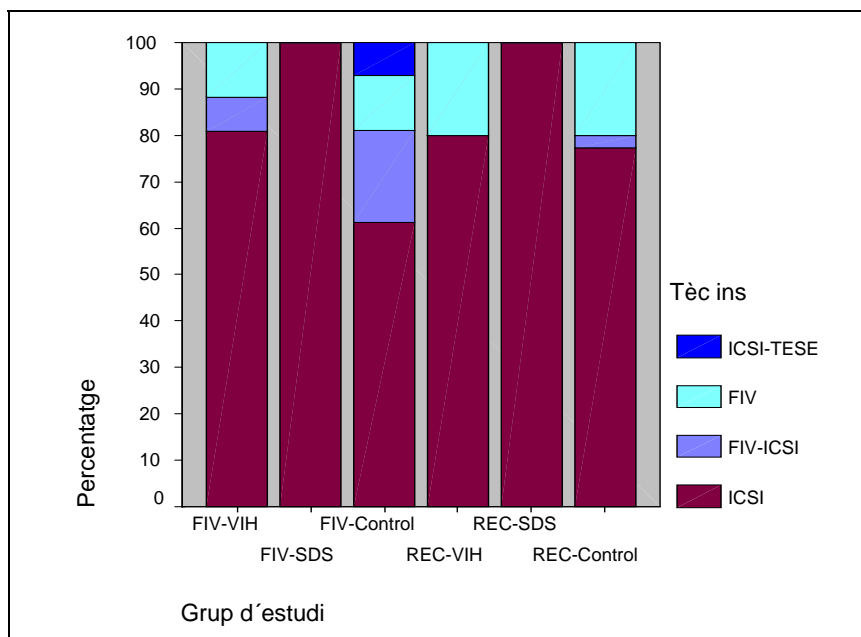


Figura 68

La tècnica principalment utilitzada per a la fecundació ha estat l'ICSI en tots els grups i amb excepció dels grups serodiscordants la utilització de FIV ha estat similar en tots els altres grups (figura 68).

5.1.1.6.1. Procedència dels espermatozoides

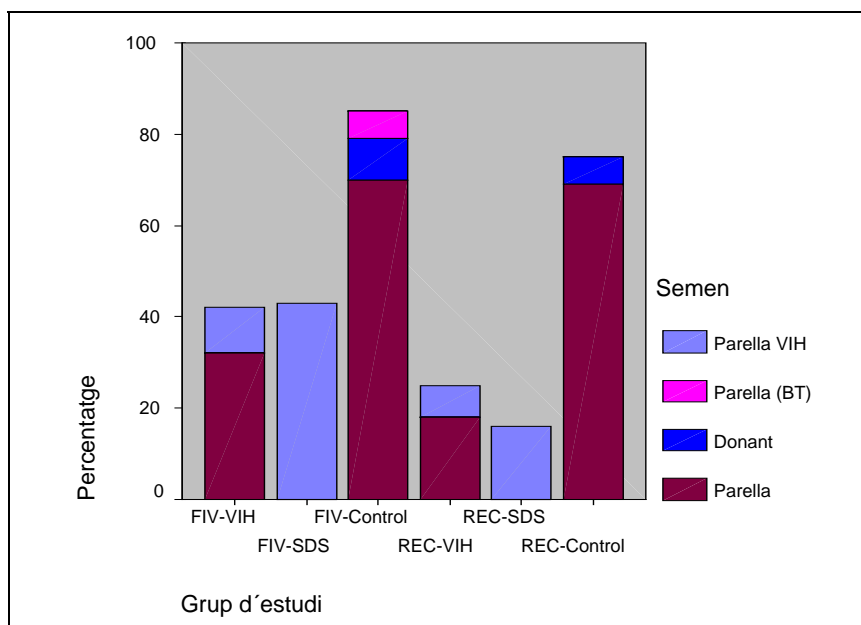


Figura 69

En relació amb la procedència del semen podem observar que s'ha utilitzat semen de banc en un percentatge baix de casos i sols en els grups control (figura 69).

5.1.1.6.2. Espermatozoides congelats

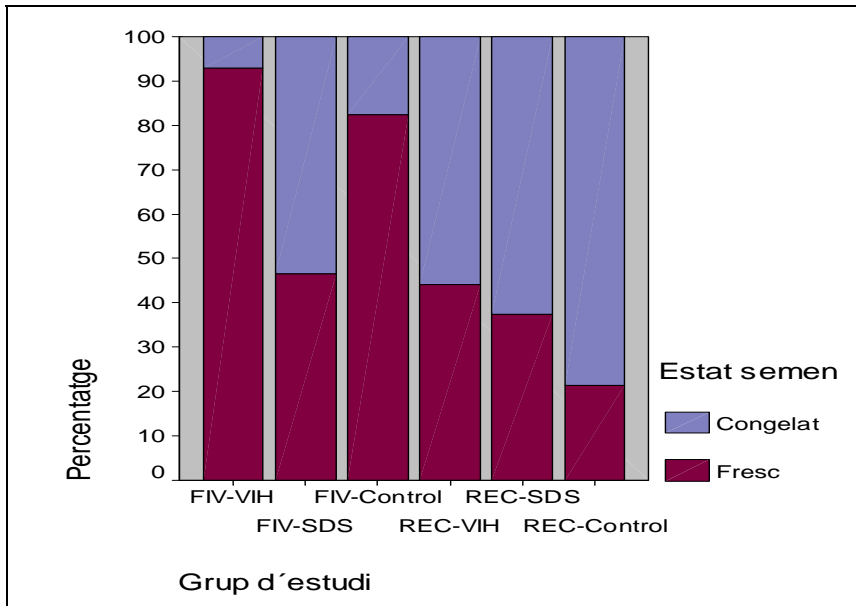


Figura 70

Pel que fa a la utilització de mostra de semen prèviament congelada, veiem que en els grups de recepció d'òocits el percentatge és més elevat que en els grups de FIV, excepte el grup de FIV-SDS (figura 70).

5.1.1.6.3. Semen inclòs dins els criteris de normalitat

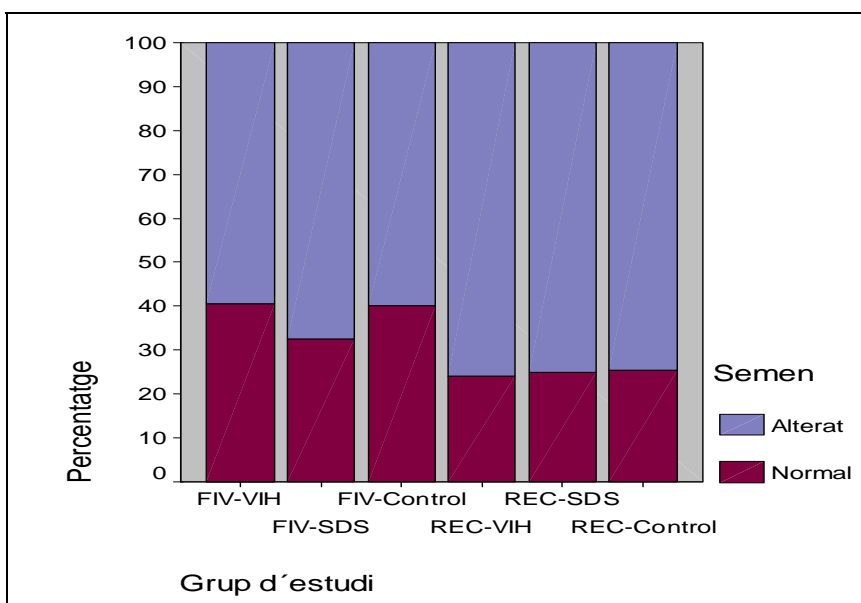


Figura 71

5.1.1.6.4. Diagnòstic del semen

	FIV-VIH	FIV-SDS	FIV-Control	REC-VIH	REC-SDS	REC-Control
Normozoospermia	17 (40,4%)	14 (33,3%)	34 (40%)	6 (24%)	4 (25%)	19 (25,3%)
Azoospermia	0	0	6 (7,1%)	0	0	0
Astenozoospermia	17 (40,4%)	19 (45,2%)	26 (30,1%)	11 (44%)	4 (25%)	33 (44%)
Oligoastenozoospermia	7 (16,5%)	8 (19%)	14 (16,5%)	6 (24%)	7 (43,8%)	20 (26,6%)
Oligozoospermia	1 (23,8%)	0	4 (4,7%)	2 (8%)	1 (6,2)	2 (2,6%)
Teratozoospermia	0	1 (2,4%)	1 (1,2%)	0	0	1 (1,3%)

Taula 55

Quant a la qualitat del semen, veiem que els percentatges de normalitat són similars entre els grups als quals es realitza la mateixa tècnica (figura 71, taula 55).

5.1.1.6.5. Nombre d'òcits totals obtinguts

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	9,0	7,0
FIV-SDS	8,2	4,4
FIV-Control	9,4	5,6
REC-VIH	8,3	4,0
REC-SDS	7,9	3,0
REC-Control	7,4	2,6
Total	8,5	4,8

Taula 56

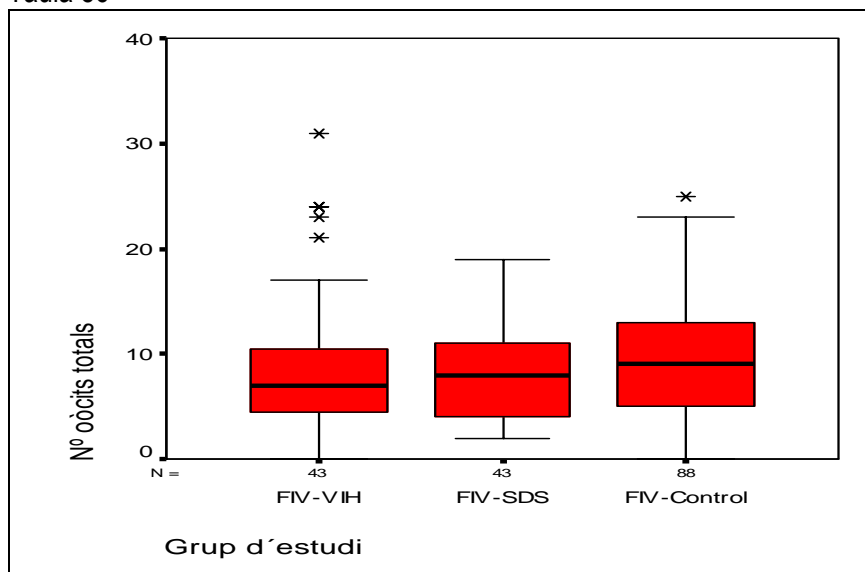


Figura 72

5.1.1.6.6. Nombre d'òocits madurs

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	7,5	5,9
FIV-SDS	6,5	3,8
FIV-Control	7,9	4,9
REC-VIH	6,8	3,5
REC-SDS	6,6	2,7
REC-Control	6,3	2,3
Total	7,1	4,2

Taula 57

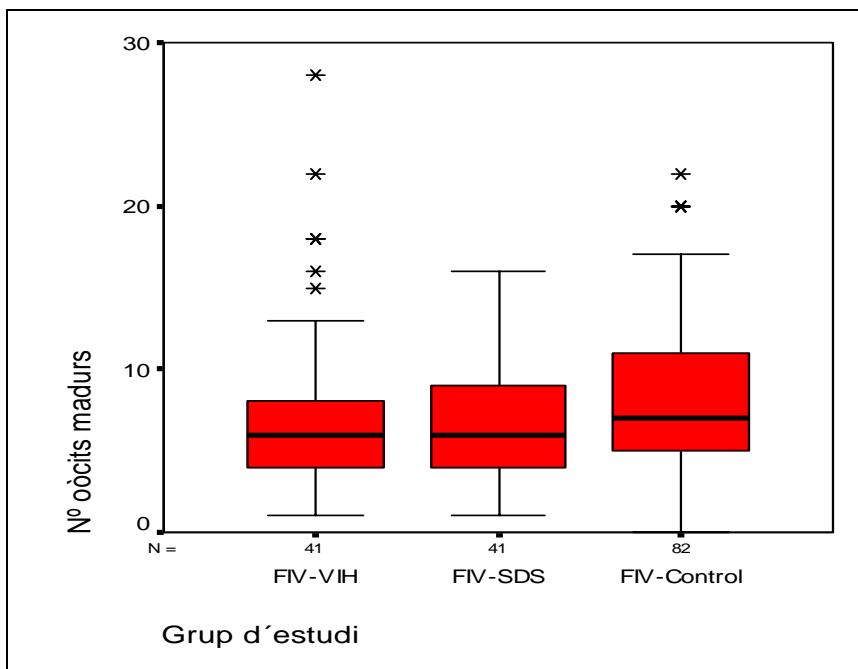


Figura 73

5.1.1.6.7. Nombre d'òcits inseminats

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	6,0	5,7
FIV-SDS	5,7	4,3
FIV-Control	6,5	5,0
REC-VIH	7,0	2,9
REC-SDS	5,8	1,7
REC-Control	6,4	2,2
Total	6,2	4,2

Taula 58

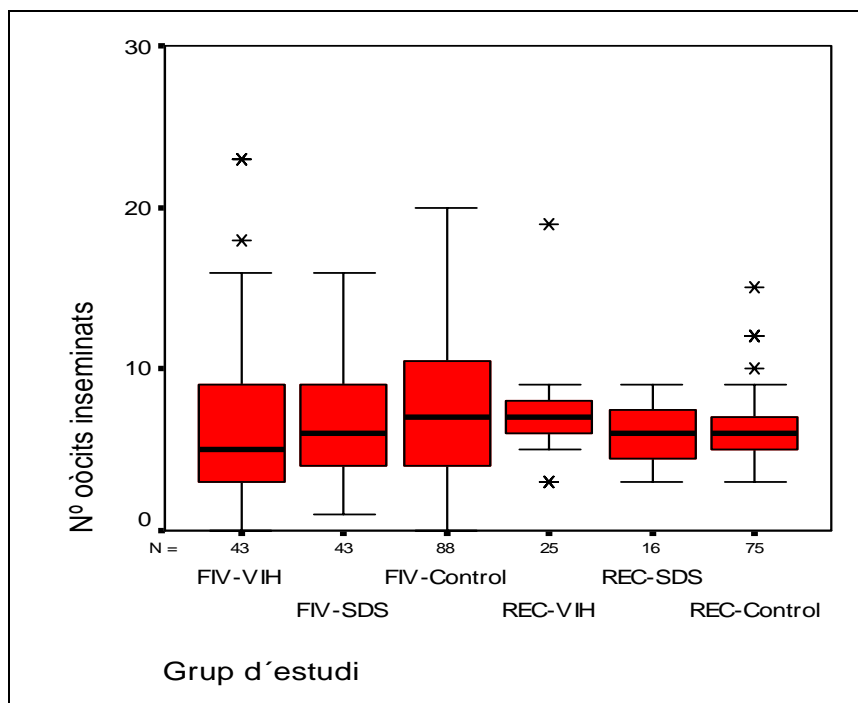


Figura 74

5.1.1.6.8. Nombre d'òcits fecundats

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	4,6	3,9
FIV-SDS	4,6	3,1
FIV-Control	5,2	3,8
REC-VIH	4,6	2,2
REC-SDS	4,0	1,7
REC-Control	4,4	1,8
Total	4,7	3,1

Taula 59

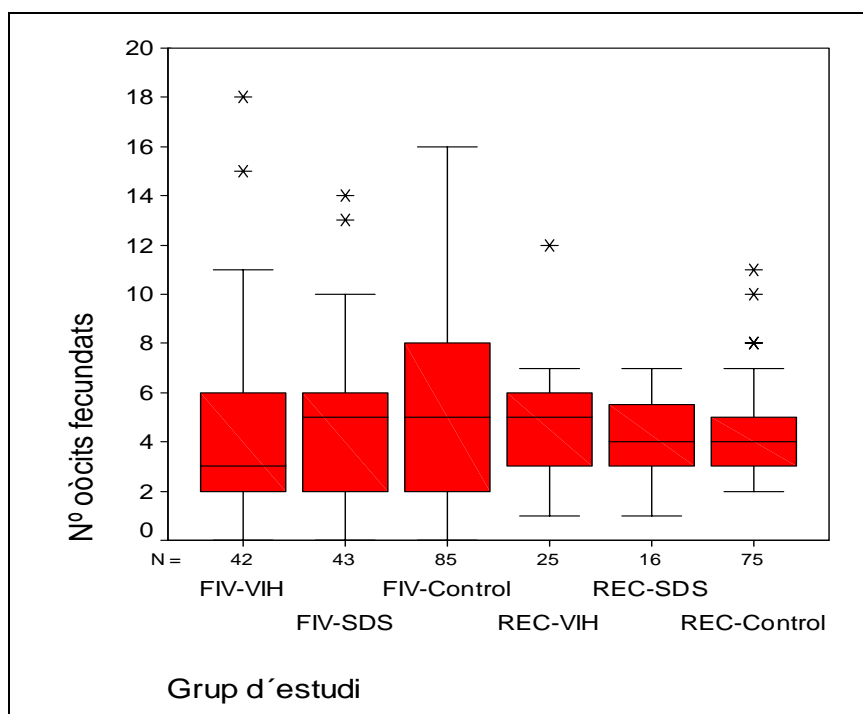


Figura 75

Quan analitzem el nombre total d'òcits obtinguts (taula 56, figura 72), el nombre d'òcits madurs (taula 57, figura 73), el nombre d'òcits inseminats (taula 58, figura 74) i el nombre d'òcits fecundats (taula 59, figura 75) veiem que no hi ha diferències rellevants entre els diferents grups.

5.1.1.6.9. Nombre d'embrions viables el dia de la transferència embrionària (TE)

GRUP	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	4,0	3,4
FIV-SDS	4,2	2,8
FIV-Control	4,6	3,4
REC-VIH	4,0	2,4
REC-SDS	3,8	1,6
REC-Control	4,0	1,6
Total	4,2	2,8

Taula 60

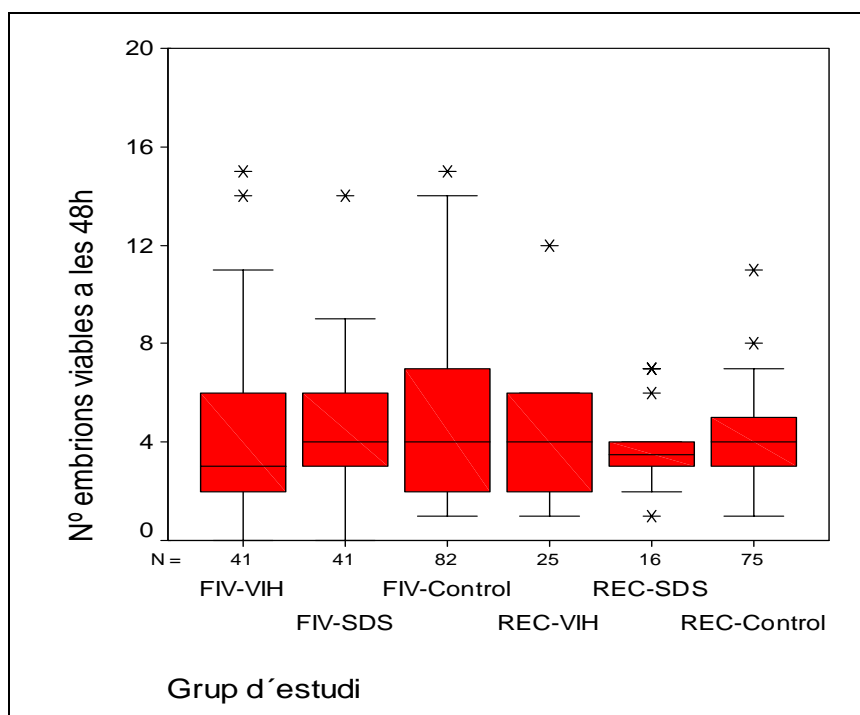


Figura 76

5.1.1.6.10. Nombre d'embrions classe I

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	1	0,9
FIV-SDS	1,2	0,9
FIV-Control	1,3	1,1
REC-VIH	1,2	0,9
REC-SDS	1,2	0,8
REC-Control	1,5	0,9
Total	1,3	1

Taula 61

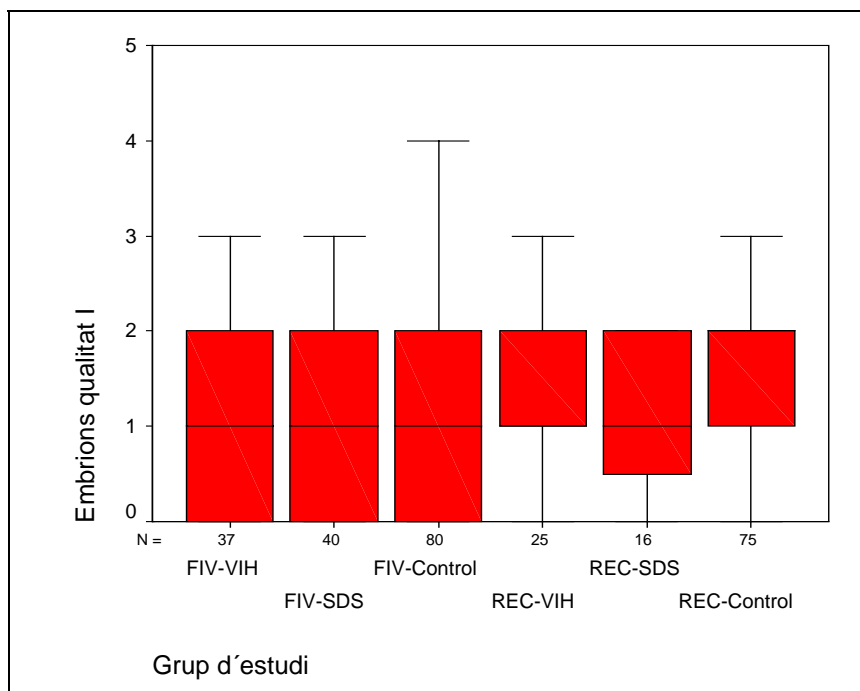


Figura 77

5.1.1.6.11. Nombre de dies entre inseminació i transferència

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	2,5	0,5
FIV-SDS	2,4	0,5
FIV-Control	2,4	0,4
REC-VIH	2,4	0,5
REC-SDS	2,3	0,5
REC-Control	2,5	0,5
Total	2,4	0,5

Taula 62

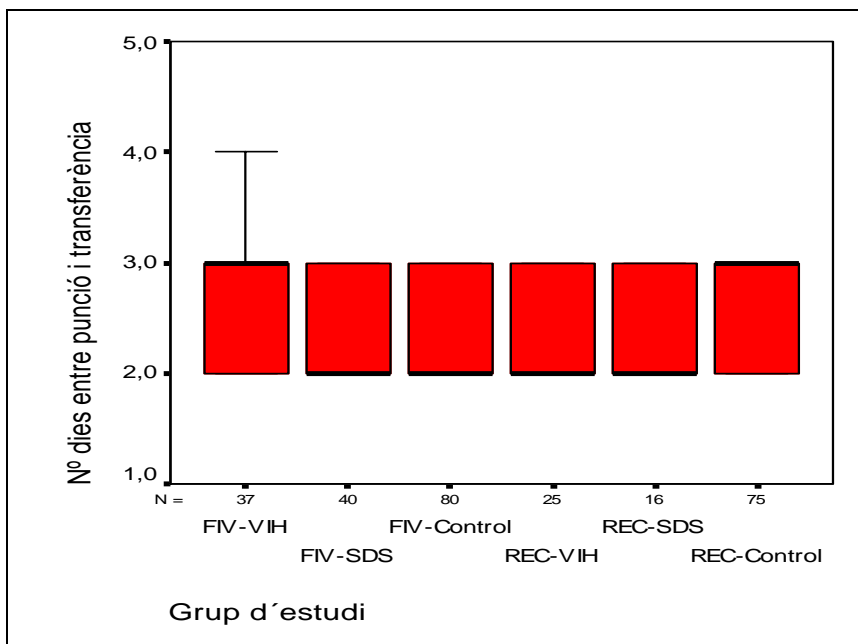


Figura 78

5.1.1.6.12. Nombre total d'embrions transferits

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	2,4	0,9
FIV-SDS	2,5	0,9
FIV-Control	2,5	0,9
REC-VIH	2,6	0,7
REC-SDS	2,6	0,9
REC-Control	2,6	0,7
Total	2,5	0,8

Taula 63

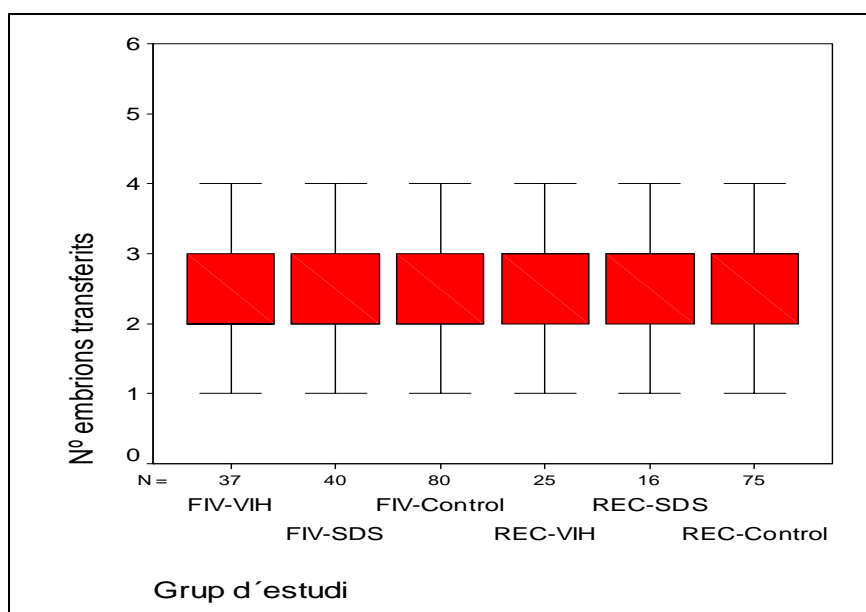


Figura 79

5.1.1.6.13. Nombre d'embrions congelats

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	1,4	3,1
FIV-SDS	0,5	1,3
FIV-Control	0,9	1,8
REC-VIH	0,4	1,0
REC-SDS	0,1	0,3
REC-Control	0,3	0,9
Total	0,6	1,8

Taula 64

En relació amb les dades de laboratori, quan es valora el nombre d'embrions viables el dia de la transferència (taula 60, figura 76), el nombre d'embrions classe I (taula 61, figura 77), el nombre de dies entre inseminació i transferència (taula 62, figura 78), el nombre total d'embrions transferits (taula 63 i figura 79) o el nombre d'embrions congelats tampoc no observem diferències rellevants entre els diferents grups.

5.1.1.7. Variables relacionades amb la transferència embrionària

5.1.1.7.1. Tipus de catèter utilitzat

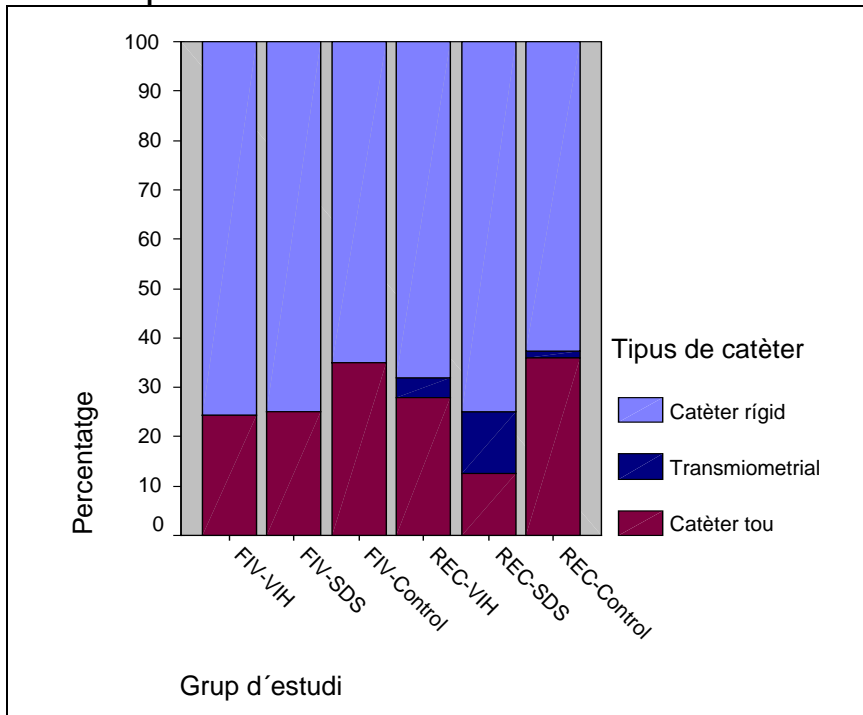


Figura 80

5.1.1.7.2. Dificultat alta en la transferència

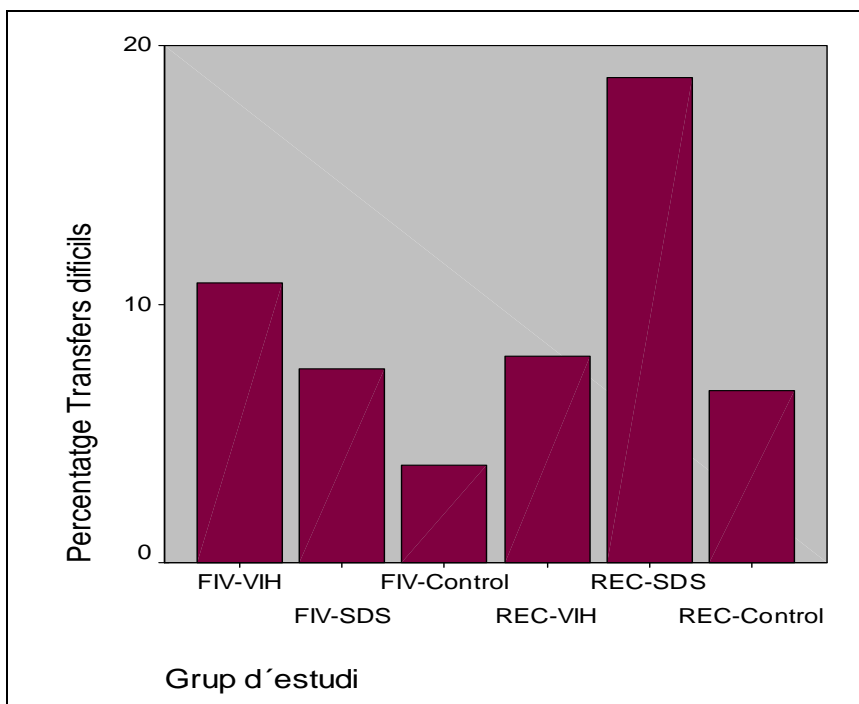


Figura 81

5.1.1.7.3. Transferència ecoguiada

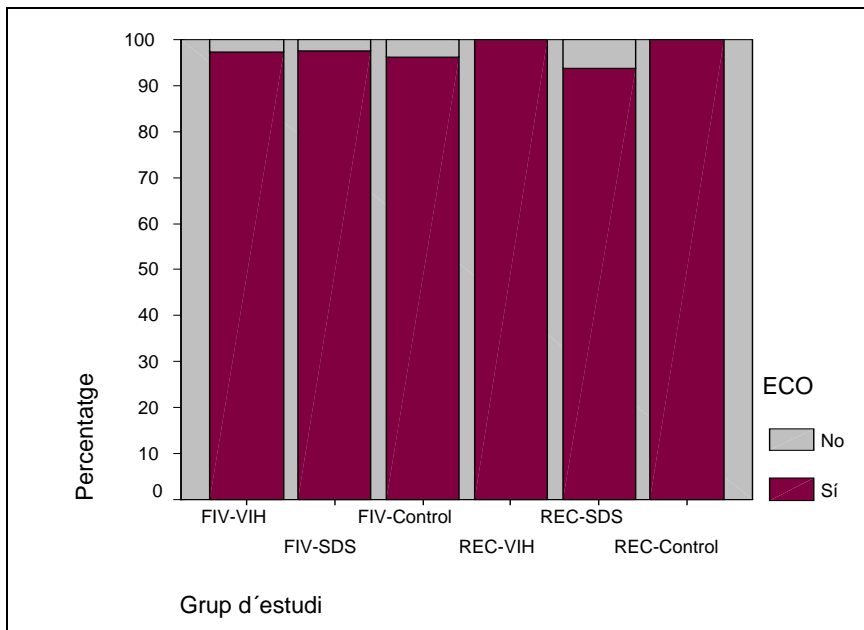


Figura 82

De totes les variables relacionades amb la transferència embrionària no observem diferències en cap d'elles que ens puguin justificar un millor resultat entre un grup o un altre (figures 80, 81 i 82).

5.1.2. VARIABLES RESULTAT (y)

	Cicles	Beta-HCG positiva	Avortament bioquímic	Embaràs clínic	Avortament	Nen a casa
FIV-VIH	37	6 (16%)	0	6 (16%)	1 (0,03%)	4 (11%)
FIV-SDS	40	18 (45%)	1 (0,03%)	17 (42%)	2 (0,05%)	15 (37%)
FIV-Control	80	32 (40%)	2 (0,03%)	30 (38%)	3 (0,04%)	26 (32%)
REC-VIH	25	10 (40%)	1 (0,04%)	9 (36%)	1 (0,04%)	7 (28%)
REC-SDS	16	9 (56%)	1 (0,06%)	8 (50%)	1 (0,06%)	7 (44%)
REC-Control	75	37 (49%)	4 (0,05%)	33 (44%)	9 (0,12%)	23 (31%)

Taula 65

5.1.2.1. Determinació de β -HCG en sang quantificada en UI/L i realitzada als 14 dies posteriors a la TE

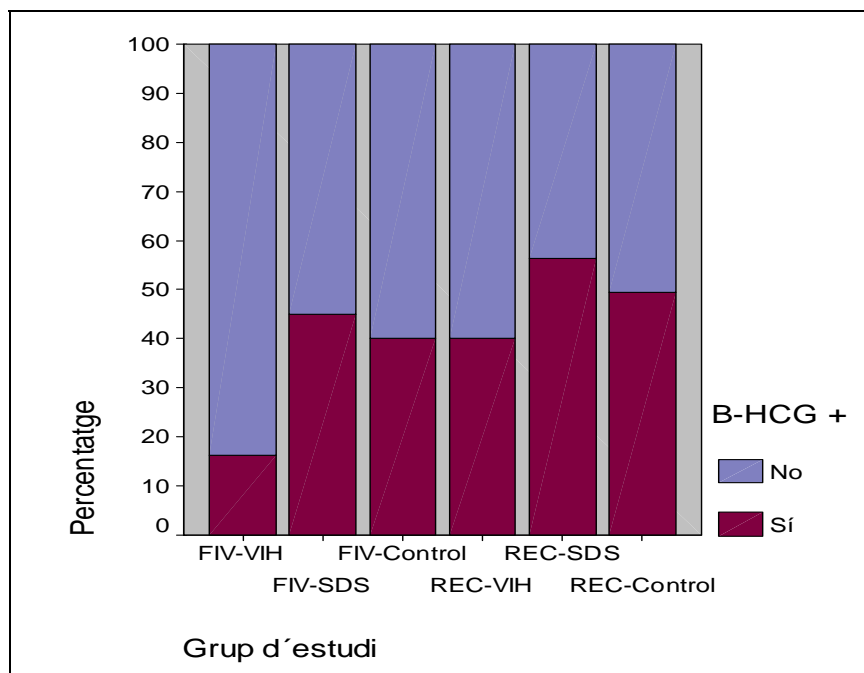


Figura 83

5.1.2.2. Gestació clínica

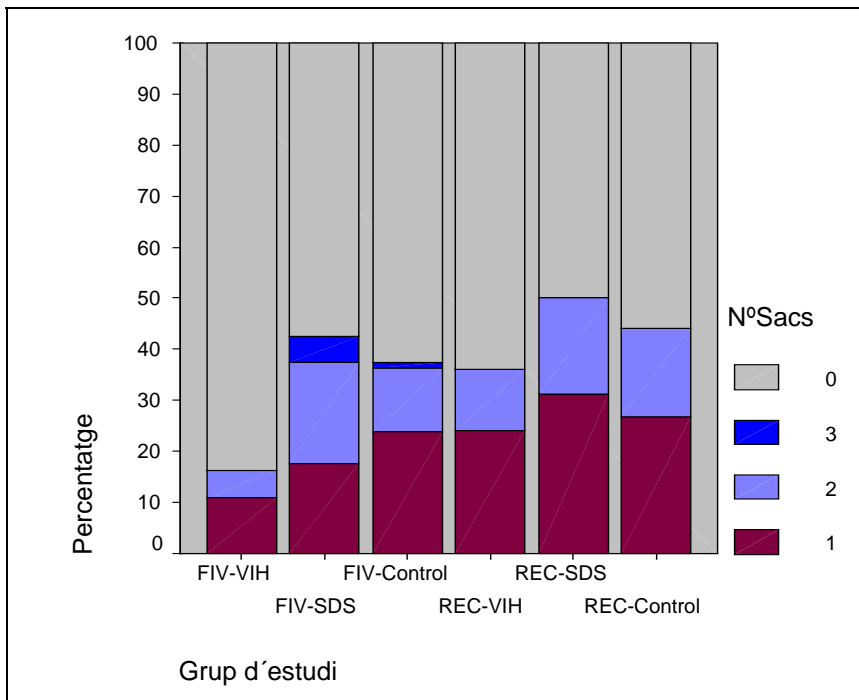


Figura 84

5.1.2.3. Nombre d'embrions amb batec fetal positiu

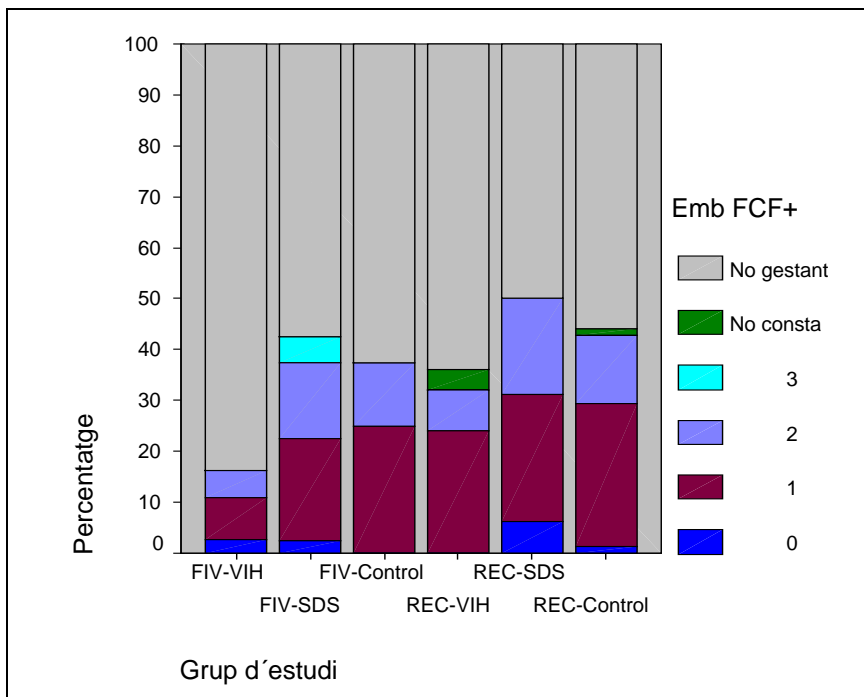


Figura 85

5.1.2.4. Nombre d'embrions interromputs mitjançant la tècnica de reducció embrionària

Un sol cas de reducció embrionària en un embaràs triple al grup 2.

5.1.2.5. Avortament bioquímic

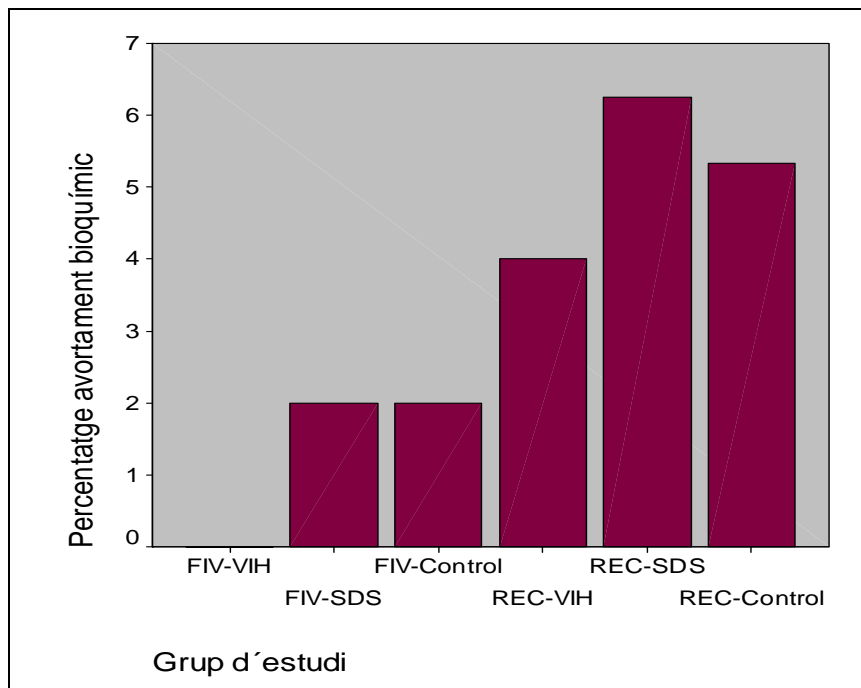


Figura 86

5.1.2.6. Avortament espontani

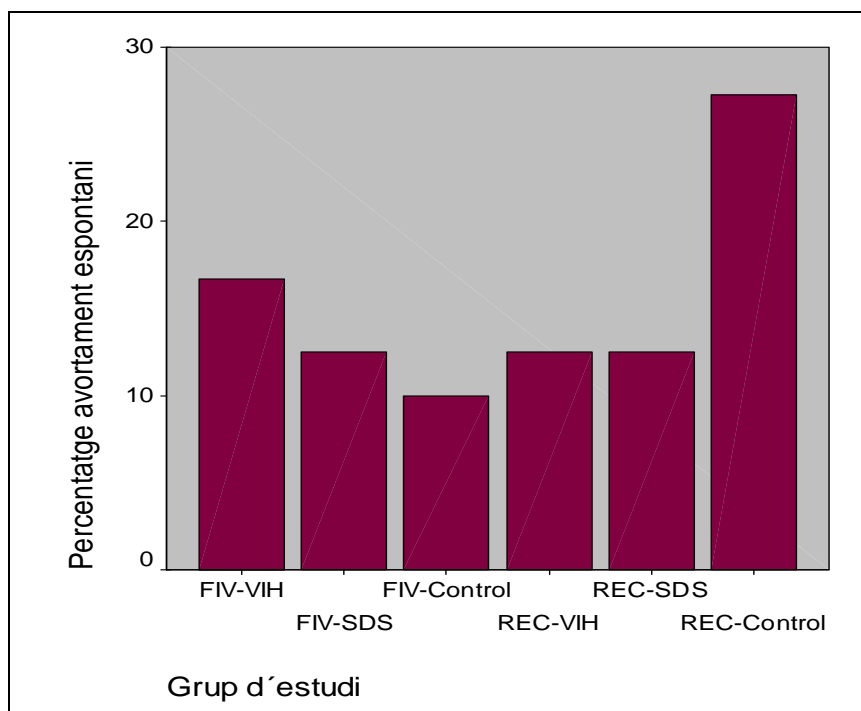


Figura 87

5.1.2.7. Embaràs ectòpic

Un embaràs ectòpic en el grup de FIV control i un en el grup de Receptores control.

5.1.2.8. Nascuts morts

Un sol nascut mort per prematuritat extrema en el grup de Receptores VIH positives.

5.1.2.9. Nombre de fills a casa

	1	2	3	4	5	6
ÚNIC	3 (75%)	6 (42,9%)	17 (65,4%)	6 (75%)	4 (57,1%)	16 (69,5%)
BESSONS	1 (25%)	7 (50%)	9 (34,6%)	2 (25%)	3 (42,9%)	7 (30,5%)
TRIGÈMINS	0	1 (7,1%)	0	0	0	0
TOTAL cicles amb ≥ 1 fill	4	14	26	8	7	23
TOTAL CICLES	37	40	80	25	16	75
NEN CASA (per cicle)	10,8%	35%	32,5%	32%	43,8%	30,7%

Taula 66

En la valoració dels resultats, tant de positivitat a la prova de gestació com d'evolució clínica d'aquesta (taula 65, figures 83, 84, 85, 86 i 87), ja podem observar diferències rellevants i que s'analitzaran en l'anàlisi estadística del segon objectiu (5.2).

En el percentatge de fills a casa (taula 66) hem trobat comparacions significatives (Mantel-Haenszel chi-square test) I *versus* II p 0,013; I *versus* III p 0,018; I *versus* IV p 0,04; I *versus* V p 0,007; I *versus*, VI p 0,02. La resta de comparacions entre grups no són significatives.

5.1.2.10. Tipus de part

	Eutòcic	Instrumentat	Cesària
FIV-VIH	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)
FIV-SDS	5 (35,7%)	0 (0%)	9 (64,2%)
FIV-Control	11 (42,3%)	3 (11,5%)	12 (46,1%)
REC-VIH	1 (12,5%)	0 (0%)	7 (87,6%)
REC-SDS	1 (14,2%)	0 (0%)	7 (85,7%)
REC-Control	11 (50%)	0 (0%)	11 (50%)
TOTAL	31 (37,8%)	3 (3,6%)	48 (58,5%)

Taula 67

5.1.2.11. Setmanes de gestació en el moment del part

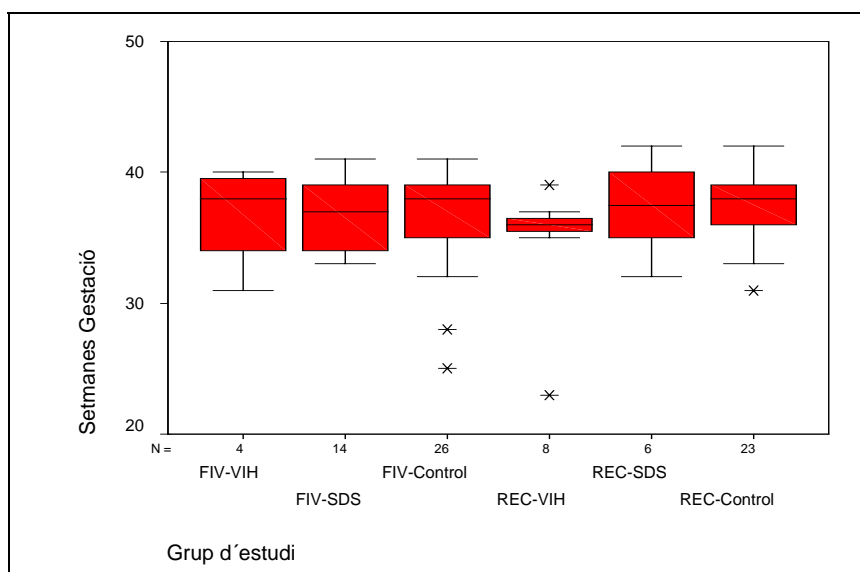


Figura 88

5.1.2.11. Parts preterme

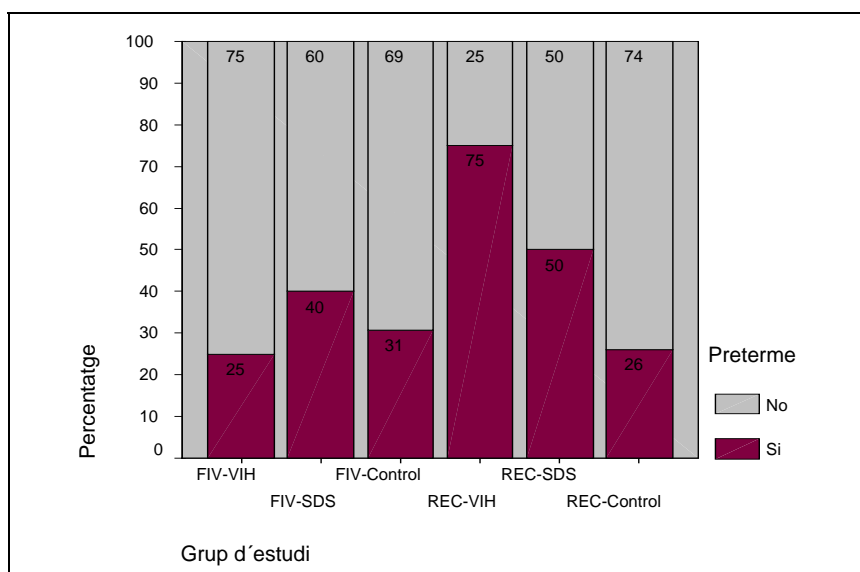


Figura 89

5.1.2.13. Malformacions diagnosticades prenatalment i postnatalment

Grup 1:

- Malformació cerebral, motiu pel qual es practica un avortament de primer trimestre.

Grup 2:

- Agenèsia de 4 dits d'una mà.

Grup 3:

- Hidronefrosi
- Polisindactília.

Grup 4:

- No hi ha hagut cap malformació.

Grup 5:

- Cardiopatia fetal major.

Grup 6:

- Ronyó malformació benigna.

5.1.2.14. Pes en néixer en nascuts vius únics

GRUPS	MITJANA	DESVIACIÓ TÍPICA
FIV-VIH	2.842,5	342,9
FIV-SDS	3.360,0	375,3
FIV-Control	2.927,0	735,1
REC-VIH	2.196,6	1.044,1
REC-SDS	3.126,6	453,9
REC-Control	3.170,8	364,2
Total	2.974,0	683,6

Taula 68

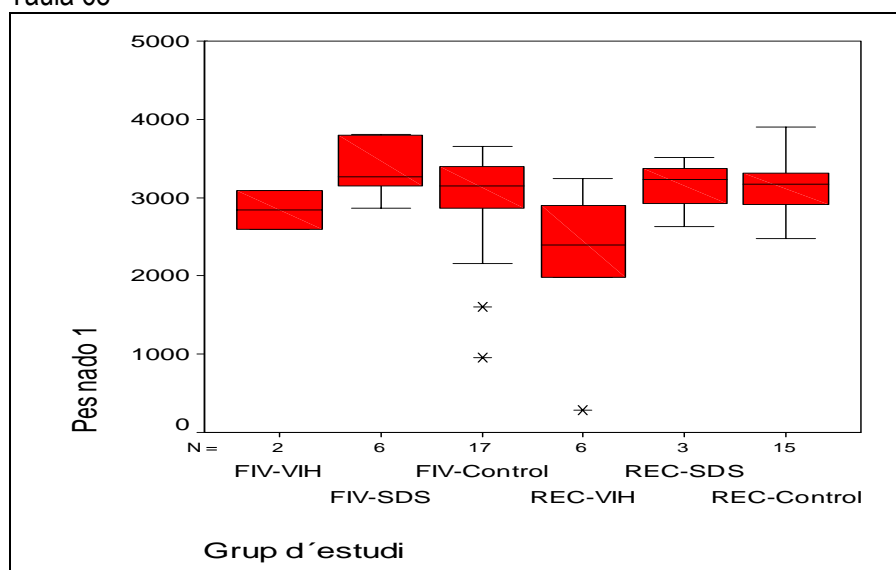


Figura 90

5.1.2.15. Pes en néixer en bessons nascuts vius

GRUPS	PES 1 (mitjana)	PES 2 (mitjana)
FIV-VIH	2.525	2.400
FIV-SDS	2.270	2.337
FIV-Control	2.062	2.054
REC-VIH	2.575	2.820
REC-SDS	2.366	2.016
REC-Control	2.394	2.275
Total	2.275	2.236

Taula 69

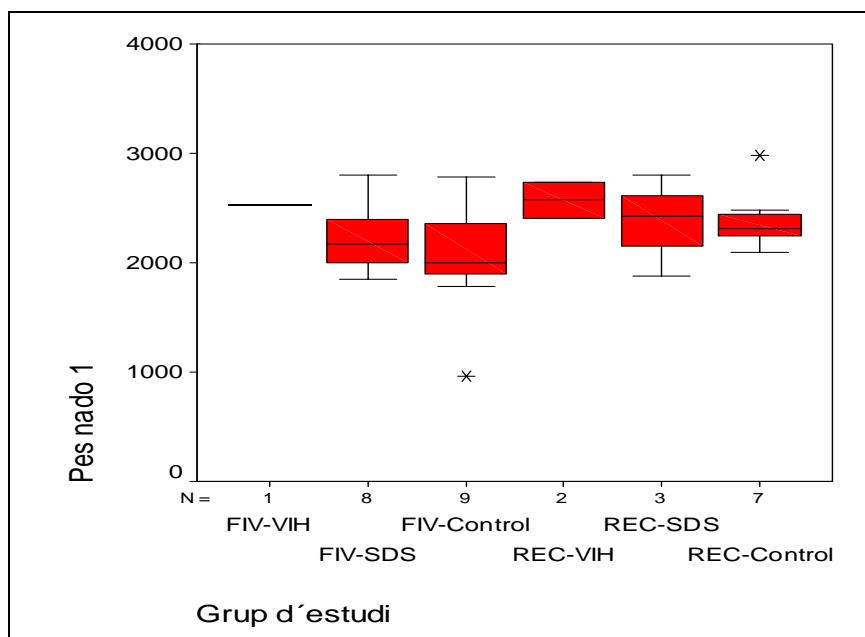


Figura 91

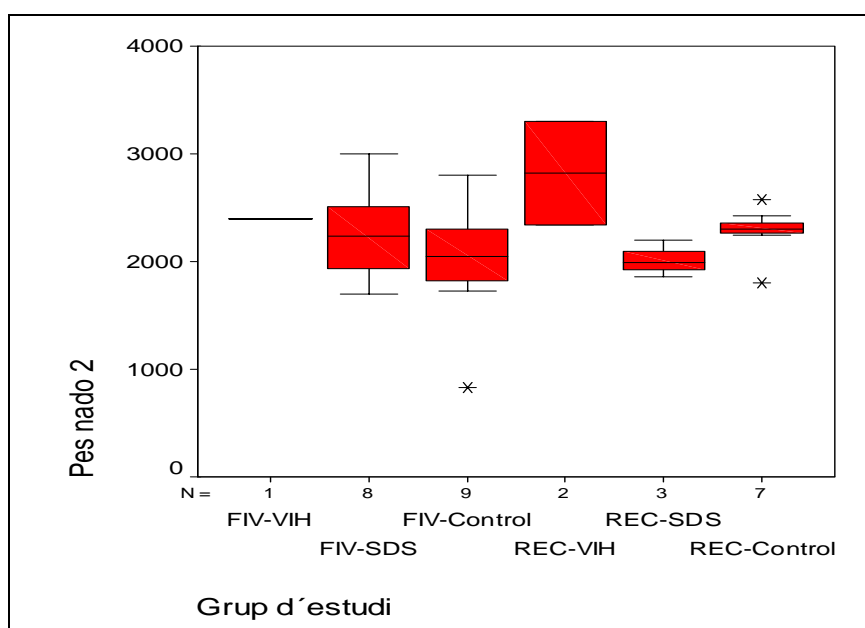


Figura 92

5.1.2.16. Pes en néixer en trigèmins

Han nascut solament uns trigèmins i el seu pes és el següent:

Primer nadó	Segon nadó	Tercer nadó
1.900	1.700	1.500

Taula 70

També s'han recollit les dades obstètriques on podem observar que la cesària és en general la via de part més utilitzada (taula 67) i els percentatges de parts preterme són similars excepte en les receptores VIH, en què ha estat més alt (figures 88 i 89).

Finalment, en relació amb la mitjana de pes en néixer no hem trobat diferències rellevants entre tots els grups (taules 68, 69 i 70, i figures 90, 91 i 92).

5.2. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL SEGON OBJECTIU

Avaluar l'impacte de la infecció VIH en els resultats de les tècniques de fecundació *in vitro* en parelles estèrils en què la dona està infectada.

	FIV-VIH	FIV-SDS	FIV-CONTROL	REC-VIH	REC-SDS	REC-CONTROL
CICLES	50	50	100	25	16	75
NO CANCEL·LATS	37	40	80	25	16	75
EMBARÀS CLÍNIC	6(16,2%) ^{a,b,c,d}	17(42,5%) ^a	30(37,5%) ^b	9(36%)	8(50%) ^c	33(44%) ^d

Taula 71: Taxa d'embaràs entre els diferents grups d'estudi. Mantel-Heanszel χ^2 p: a = 0,012; b = 0,02; c = 0,01; d = 0,004.

L'anàlisi crua de la taxa d'embaràs per grup mostra que el grup de dones infectades pel VIH a qui es realitza una tècnica de fecundació *in vitro* presenten una taxa de gestació clínica inferior respecte a les dones no infectades que se sotmeten a aquesta tècnica, tant pel que fa al grup SDS com al control.

El grup de dones infectades pel VIH sotmeses a FIV també presenten una diferència significativa amb el grup de receptors SDS i receptors control.

L'OR d'embaràs clínic de les dones infectades pel VIH sotmeses a una tècnica de reproducció assistida en el conjunt de la nostra mostra és 0,45 (95% IC 0,23-0,85; Mantel-Heanszel χ^2 p = 0,012).

En l'anàlisi estratificada s'observa que l'OR d'embaràs en les dones infectades sotmeses a fecundació *in vitro* és 0,3 (95% IC 0,12-0,78; Mantel-Heanszel χ^2 p = 0,01), respecte a les dones no infectades sotmeses a la mateixa tècnica. De la mateixa manera, les dones infectades sotmeses a tècniques de recepció d'òocits, l'OR d'embaràs és de 0,69 (95% IC 0,27-1,71; Mantel-Heanszel χ^2 p = 0,42), respecte a les dones no infectades sotmeses a la mateixa tècnica.

L'efecte de la infecció VIH en les dones sotmeses a una tècnica de reproducció assistida per aconseguir una gestació clínica, controlant per l'edat de la mare, el diagnòstic del semen, tenint en compte si aquest és normal o no, el fàrmac de frenació utilitzat i la dificultat en el moment de realitzar la transferència embrionària és un OR 0,47 (IC 0,25-0,91 p = 0,025).

	β	EE	p	OR	IC 95% per OR	
					Inferior	Superior
VIH	-0,764	0,339	0,024	0,466	0,240	0,905
Grup de TRA	0,813	0,330	0,014	2,254	1,180	4,305
Edat dona	-0,080	0,042	0,056	0,923	0,850	1,002
Semen alterat	-0,139	0,292	0,633	0,870	0,491	1,541
Antagonistes	0,363	0,402	0,365	1,438	0,655	3,159
Dificultat transferència	-1,167	0,663	0,078	0,311	0,085	1,141
Constant	2,358	1,488	0,113	10,570		

Taula 72: Anàlisi de regressió logística per l'ocurrència de gestació clínica en dones VIH.

5.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL TERCER OBJECTIU

Analitzar en els cicles de fecundació *in vitro* els factors relacionats amb la tècnica que poden explicar la baixa taxa de gestació.

Amb aquestes dades, quan ajustem per edat de la dona, estat del semen, fàrmac utilitzat per la frenació i dificultat en la tècnica per a la transferència embrionària, l'OR per a l'ocurrència d'embaràs clínic en dones VIH en relació amb els controls va ser de 0,34 (95% IC 0,13-0,90). El mateix ajust realitzat a les dones en parelles serodiscordants en relació amb els controls va ser d'OR 1,23 (95% IC 0,55-2,8).

	β	EE	p	OR	IC 95% per OR	
					Inferior	Superior
VIH	-1,066	0,493	0,030	0,344	0,131	0,904
Edat dona	-0,134	0,057	0,019	0,874	0,781	0,978
Semen alterat	0,016	0,363	0,964	1,016	0,499	2,071
Antagonistes	0,414	0,413	0,316	1,513	0,674	3,399
Dificultat transferència	-0,922	0,886	0,298	0,398	0,070	2,259
Constant	4,203	2,024	0,038	66,861		

Taula 73. Anàlisi de regressió logística ajustat per possibles factors de confusió per a l'ocurrència de gestació clínic en dones VIH sotmeses a tècnica de FIV.

A partir d'aquest model es van introduir les variables relacionades amb el procés de fecundació *in vitro* per establir quines podien explicar la baixa taxa d'embaràs de les dones sotmeses a FIV.

Es va considerar les variables següents:

- FSH: determinació de FSH el tercer dia del cicle, en una anàlisi realitzada abans de l'inici de la tècnica de reproducció assistida.
- Unitats FSH: nombre total d'unitats de FSH utilitzades durant la fase d'estimulació.
- Fol·licles > 14 mm: nombre de fol·licles de diàmetre superior a 14 mm en el darrer control ecogràfic de la fase d'estimulació.
- Taxa de maduració: nombre d'òocits madurs en relació amb el nombre d'òocits obtinguts.

- Taxa de fecundació: nombre de zigots amb dos pronuclis en relació amb el nombre d'òocits inseminats.
- Taxa de desenvolupament embrionari: nombre d'embrions viables a les 48 h posteriors a la inseminació en relació amb el nombre de zigots amb dos pronuclis.
- Embrions tipus I: nombre d'embrions tipus I el dia de la transferència embrionària.

D'aquesta anàlisi es desprèn que el model explica un 25% de la incertesa (Naegelkerke R^2 0,25, Step-omnibus χ^2 10,8, $p = 0,02$). De totes les variables tècniques analitzades, només les unitats de FSH requerides expliquen la baixa taxa d'embaràs en aquests grups de dones. Per un increment de 100 unitats de FSH requerides la probabilitat d'embaràs disminueix per 0,97 (95% IC 0,95-0,99). Quan es controla per aquesta variable el fet de tenir la infecció per VIH deixa de tenir capacitat predictiva independent per a la taxa d'embaràs.

	β	EE	p	OR	IC 95% per OR	
					Inferior	Superior
VIH	-0,963	0,511	0,059	0,382	0,140	1,039
Edat dona	-0,075	0,063	0,236	0,928	0,820	1,050
Semen alterat	-0,003	0,395	0,994	0,997	0,460	2,161
Antagonistes	0,423	0,475	0,373	1,527	0,602	3,871
Dificultat transferència	-0,837	0,946	0,376	0,433	0,068	2,765
FSH	0,020	0,095	0,836	1,020	0,847	1,227
Unitats FSH	0	0	0,011	1,000	0,999	1,000
Fol·licles > 14 mm	0,032	0,052	0,544	1,032	0,931	1,144
Taxa maduració	-0,011	1,134	0,992	0,989	0,107	9,138
Taxa fecundació	-0,273	0,859	0,751	0,761	0,141	4,097
Taxa desenvolupament embrionari	0,542	1,255	0,666	1,719	0,147	20,127
Embrions tipus I	0,278	0,199	0,162	1,321	0,895	1,951
Constant	2,502	2,886	0,386	12,204		

Taula 74: Anàlisi de regressió logística ajustada per possibles factors de confusió i que inclou els termes predictors significatius per a l'ocurrència de gestació clínica en dones VIH sotmeses a tècnica de FIV.

5.4. ANÀLISI ESTADÍSTICA DEL QUART OBJECTIU

Avaluar els factors relacionats amb el VIH o amb la seva medicació que poden predir i explicar la probabilitat d'èxit de les tècniques de fecundació *in vitro*.

Embaràs clínic			
	SÍ	NO	p
Edat dona	34,0 (2,1)	36,45 (2,7)	0,05*
IMC	23,8 (2,6)	23,1 (2,4)	0,55*
Nombre de cigarretes per dia	5 (5,4)	7 (9)	0,61*
Nombre de mesos infecció	135,2 (41,1)	93,3 (42,3)	0,03*
Nombre de limfòcits CD4 més baix (nadir)	270 (126,9)	302,1 (261)	0,77*
Nombre de limfòcits CD4 previs a la TRA	814,2 (206,0)	538,7 (227,3)	0,01*
Càrrega viral més alta	73.258 (66.213,3)	67.263 (123.612,5)	0,92*
Càrrega viral prèvia a la TRA	24 (12,2)	489,7 (1681,6)	0,51*
Total mesos en HAART	55,4 (26,3)	37,1 (26)	0,12*
Tractament amb IP	6/6 (100%)	18/31 (58%)	0,049*
Nombre de mesos IP	58,2 (26,1)	22 (33)	0,03*

Taula 75. Distribució de les variables infectològiques en el subgrup de gestants VIH sotmeses a FIV segons l'ocurrència de gestació clínica.

* T-Student + Test de Pearson χ^2 .

Resistència ovàrica			
	Normal	Alterada	p
Edat dona	34,5 (3,2)	37,3 (2,3)	0,01*
IMC	22,9 (2,3)	22,6 (2,7)	0,71*
Nombre de cigarretes per dia	7,4 (8,5)	4,5 (8,1)	0,24*
Nombre de mesos d' infecció per VIH	95,2 (48,3)	100,4 (54,1)	0,73*
Càrrega viral prèvia a la TRA	378,6 (1678,6)	236,6 (364,5)	0,72*
Càrrega viral més alta	68.122,2 (75.450,2)	84.974,6 (155.916,3)	0,68*
Nombre de limfòcits CD4 més baix (nadir)	297 (248)	297,3 (253,2)	0,10*
Nombre de limfòcits CD4 previ a la TRA	625,3 (277,2)	586,05 (270,7)	0,63*
Total mesos en HAART	48,6 (24,7)	29,3 (24,9)	0,01*
Tractament amb IP	24/31 (77,4%)	9/19 (47,4%)	0,029+
Nombre de mesos IP	37,8 (38,5)	10 (15,4)	0,002*

Taula 76. Distribució de les variables infectològiques en el subgrup de gestants VIH sotmeses a FIV segons l'ocurrència de resistència ovàrica

* T-Student + Test de Pearson χ^2 .

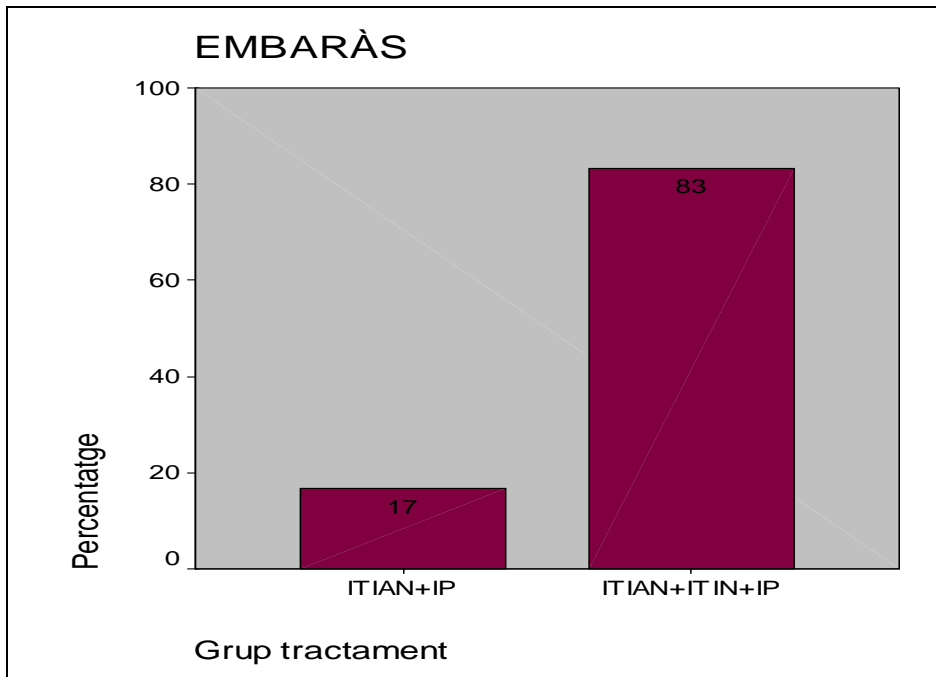


Figura 93. Distribució de la variable grup de tractament en les dones VIH sotmeses a FIV que van presentar gestació clínica.

De les dones que han quedat embarassades, el 83% seguia tractament amb ITIAN + ITINN + IP i l'altre 17 % seguia tractament amb ITIAN + IP. Cap de les dones embarassades no estava en el grup de les naïve o les tractades solament amb ITINN o ITAN + IP

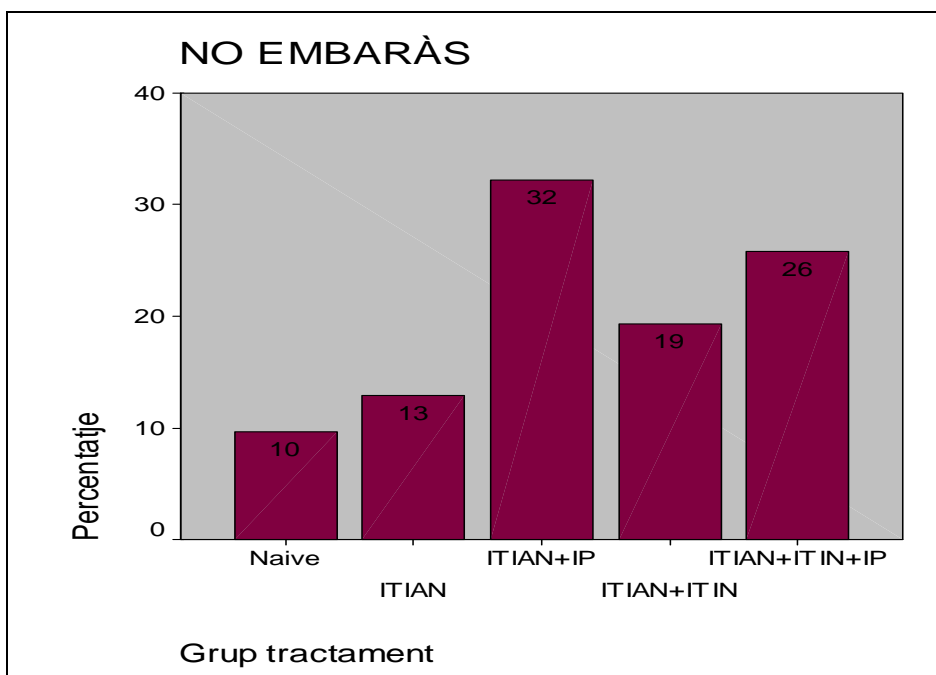


Figura 94. Distribució de la variable grup de tractament en les dones VIH sotmeses a FIV que no van presentar gestació clínica.

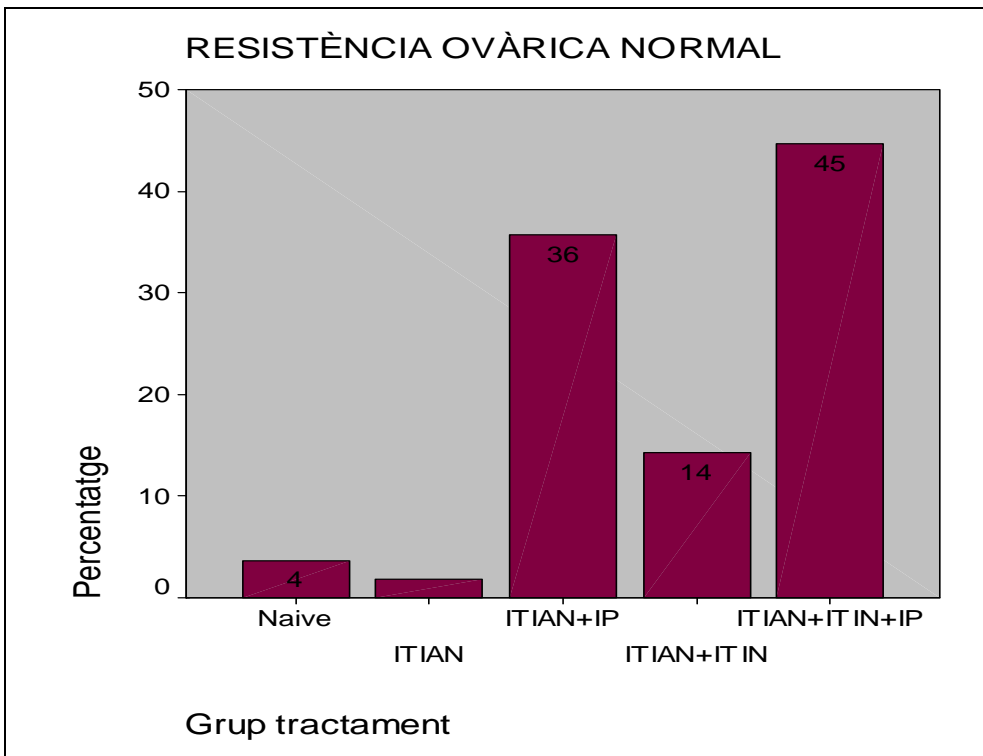


Figura 95. Distribució de la variable grup de tractament en les dones VIH sotmeses a FIV que no van presentar resistència ovàrica.

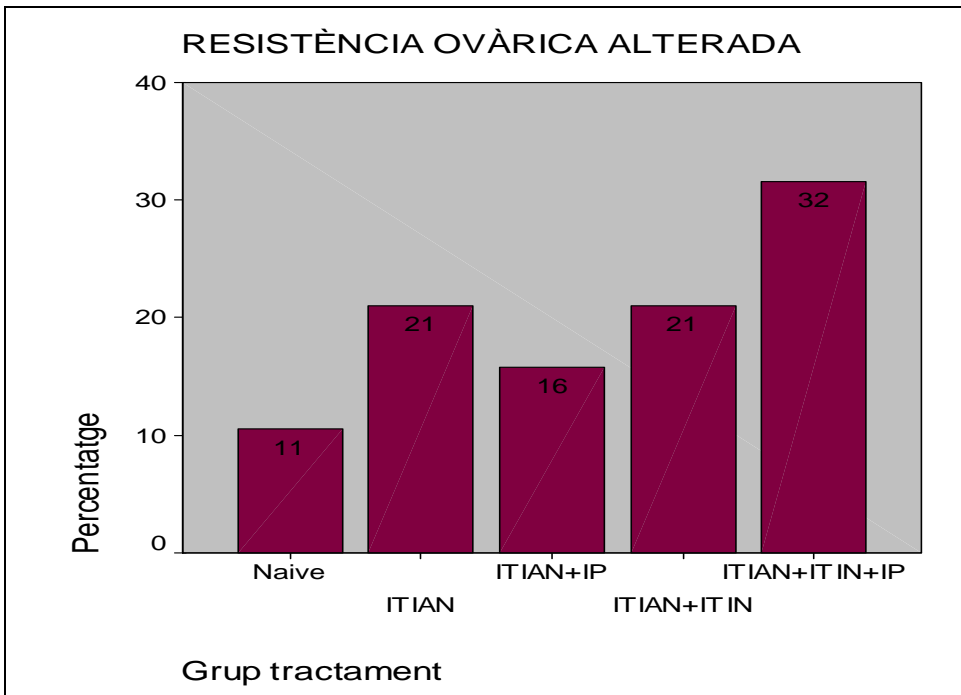


Figura 96. Distribució de la variable grup de tractament en les dones VIH sotmeses a FIV que van presentar resistència ovàrica.

L'anàlisi de la regressió logística per avaluar l'associació entre les diferents variables de control especificades (edat de la dona, índex de massa corporal, tabaquisme, nombre de mesos des del diagnòstic de la infecció fins a la transferència embrionària, càrrega viral en l'anàlisi prèvia a la TRA, nombre de CD4 més baixos detectats, nombre de limfòcits CD4 en l'anàlisi prèvia a la TRA, nombre total de mesos en tractament amb HAART i nombre total de mesos amb IP) mostra que només l'edat de la dona i els limfòcits CD4 en el moment de la transferència embrionària tenen capacitat predictiva independent per a la resistència ovàrica, definida com els requeriments de FSH superior a 3.500 i/o cancel·lació del cicle per manca de resposta. El model que inclou totes les variables de control prediu un 84% de la incertesa per explicar l'ocurrència de resistència ovàrica. Per cada 50 limfòcits CD4 de més, l'OR per resistència ovàrica es multiplica per 0,45 (IC 95% 0,23-0,90). La següent taula mostra els resultats de l'esmentada regressió logística.

	β	EE	p	OR
Estat dona	-0,00000002	0,00000001	0,040	1,000
IMC	0,427	0,476	0,370	1,532
Nombre de cigarretes per dia	-0,053	0,084	0,532	0,949
Nombre de mesos d'infecció per VIH	0,024	0,018	0,185	1,024
Càrrega viral prèvia a la TRA	0,000	0,001	0,485	1,000
Nombre de limfòcits CD4 més baix (nadir)	0,005	0,008	0,519	1,005
Nombre de limfòcits CD4 previ a la TRA	-0,016	0,007	0,016	0,984
Total mesos en HAART	-0,079	0,041	0,054	0,924
Nombre de mesos IP	-0,008	0,044	0,859	0,992
Constant	300,015	142,830	0,036	1,972636740128 309+130

Taula 77. Anàlisi de regressió logística que inclou covariables infectològiques per a l'ocurrència de resistència ovàrica en dones VIH sotmeses a tècnica de FIV.

6. DISCUSSIÓ

6.1. CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ

Quan vam plantejar aquest estudi i per comparar els resultats entre dones infectades pel VIH (grup I i IV) amb dones que no ho estaven (grup II, III, V i VI), el primer que havíem de tenir en compte era que els grups fossin el més homogenis possible, ja que els resultats de les tècniques de fecundació *in vitro* estan influenciats per molts factors. El disseny és un estudi de cohorts retrospectiu, en el qual l'aparellament es realitza per edat, atès que considerem que aquest és un dels factors més importants amb vista al resultat de la tècnica [73]. D'altra banda, hem aparellat amb el cicle més proper en el temps amb variacions de $\pm 0,5$ anys, que fa que factors com són millores en el laboratori, aprenentatge en el personal o qualsevol situació de l'entorn pugui influenciar el mínim en els resultats.

Les tècniques a estudiar han estat la fecundació *in vitro* i la recepció d'òocits de donant, i com que són tècniques que tenen indicacions i resultats molt diferents, les hem analitzat utilitzant dos grups de control per a cada una d'elles, un grup de parelles serodiscordants (grups II i V) i un altre en què cap dels dos no estava infectat pel VIH (grup III i VI).

En la primera part d'aquest estudi hem volgut descriure les característiques basals de la població, motiu pel qual no s'ha realitzat cap inferència estadística. En etapes posteriors s'ha controlat per les possibles variables de confusió.

6.1.1. Entorn social i paràmetres de l'estudi d'esterilitat

El primer que vàrem analitzar van ser les variables relacionades amb la parella. Primer vàrem verificar la correcta homogeneïtat de l'edat de la dona i analitzar si hi havia diferències en l'edat de l'home.

El següent pas va ser analitzar si hi havia diferències en l'entorn social de la parella. Per això quan es va dissenyar l'estudi es va utilitzar com un dels grups control les parelles SDS amb l'objectiu que les diferències en l'entorn social fossin mínimes. Vàrem observar diferències quan vam analitzar la proporció de dones solteres que iniciaven un cicle de FIV. Hem vist que aquesta és lleugerament més elevada en els grups control d'ambdues tècniques, situació que podria ser deguda a la diferència rellevant que hi ha en la complexitat de buscar una gestació com a dona sola entre una dona infectada i una que no ho està. També hem trobat diferències rellevants en el nivell d'estudis, també superior en els grups control, i s'han posat de manifest una lleugera tendència a ser més alt el nivell social i econòmic en els grups control, tot i que s'ha de dir que l'estudi s'ha fet en un centre privat, la qual cosa pot suposar un factor de selecció.

El següent punt serà analitzar el potencial reproductiu d'aquestes dones i ho farem inicialment observant la paritat. Veiem que no hi ha diferències rellevants en el nombre de fills previs, el nombre de fills obtinguts per reproducció assistida, el nombre d'avortaments espontanis o el d'avortaments voluntaris.

Però quan analitzem el nombre d'anys d'esterilitat, factor important d'aquest potencial reproductiu, veiem que en els dos grups d'estudi, tant en fecundació *in vitro* com en receptores d'òocits, la mitjana d'anys d'esterilitat és menor respecte al seu grup control. Hem de pensar que aquestes dones, un cop han decidit buscar una gestació, atesa la complexitat moral que els suposa, són més sensibles a les dificultats per aconseguir-ho. Però això podria ser un factor de bon pronòstic, si més no en el grup de fecundació *in vitro*, la qual cosa va a favor de la nostra hipòtesi.

Quan analitzem l'estat serològic pel que fa al VHC en homes i dones, els grups control III i VI tenen un percentatge inferior a la resta, i el grup de serodiscordants (atesa l'estreta relació amb la infecció pel VIH) és el que presenta un major nombre d'infectats pel virus de l'hepatitis C.

Hem analitzat les indicacions per realitzar un tècnica de fecundació *in vitro* i hem observat que les principals són, en el grup FIV, el factor masculí, el factor tubari i l'esterilitat d'origen desconegut, mentre que en les receptores la indicació principal és el factor ovàric. La distribució d'indicacions és similar, però és interessant destacar que el factor tubari, una indicació en principi de millor pronòstic, és lleugerament superior en el grup I respecte als grups II i III, la qual cosa va a favor de la nostra hipòtesi.

En referència al nombre d'intents, veiem que en tots els grups el número de cicle analitzat era majoritàriament el primer que realitzaven.

6.1.2. Variables relacionades amb les proves complementàries

Quan hem analitzat els resultats de les proves complementàries, hem observat que tant les determinacions basals de FSH, LH i estradiol, com l'estudi d'hidrosàlpinx, endometriosis o miomes no presenten diferències rellevants que justifiquin una possible pitjor resposta a l'estimulació.

6.1.3. Variables relacionades amb l'estimulació

Hem analitzat els paràmetres relacionats amb l'estimulació per detectar si hi podien haver diferències rellevants en les pautes d'estimulació i hem observat que no hi ha diferències en el

percentatge d'utilització d'agonistes i antagonistes, així com tampoc no hi ha diferències en el nombre de dies que aquests s'han utilitzat.

En relació amb els fàrmacs utilitzats per a l'estimulació hem observat que s'han utilitzat els mateixos fàrmacs per als tres grups.

El percentatge de cicles cancel·lats així com el motiu de cancel·lació han estat similars.

El fàrmac per desencadenar l'ovulació ha estat per a tots els grups principalment la coriogonadotropina distribuïda de manera uniforme.

6.1.4. Variables relacionades amb la preparació endometrial

Hem analitzat el nombre de dies de tractament amb valerianat d'estradiol i hem observat que no hi ha diferències. On sí que hem trobat diferències és en la utilització de triptorelina per a la inhibició hipofisària, ja que en el grup I s'ha utilitzat en totes i en el grup III hi ha un 33,9% que no. Això és degut al fet que en el primer grup no hi ha dones en menopausa i per tant totes necessiten realitzar una frenació hipofisària prèvia.

6.1.5. Variables relacionades amb les donants d'oòcits

Hem analitzat l'edat de les donants, els fills previs que tenien, les interrupcions voluntàries, el nombre de cicles previs, els fàrmacs utilitzats per a la frenació i l'estimulació, així com els dies emprats, les unitats de FSH requerides, el fàrmac utilitzat per desencadenar l'ovulació, així com els fol·licles en el darrer control i els oòcits obtinguts després de realitzar la punció, tant els totals com els madurs, i no hem trobat diferències rellevants que poguessin produir variacions en els resultats de les dones que reben aquestes donacions.

6.1.6. Variables relacionades amb el VIH

En aquest apartat analitzem el grup I respecte al IV per tal que la valoració dels resultats globals de tots els grups sigui vàlida.

El primer que estudiem és si hi ha diferències en l'entorn d'aquestes parelles, en les malalties de transmissió sexual, si tenen els mateixos grups de risc pel VIH o si consumeixen les mateixes cigarretes, i no observem diferències rellevants. També hem analitzat les alteracions citològiques, fent biòpsia cervical en cas necessari, i tampoc no n'hi observem. En l'índex de massa corporal tampoc no s'observen diferències rellevants.

Després hem valorat el temps des de la primera serologia positiva fins a la transferència embrionària i aquí sí que observem que les dones del grup IV fa més temps que tenen infecció; si pensem que això pot ser desfavorable, aniria, per tant, en contra d'aquest últim, la qual cosa va a favor de la nostra hipòtesi.

Hem de destacar igualment que l'índex de càrrega viral determinat per PCR en el moment de la TRA és més elevat en el grup IV que en el grup I, igual que l'índex més alt de càrrega viral determinat des del diagnòstic (tant per la mitjana, com pel percentatge de pacients amb càrregues virals superiors a 1.000 còpies/ml), la qual cosa va a favor de la nostra hipòtesi.

El mateix passa amb el nombre de limfòcits en la determinació prèvia a la TRA, que són superiors en el grup I respecte al IV.

En el moment que analitzem els CD4, el que observem és que tot i que els índexs més baixos de CD4 obtinguts en alguna determinació analítica són pitjors en el grup IV, en el moment de la transferència es recuperen i per tant són similars i no s'hi troben diferències.

En l'anàlisi feta abans de la tècnica, les determinacions de transaminases (tant l'ALAT com l'ASAT) estan augmentades en el grup IV, sense que hi hagi una diferència rellevant. En cap cas les pacients no eren portadores d'una hepatopatia crònica greu ni presentaven toxicitat directa per ARV en el moment de la tècnica.

També observem que, quan avaluem el pitjor estadiatge clínic, el grup IV presenta pitjors classificacions que el grup I, igual que en relació amb les infeccions oportunistes o les malalties de transmissió sexual, on trobem en un percentatge superior en el grup IV en comparació amb el grup I.

Tots aquests resultats són explicables per l'edat, ja que la mitjana d'edat de les dones que se sotmeten a una recepció d'òcits (grup IV) és major. Això vol dir que probablement han estat més temps infectades i explicaria tot el descrit en el paràgraf anterior.

En relació amb el tractament, hem analitzat el nombre de mesos que han seguit amb cada un dels fàrmacs i no hem observat diferències rellevants, però sí una lleugera tendència a l'alça en el grup IV, que, com ja hem vist abans, també té una mitjana de temps major des del diagnòstic fins a la tècnica. Solament tractaments com ara la zidovudina, ddl, saquinavir, ritonavir o abacavir tenen una mitjana de mesos superior en el grup I, la qual cosa va a favor de les nostres hipòtesis.

6.1.7. Variables relacionades amb el laboratori

Hem analitzat la utilització de FIV o ICSI al laboratori i hem observat que la ICSI és la tècnica més utilitzada en general i la FIV s'ha utilitzat d'una manera similar en els grups I i III; no així en el grup II, ja que aquest es beneficia de la ICSI en la disminució de risc de transmissió del VIH [74].

Quan analitzem el semen, veiem que la procedència de banc només la trobem en els grups III i VI, ja que com hem comentat anteriorment només és en aquests grups on trobem dones sense parella que busquen gestació. La distribució de semen congelat pel que fa als grups FIV és similar en els grups I i III, i observem més semen congelat en el grup II, ja que per factors organitzatius en alguns casos ens ha estat més útil. Pel que fa a les recepcions d'òocits, la utilització de semen congelat ha estat lleugerament superior en el grup VI i similar en els altres grups; això és perquè un gran nombre de les recepcions d'òocits són d'altres països i per tant és més útil utilitzar mostra d'aquesta manera.

Quan analitzem l'estat del semen utilitzat, observem una distribució similar de normozoospermia, i el mateix succeeix quan estudiem el nombre d'òocits obtinguts, el nombre d'òocits madurs, els inseminats, els fecundats, els embrions viables i els embrions transferits, així com els dies entre la punció i la transferència i el nombre d'embrions congelats, i no s'observen diferències significatives.

Tampoc no hem observat diferències rellevants quan hem analitzat la taxa de maduració, fecundació i desenvolupament embrionari.

6.1.8. Variables relacionades amb la transferència embrionària

No hem observat diferències rellevants en els tipus de catèters utilitzats a les transferències ni tampoc en la dificultat de la tècnica si comparem els grups de dones infectades i les no infectades, però sí que observem que els tres grups de receptores d'òocits tenen una dificultat superior als tres grups de FIV. En particular s'ha hagut d'utilitzar la transferència transmiometrial 4 vegades i cap d'elles en el grup de FIV. Això pot ser perquè la mitjana d'edat de les receptores és major i és possible que les condicions cervicals siguin pitjors o podria ser per l'atzar, ja que hem de tenir en compte que el nombre de fills previs era similar.

Finalment, la transferència ecoguiada ha estat utilitzada en tots els grups quasi de manera general, i han estat molt pocs els casos en què no ha estat així. Això és perquè al poc temps

d'iniciar l'estudi es va introduir la pràctica sistemàtica de control ecoguiat a la transferència, mentre que només en alguns casos de l'inici de l'estudi no se'ls va realitzar.

Per tant podem dir que la tècnica de transferència embrionària, un punt important en el procés, ha estat similar en tots els aspectes, en tots els grups, i podem dir que no creiem que les diferències puguin ser imputades a aspectes relacionats amb aquest procediment.

Dels resultats d'aquesta anàlisi feta fins ara el que podem dir és que tots els paràmetres que poden ser factors de confusió i que podem analitzar estan distribuïts de manera uniforme en tots els grups d'estudi, i per tant abans d'analitzar els resultats pensem que tots els grups tenen la mateixa probabilitat d'èxit. Per tant després de l'aparellament per edat, les característiques dels grups són homogènies i no hi ha biaixos que puguin explicar diferències en els resultats obtinguts per factors aliens a la mateixa patologia estudiada; no obstant això, l'anàlisi multivariada va permetre una valoració superior d'aquesta confusió.

6.2. VALORACIÓ DELS RESULTATS

6.2.1. Valoració dels resultats de FIV

El primer que analitzem és la determinació de β -HCG en sang als 15 dies de la transferència embrionària entre els grups que han completat un cicle de fecundació *in vitro*. Les dones infectades que realitzen una tècnica de FIV (grup I) varen presentar una taxa de gestació menor que en els altres dos grups control. Els resultats són grup I: 16%; grup II: 45%, i grup III: 40%.

El mateix observem quan analitzem la gestació clínica amb la presència de sac gestacional a les 5 setmanes (grup I: 16%; grup II: 42%; grup III: 38%) i el nombre d'embrions amb batec fetal positiu, on segueixen havent-hi diferències (grup I: 14%; grup II: 40%; grup III: 38%).

Si analitzem el nombre d'avortaments bioquímics, veiem que són similars, així com també ho són els avortaments espontanis. Ja ha estat comentat que les taxes específiques publicades d'avortament, interrupció voluntària i embaràs ectòpic entre dones infectades no eren més altes que les de les que no ho estaven [40]. Quan analitzem embarassos ectòpics, observem que la incidència és molt baixa, el mateix que ens succeeix quan analitzem la mortalitat perinatal.

En relació amb les gestacions múltiples, els percentatges han estat elevats, en general, i en el grup II, en particular, que ha arribat al 50%. Aquesta situació s'observa habitualment en les dones sotmeses a tècniques de reproducció assistida, però en el cas de les dones infectades pel VIH obtenir una gestació única és més important. En primer lloc, la gestació múltiple augmenta la

prematuritat i posa l'embaràs en major risc de transmissió mare-fill, i en segon lloc, incrementa el risc de preeclàmpsia, de per si ja augmentat en aquestes dones. També hem de pensar que tota malaltia crònica pot dificultar l'assistència al nadó.

Però atesos els mals resultats reproductius i sabent aquesta circumstància, es fa difícil aconsellar la transferència d'un sol embrió, que teòricament seria l'ideal.

El resultat que també ha estat elevat és el de cesàries. En el primer grup és correcte, ja que en el protocol per disminuir la transmissió vertical s'inclou com a recomanable tot i que s'autoritza el part vaginal en molts casos (terme, càrrega viral suprimida, etc.). En les dones infectades, a efectes pràctics, la necessitat de comptar amb l'acceptació de la dona i la previsió d'un part curt, entre d'altres, fan que el nombre final de parts vaginals sigui relativament baix i el nombre de cesàries en aquest col·lectiu és > del 60% [75].

En el segon i tercer grup aquest resultat no podem explicar-lo, ja que la majoria de pacients ens eren referides per TRA i el part va tenir lloc en molts altres centres de diferents àmbits geogràfics on els criteris per a la pràctica d'una cesària poden haver estat influenciats per una sobrevaloració fetal.

El nombre de gestacions és insuficient per poder avaluar l'efecte de l'associació entre la infecció VIH i els resultats obstètrics, com ara el pes fetal (parts preterme: grup I 25%; grup II 40%; grup III 31%; grup IV 75%; grup V 50%; grup VI 26%), atès que l'objectiu no era establir això.

Finalment, la taxa de nen a casa és, de manera estadística, significativament inferior en el grup de dones infectades que se sotmeten a una tècnica de fecundació *in vitro*. Hem obtingut un 11% en el grup estudi (grup I) respecte al 32 i 37% dels grups control (grups II i III) (I *versus* II $p = 0,013$; I *versus* III, $p = 0,018$)

Per tant en el nostre estudi podem observar que les dones infectades pel VIH a les quals se'ls realitza una fecundació *in vitro* tenen una taxa de gestació inferior a la de la població general sotmesa a aquesta tècnica.

Les dades disponibles respecte a aquest resultat a la bibliografia són molt escasses i la major part s'han publicat a finals del 2005. El primer estudi en què això es va detectar va ser realitzat per Ohl *et al.* [25], publicat l'any 2003, on quan analitzava els cicles de fecundació *in vitro* en parelles en què l'home estava infectat pel VIH va veure que en aquells en què la dona estava infectada també els resultats eren pitjors, amb una taxa d'embaràs per transferència del 9,1%.

Però recentment el mateix grup d'investigadors ha publicat un nou estudi amb un grup més gran i aquí observa un taxa de gestació del 23,9% [76].

En un altre estudi també recent, Terriou *et al.* [77] observa que els resultats de les dones infectades a les quals se les realitza la ICSI presenten uns resultats del 16,1%, enfront del grup control del 19,6%.

En aquests estudis, però, no s'ha realitzat un aparellament per edat, ni s'han inclòs grups de receptores, la qual cosa ens permet analitzar de manera més àmplia l'impacte del VIH i el seu tractament.

	Parelles	Cicles	Embarassos	Avortaments	% embaràs
Ohl <i>et al.</i> 2003	9	15	1	0	6,7
Terriou <i>et al.</i> 2005	29	56	9	1	16,1
Ohl <i>et al.</i> 2005	50	46	11	4	23,9

Taula 78.

El que desconeixem és en quin punt afecta la infecció per VIH o els seus tractaments. Desconeixem si afecta l'eix hipotàlem-hipofisari-gonadal, pel que fa a l'ovari, l'òcit o a la cavitat receptiva de l'endometri. No ens consta en la bibliografia cap estudi que analitzi aquesta circumstància. Per aquest motiu, era important disposar d'un grup de receptores d'òcits amb les mateixes característiques respecte a la infecció VIH (parelles en què la dona està infectada, parelles en què l'home està infectat i la dona no, i parelles en què cap membre no està infectat) per poder estudiar de manera independent l'impacte dels factors previs i posteriors a la transferència.

6.2.2. Valoració dels resultats de recepció d'òcits

En la determinació de β -HCG als 15 dies després de la transferència embrionària, no hem trobat diferències significatives entre el grup d'estudi de receptores d'òcits i els grups control (grup I: 40%; grup II: 56%; grup III: 49%).

Igualment, la gestació clínica tampoc no ha presentat diferències (grup I: 36%; grup II: 50%; grup III: 44%) i el nombre d'embrions amb batec fetal positiu també ha estat igual (grup I: 33%; grup II: 44%; grup III: 42%).

Pel que fa al percentatge d'avortaments bioquímics, no trobem diferències, així com tampoc no les trobem en els avortaments espontanis.

En relació amb els embarassos ectòpics, així com en la mortalitat perinatal, considerem que no podem treure conclusions ja que no era l'objectiu de l'estudi i el nombre final de gestacions no permet trobar possibles diferències.

Pel que fa a la gestació múltiple, aquesta ha estat elevada en tots tres grups i no s'han observat diferències.

La taxa de cesàries també va ser elevada i de manera principalment en el grup IV més que en els grups control, dada ja esperada, com s'ha comentat anteriorment.

En els pesos tampoc no hem trobat diferències rellevants, d'igual manera que en els grups de fecundació assistida.

Finalment, no hem trobat diferències en la taxa de fill a casa, i s'han obtingut taxes de 32% en el grup d'estudi, i de 43,7% i 30,6% en els grups control.

La conclusió de tot el descrit anteriorment és que les dones infectades pel VIH a les quals se'ls realitza una fecundació *in vitro* tenen una taxa de gestació inferior a la població general no infectada sotmesa a aquesta tècnica. Però no s'observen diferències estadísticament significatives entre les dones infectades i no infectades pel VIH que fan una recepció d'òocits de donant.

6.3. HIPÒTESIS SOBRE LA FISIOPATOLOGIA DELS RESULTATS

6.3.1. Valoració dels resultats per determinar possibles causes

El que hem pogut deduir de l'anàlisi conjunta dels resultats dels diferents grups és que la infecció no afecta la capacitat de recepció de l'endometri. Això s'observa en les dones infectades que fan recepció d'òocits, ja que tenen taxes de gestació similars als grups controls, de la qual cosa deduïm que ni l'endometri ni la seva capacitat d'implantació no està afectada per la infecció. El tractament ARV posterior a la transferència tampoc no l'afecta. Podria ser algun factor relacionat amb la infecció pel VIH el que afecti la capacitat reproductiva de l'òocit. Per això, la dona infectada tindria menys probabilitats d'èxit quan fa una fecundació *in vitro* i la receptora no presentaria una davallada en la seva taxa de gestació.

Un cop plantejada la possibilitat que l'afectació estigués a l'òocit, el que volíem era valorar si està en el mateix òocit o si l'impacte de la infecció afecta l'eix que estimula el seu desenvolupament i maduració.

Per tant, el primer que vàrem fer va ser analitzar si els marcadors que tenim de reserva ovàrica estan alterats segons si es queden embarassades o no; per això vàrem analitzar el perfil hormonal i vam veure que no hi ha diferències significatives en la mitjana d'índexs de FSH, LH i estradiol analitzats per separat, i que agrupant els paràmetres en aquelles que considerem normals o alterats tampoc no n'hi observem.

D'aquí podem deduir que un paràmetre com la FSH, que és considerat molt útil per preveure quines pacients poden ser unes baixes responedores, no serveix per predir el resultat de la fecundació *in vitro* en la dona infectada pel VIH.

En l'estudi realitzat per Ohl *et al.* [25] el 2003 en què s'analitzen 10 cicles de FIV en dones infectades per VIH, sí que troben diferències entre els índexs de FSH respecte a les dones de les parelles serodiscordants amb una diferència estadísticament significativa, però no varen ser aparellades per edat.

Segons les dades disponibles, la FSH seria més un marcador de reserva ovàrica que de qualitat oocitària. Per això, les dones joves amb FSH elevades tenen menys possibilitats d'aconseguir oòcits, però, un cop aconseguits, aquests tenen possibilitats de donar un embaràs [78].

En el nostre estudi s'observa que les dones infectades, tot i que tenen edats i FSH basals similars a les dones no infectades, tenen una probabilitat menor d'aconseguir una gestació. Per tant, sembla que la dona infectada té una qualitat oocitària menor.

El pas següent que ens vam plantejar va ser estudiar com pot afectar la infecció a l'oòcit. Per això es va analitzar tot el procés d'estimulació per veure si tot i que tenien un perfil hormonal correcte s'observaven alteracions en la resposta a l'estimulació ovàrica.

Tot i emprant els mateixos fàrmacs i durant un nombre de dies similars, el total d'unitats de gonadotropines utilitzades per aconseguir la resposta ovàrica en la dona VIH va ser significativament superior que en la dona no infectada.

De totes les variables tècniques analitzades, només les unitats de gonadotropines requerides van explicar la baixa taxa d'embaràs en aquests grups de dones. Per un increment de 100 unitats de gonadotropines requerides de més, la probabilitat d'embaràs va disminuir per 0,97.

A partir d'aquí, per raons operatives, vàrem definir la presència de resistència ovàrica quan els requeriments de FSH varen ser superiors a 3.500 UI i/o quan els cicles van ser cancel·lats. Les dones infectades pel VIH varen presentar una major taxa de resistència ovàrica i és aquesta la que ens explica la baixa taxa de gestació.

Tampoc no hi ha diferències en el nombre de fol·licles al darrer control fol·licular.

Finalment, en relació amb les complicacions solament una pacient del grup I va ser ingressada per hiperestimulació ovàrica (incidència global esperada).

Quan analitzem les dades del laboratori observem que en relació amb el nombre d'òocits obtinguts no hem observat diferències, així com tampoc en el nombre d'òocits madurs ni en el nombre d'inseminats.

Tampoc no hem observat diferències estadísticament significatives en el nombre d'òocits fecundats ni en el nombre d'embrions viables.

A la transferència embrionària observem que el nombre d'embrions transferit és similar en tots els grups, així com el nombre de dies entre punció i transferència.

Finalment, tampoc no hem observat diferències en el nombre d'embrions congelats.

De tot el descrit anteriorment podem extreure que, tot i que tenen potencialment una reserva ovàrica normal (en referència a l'estudi hormonal basal), les dones infectades pel VIH presenten un augment de la resistència ovàrica, cosa que ens podria explicar la disminució de les taxes de gestació.

D'aquí podríem pensar que l'afectació està en el mateix oòcit i per això la maduració d'aquest és pitjor i requereix més fàrmac per poder desenvolupar-se.

A continuació discutirem les possibles causes d'aquesta alteració en la resistència ovàrica i els processos fisiopatològics que la poden haver originat.

6.3.2. Causa d'origen mitocondrial

Es considera que els antiretrovirals anàlegs de nucleòsids són tòxics per a la mitocondria, principalment a través de la inhibició de la gamma-polimerasa, enzim que produeix duplicacions al DNA mitocondrial. La incidència d'alteracions mitocondrials persistents en el grup exposat al tractament antiretroviral és substancialment major que l'observat a la població general [79].

Quan revisem la bibliografia observem que en el seguiment de fills nascuts de mares infectades pel VIH i que varen fer tractament amb antiretrovirals anàlegs de nucleòsids, es va veure que hi havia una relació entre la profilaxi i una disfunció mitocondrial.

En un estudi en 8 nens, es van observar símptomes clínics i biològics, en especial el persistent increment de concentracions de lactat, que són compatibles amb disfuncions mitocondrials,

essent aquest diagnòstic suportat per anàlisis mitocondrials específiques tissulars i cel·lulars [80].

Un estudi publicat el 2004 [81] mostra per primera vegada la disminució global de l'índex dels gens d'expressió mitocondrial en oòcits i embrions humans compromesos. Les dades confirmen l'opinió que la regulació mitocondrial del RNA per defecte en la fosforilació oxidativa dels gens possiblement afecta la qualitat oocitària, incloent-hi la fertilització i el futur desenvolupament embrionari.

Per tant, podem considerar que la mitocondria té un paper important en la qualitat de l'oòcit i en el potencial reproductiu de l'embrió. Si els tractaments antiretrovirals poden produir disfuncions en aquesta, també podem pensar que aquests tractaments ens poden comprometre el desenvolupament embrionari i, per tant, el resultat de les tècniques de reproducció assistida.

Segons aquesta teoria, la disminució de les taxes de gestació en les tècniques de reproducció assistida serien degudes al tractament i no pròpiament a la infecció, de la qual cosa es dedueix que solament aquelles dones que hagin estat tractades tindran una fertilitat disminuïda.

6.3.2. Causa d'origen viral

Però quan analitzem els estudis realitzats a països subdesenvolupats [82] on s'ha detectat una disminució de la fertilitat i on les possibilitats de rebre tractament són escasses o nul·les, ens adonem que aquesta teoria no ens pot donar una explicació a aquesta situació, ja que en aquest entorn no pot ser la medicació la que disminueixi la fertilitat, sinó que ha de ser la mateixa infecció, el mateix virus, l'alteració immunitària que produeix o les malalties que afavoreix les que ens comprometen el futur reproductiu d'aquestes dones.

Per tant, podria ser el mateix virus que afectés alguna estructura oocitària compromentent la capacitat fèrtil d'aquestes dones. Per això vàrem analitzar si el temps d'infecció tenia un paper pronòstic en el resultat de la tècnica de reproducció assistida i no vàrem trobar diferències significatives; també vàrem analitzar la CVP més alta detectada des que es coneix la infecció a la dona i la CVP abans de realitzar la tècnica i no vàrem trobar diferències.

En un estudi en què s'avaluava la presència del VIH en el líquid fol·licular de les dones infectades sotmeses a un cicle de FIV, no s'hi varen detectar virus [83]. Per tant, si el virus no arriba al fol·licle, probablement no deu afectar de manera directa l'oòcit. Per això, el virus hauria d'afectar l'oòcit amb anterioritat al cicle d'estimulació.

Un estudi més antic va estudiar la possibilitat de penetració directa del VIH en oòcits humans madurs. No es va detectar cap partícula vírica a l'interior d'aquestes cèl·lules. Es va estudiar

també la presència de receptors específics a l'oòcit, incloent-hi la zona pel·lúcida i les cèl·lules de l'oòfor. No es varen detectar molècules CD4 ni Ga1AAG a la seva superfície; per tant es considera que la resistència dels oòcits a la infecció podria ser deguda a la carència de receptors vírics específics per a aquestes cèl·lules [84]. Per això és difícil pensar que el virus de la immunodeficiència humana pot alterar la qualitat de l'oòcit de manera directa, si pensem que no arriba a posar-se en contacte amb ell, i si ho fes tampoc no tindria receptors per accedir al seu interior.

6.3.3. Causa d'origen endocrinològic

Per tot l'exposat amb anterioritat, atès que l'impacte de la infecció ha de ser per ella mateixa i no pel tractament i ja que no pot afectar directament l'oòcit, s'ha d'estudiar si l'afectació es produeix en un grau més alt en l'eix hipotàlem-hipofisari-gonadal.

S'ha descrit, en els homes infectats pel VIH, una ginecomàstia poc freqüent, però relacionada amb un hipogonadisme [85].

Presumiblement els ovaris són susceptibles al VIH i a infeccions oportunistes, i també ha estat demostrat que el VIH pot infectar cèl·lules i teixits del tracte reproductiu de la dona incloent-hi les trompes uterines, l'úter i el cervix. Però, a diferència dels efectes directes o efectes patològics associats del VIH, les anomalies en el cicle menstrual i la funció reproductiva han estat millor caracteritzats en l'última dècada. En dones infectades pel VIH sense criteris de SIDA, s'ha demostrat increments en l'oligomenorrea i amenorrea [86].

El problema és identificar el mecanisme fisiopatològic pel qual es produeixen aquests trastorns menstruals i si això pot tenir algun impacte en la fertilitat.

6.3.3.1. Canvis en la distribució del greix corporal

En ginecologia és conegut que la pèrdua de pes es relaciona amb canvis endocrins. La seqüència de canvis produïts amb l'augment i la pèrdua de pes s'explica per l'augment i la disminució de la secreció pulsàtil de GnRH.

A partir d'aquí i atès que és coneguda l'alteració en el pes corporal dels pacients infectats pel VIH vàrem analitzar l'índex de massa corporal. No vàrem observar diferències significatives en aquelles dones que aconseguen una gestació respecte a les que no l'aconsegueixen.

Però no solament hem de valorar la pèrdua de pes o la disminució de l'índex de massa corporal, ja que quan analitzem el que passa amb les atletes veiem que aquelles que realitzen alta

competició tenen aproximadament un 50% menys de greix corporal que les que no competeixen. Aquest canvi en el greix corporal pot succeir sense un canvi aparent en el pes corporal total, ja que el greix es converteix en massa muscular i, per tant, no afecta l'índex de massa corporal, paràmetre analitzat en el nostre estudi. La hipòtesi de pes crític ha estat discutida sobre la base que no hi ha una relació causa-efecte entre el greix corporal i la funció menstrual, sinó només una correlació. Per aquesta raó, s'observen considerables variacions amb nombrosos exemples amb funció menstrual normal i anormal amb tots els índexs de greix corporal. Una gran despesa d'energia i l'estrès poden incidir de manera independent en la supressió de la funció reproductora, sumant-se a la disminució del greix corporal. Per tant, la funció reproductora no està directament afectada per l'índex de greix corporal, sinó que el greix és un marcador de l'estat metabòlic energètic. Per això no podem descartar aquest origen quan, si analitzem si l'índex de massa corporal té relació amb la resistència ovàrica, no observem diferències.

En aquest context hem de parlar de la leptina, la qual té un paper important en la regulació del greix corporal. El dejú i l'exercici físic disminueixen la secreció de leptina, estimulen la ingestió i inhibeixen la producció de calor. La ingestió augmenta els índexs de leptina, però lentament, en relació amb els índexs d'insulina. En l'obesitat tenim uns índexs elevats de leptina que es correlacionen amb els índexs de greix corporal. Els índexs de leptina són més elevats en les dones que en els homes, i també més elevats en les dones premenopàusiques que en les postmenopàusiques. En les dones postmenopàusiques, els índexs de leptina disminueixen amb l'entrenament de resistència, i el tractament hormonal no té cap efecte sobre la leptina. Això indica que la diferència entre els sexes (índexs superiors en les dones) és deguda a una diferència en relació amb els greixos i no a una diferència hormonal.

Quan es va analitzar la leptina en els ovaris poliquístics, es va veure que la relació entre leptina i pes corporal es manté. Per tant, en aquestes dones la hiperinsulinèmia i la resistència a la insulina no afecten els índexs de leptina.

Per tant, és possible que la leptina intervingui en molts processos metabòlics i de desenvolupament importants. Rose Frisch, en la dècada dels anys setanta, va suggerir que l'inici i la regularitat menstrual requereixen un pes corporal superior a pes crític i, per tant, a una quantitat crítica de greix corporal. Sempre ha estat un misteri la manera com el greix corporal del cos es comunica amb el cervell, però ara ja se sap que és mitjançant la leptina i que el sistema de la leptina afecta la reproducció.

Amb tot això vàrem analitzar les dones amb diagnòstic de síndrome d'ovari poliúístic, diferències en la LH o en l'índex de massa corporal, però cap d'aquests paràmetres no ens pot explicar la resistència ovàrica.

Hi ha una hipòtesi unificadora que gira al voltant del balanç energètic. Quan l'energia disponible es desvia en excés, com ara en l'exercici, o quan és insuficient, com succeeix en els trastorns de l'alimentació, la reproducció s'interromp per sostenir el metabolisme essencial per a vida. Per tant, l'índex de greix corporal no afecta directament la reproducció, sinó que pot ser un indicador de l'estat de l'energia metabòlica, i els índexs extremadament baixos de leptina a les anorèxiques són un intent adequat per tornar a instaurar la gana [87].

De tot l'explicat anteriorment es pot extreure que al voltant del greix corporal hi ha una complexa relació amb la funció reproductora i, per tant, tot i que no hem trobat diferències en la relació entre índex de massa corporal i taxes de gestació no podem dir que no hi hagi un vincle.

D'altra banda, hem de tenir en compte que la introducció de la teràpia antiretroviral (TARGA) la segona meitat de la dècada dels anys noranta va suposar un canvi radical en l'espectre d'alteracions metabòliques en els pacients VIH. Fins aleshores els problemes nutricionals eren els més prevalents, entre ells la desnutrició caloricoproteica i la síndrome de caquèxia-SIDA o *wasting*. Després del començament de la teràpia antiretroviral combinada, que ha aconseguit una clara disminució de la morbiditat deguda a infeccions oportunistes o tumors, la desnutrició ha deixat de ser ja un dels principals motius de preocupació. Però es va començar a conèixer una sèrie de trastorns, consistents en una redistribució del greix corporal i una alteració en el metabolisme lipídic i hidrocarbonat, que van constituir un nou problema, la síndrome de lipodistròfia. Inicialment es va atribuir als inhibidors de les proteases (IP), ja que coincidia al començament de la seva utilització amb les primeres descripcions dels trastorns. Posteriorment, també han estat implicats els inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsid (ITIAN), ja que aquesta síndrome es presentava en pacients que mai no havien pres IP. Els canvis morfològics més freqüentment observats són la desaparició del teixit subcutani de la cara (bola adiposa de Bichat), de les extremitats (es pot apreciar un major augment de les venes superficials) i de les natges, i un augment del perímetre abdominal, a expenses d'un increment del greix visceral. Altres canvis que es poden observar són un augment del greix dorsocervical i un major volum mamari, per acumulació del teixit glandular. També es produeixen canvis analítics, com poden ser elevacions dels triglicèrids, del colesterol total i de les fraccions de VLDL i LDL. D'altra banda, alguns pacients presenten, a més, resistència a la insulina, amb

intolerància a la glucosa o no i de vegades diabetis franca. Altres alteracions analítiques inclouen un increment dels índexs de lactat en sang.

Per tant, hem de destacar de tot el que s'ha explicat fins ara que aquests fàrmacs antiretrovirals estan relacionats amb una alteració de la distribució del greix corporal i que un dels paràmetres analítics que se'ns presenta és una resistència a la insulina.

El problema és que no hi ha paràmetres objectius quantitius per al diagnòstic de la lipodistròfia (LD), sinó que aquesta es basa en el reconeixement subjectiu dels canvis morfològics, tant per part del pacient com del metge. L'origen dels trastorns metabòlics que donen lloc a la síndrome de LD és desconegut fins ara. S'han suggerit diferents hipòtesis etiopatogèniques per explicar aquestes alteracions, tot i que cap d'elles no ha estat confirmada. És probable que no es tracti d'una única causa la que produeix totes aquestes alteracions. Els estudis realitzats fins ara només permeten establir una associació entre la síndrome de LD i diferents factors de risc possiblement implicats, com pot ser el tipus de fàrmacs antiretrovirals (IP i ITIAN), la duració del tractament i la situació immunològica i virològica.

Després dels IP, els ITAN han estat relacionats amb el desenvolupament de la síndrome de LD. El mecanisme pel qual podrien estar implicats seria la toxicitat mitocondrial. La disfunció mitocondrial pot resultar en un espectre heterogeni de manifestacions clíniques, amb les quals s'han implicat diferents ITIAN. Respecte a la síndrome de LD, estudis previs suggerien que aquests fàrmacs, particularment el d4T, podrien estar relacionats amb la depleció de massa grassa, però altres sèries no han confirmat aquesta associació. Un dels principals problemes per estudiar la toxicitat mitocondrial és la falta de mètodes diagnòstics fiables i no invasius, i és la biòpsia tissular l'única exploració que permet posar de manifest la toxicitat mitocondrial, mitjançant la quantificació del DNA a la mitocòndria i l'anàlisi bioquímica del sistema de fosforilació oxidativa. La toxicitat mitocondrial sembla que és un procés temps depenent. Amb diversos factors de risc afavoridors, com són factors genètics, dèficits de vitamines i altres cofactors (entre ells, tiamina i riboflavina), augment de la demanda energètica cel·lular, trastorns endocrins i agents tòxics concomitants i dosi acumulada elevada. Així com també una aparent selectivitat pels diferents teixits per part dels ITIAN.

El punt més important de tot això és la possible relació entre la redistribució de greix corporal i les alteracions endocrinològiques. Per això, en un estudi italià es van comparar dones amb LD amb altres de la mateixa talla i sense LD aparellades per edat, IMC, recompte de limfòcits CD4, índexs VIH, estadi CDC i tipus i duració del tractament antiretroviral. Es va observar que la LD es produeix en el 10% de les dones infectades sota tractament amb teràpia ARV. En els resultats

varen trobar correlacions significatives de la LD amb 3TC i d4T i, per contra, el risc va ser significativament més baix en pacients que prenen ZDV. La prevalença de LD va ser del 7,4% en aquelles tractades amb 2 inhibidors de nucleòsid i del 13% en aquelles en què en les combinacions s'inclouïa almenys un IP, essent el risc relatiu major en aquells que prenen IP amb un RR de 1,7 en els que prenen indinavir, 1,6 els que prenen ritonavir i 1,1 els que prenen saquinavir. S'ha de dir que 12 de les pacients estudiades amb LD mai no varen ser tractades amb IP. La LD va ser més greu en dones amb càrrega viral de més de 10.000 còpies amb una significació estadística en el límit. Però la significació estadística més clara és que el risc de LD en dones que havien rebut tractament ARV més de 1.000 dies va ser deu vegades més gran que en aquelles que havien rebut un tractament més curt. A escala endocrina, les diferències en la glucosa, el colesterol i els índexs de triglicèrids no varen ser estadísticament significatius d'aquells mesurats en el grup control [88].

Un altre punt important és el que succeeix pel que fa als esteroides gonadals, ja que sembla que les anàlisis de paràmetres metabòlics en pacients amb LD demostren hiperinsulinèmia i dislipèmia, però no sabem què succeeix amb els esteroides gonadals. En dones amb ovaris poliquístics (sense lipodistròfia i seronegatives pel VIH), una relativa hiperandrogenèmia sovint s'associa amb adipositat troncal, resistència a la insulina i dislipèmia. Una hipòtesi en aquestes pacients és que la hiperinsulinèmia estimula l'excés de secreció androgènica. En contrast, reduïts índexs d'andrògens han estat prèviament demostrats en dones VIH infectades sense síndrome de lipodistròfia, particularment en aquelles amb baix pes. Per tant, es desconeix si dones VIH infectades amb lipodistròfia presentaran hiperandrogenisme en associació amb fenotip de lipodistròfia o si els índexs d'andrògens estan reduïts en relació amb la malaltia pel VIH. Les dades que presenta un estudi que analitza els índexs d'andrògens en aquestes dones demostren que les que presentaven lipodistròfia eren significativament hiperandrogèniques amb testosterona lliure i total, respecte al control i respecte a les dones sense lipodistròfia. En contrast, els índexs d'andrògens estaven relativament reduïts en les dones sense lipodistròfia comparats amb els dels controls. La relació LH/FSH va estar significativament augmentada en dones amb lipodistròfia respecte a aquelles sense lipodistròfia. Els índexs d'estradiol no eren diferents entre els grups. Quan es van analitzar els índexs d'insulina es va observar un increment en les dones amb lipodistròfia comparades amb els dos grups control. Tot i així, els índexs de glucosa eren iguals en les dones de tots els grups. També es va veure que els índexs de triglicèrids estaven augmentats en les dones amb lipodistròfia.

Entre les dones no infectades s'ha vist redistribució del greix troncal, dislipèmia, resistència a la insulina i oligomenorrea en la síndrome de l'ovari poliquístic. Una explicació de la relativa

hiperandrogenèmia en dones VIH infectades amb lipodistròfia és un efecte de la teràpia antiretroviral. En particular, s'ha observat una correlació significativa entre la duració d'IP i els índexs d'andrògens. Molt probablement, la lipodistròfia s'associa amb anomalies metabòliques i antropomètriques, com ara adipositat i hiperinsulinèmia, resultant en una secundària hiperandrogenèmia. És a dir, la definició de la síndrome de lipodistròfia encara està evolucionant i és possible que en el futur la caracterització d'aquesta síndrome pugui identificar subtipus amb diferents efectes en els índexs d'andrògens.

Per tant, la dona infectada i amb lipodistròfia mostra un nombre de trets clínics i metabòlics que inclouen hiperinsulinèmia, redistribució del greix i dislipèmia [89].

6.3.3.2. Canvis en el patró menstrual

En un estudi on s'analitzen dones amb pèrdua de pes important (*AIDS wasting syndrome*) comparades amb dones amb SIDA, tant amb pes estable com amb moderada pèrdua de pes, es va observar que el percentatge d'amenorrea va ser superior en les dones amb baix pes. A més, en aquestes dones sense menstruació, s'observava uns índexs més baixos de testosterona, sense diferències en els índexs de gonadotropines, ni en els CD4, ni en l'índex de massa corporal respecte a les que tenien regles normals. Es considera que la prevalença global d'amenorrea en dones infectades és relativament major entre pacients amb pèrdua de pes. A més, en aquestes pacients amb amenorrea s'associa una disminució de la massa muscular independentment dels CD4 o del pes. La disminució dels índexs de testosterona entre dones sense regla pot haver contribuït en part a la pèrdua de massa muscular en aquest grup [90].

Aquestes troballes són explicables en dones amb greus malalties catabòliques que compliquen la seva infecció pel VIH. En algunes dones, canvis en el seu patró s'han associat a una història d'abús de substàncies, suggerint que factors socials i econòmics hi poden estar involucrats. En l'addicció de narcòtics, marihuana i consum crònic d'alcohol és coneguda l'afectació de la funció menstrual i l'ovulació.

En estudis que han avaluat les anomalies menstruals en dones en premenopausa infectades pel VIH, respecte a dones no infectades, s'ha observat que les dones infectades experimentaven amb més probabilitat intervals de més de 6 setmanes sense menstruació; també es van observar menys molèsties premenstruals en la mama, menys mastàlgia i menys dismenorrea. Tot i així, no es van observar diferències en els sagnats intermenstruals o en la irregularitat dels cicles.

Entre les dones infectades, només la història d'abús de substàncies es va associar significativament amb irregularitats menstruals. Els increments en el temps d'amenorrea i els

menors símptomes premenstruals suggereixen la possibilitat d'alteracions en la funció menstrual aparentment no atribuïbles a complicacions secundàries del VIH. Per tant, en un estudi es planteja que canvis en la funció menstrual associats a història d'abús de substàncies suggereix la possibilitat que factors socials i econòmics en lloc dels efectes biològics de les drogues poden ser els responsables [91]. Per això vàrem dissenyar el nostre estudi, utilitzant com a població de control les parelles SDS amb la intenció que el nivell social i econòmic fos el més similar possible.

Altres estudis indiquen que la infecció pel VIH no sembla que tingui efectes en la menstruació o quantitat de sagnat vaginal, com és l'estudi que analitza dos grups de dones, infectades i no infectades, amb similars nivells socials i demogràfics, incloent-hi una proporció igual de nivells d'estudis i similar nombre d'avortaments i embarassos. Es va veure que les proporcions de sagnat intermenstrual, sagnat postcoital, el nombre de menstruacions i la seva duració va ser similar en els dos grups, independentment dels índexs de CD4; per aquesta raó, en aquest estudi es considera que l'eix hipotalàmic-hipofisari-gonadal es manté intacte i per tant suporta la hipòtesi que la fertilitat és similar en els dos grups [92].

Un estudi retrospectiu amb dues llargues cohorts mostra que l'estat d'infecció pel VIH té efectes en l'amenorrea, longitud del cicle menstrual i variabilitat, i, a més, entre dones infectades, una major càrrega viral i un menor recompte de CD4 es va associar a un increment en la variabilitat del cicle i polimenorrea. En dones amb cicles mensuals regulars s'han observat índexs normals d'estradiol i progesterona durant la fase fol·licular i la luteal. Des de la introducció del HAART, s'han vist canvis en la composició específica del cos de la dona, principalment (però no exclusivament) en presència d'inhibidors de les proteases. Aleshores, en la majoria de les dones s'observa una redistribució del greix corporal que no té els característics trets d'hiperandrogenisme. En un estudi en què s'analitzen 9 dones infectades amb redistribució del greix corporal, on cinc d'elles tenien cicles normals, es va observar que els índexs d'andrògens s'incrementaven en comparació amb dones infectades sense redistribució del greix i controls seronegatius. Aquestes troballes es van acompanyar de majors índexs d'insulina, dislipèmia i un increment del ràtio LH i FSH.

Aquestes troballes fan recordar la síndrome dels ovaris poliquístics en dones no infectades, però tot i així són necessaris més estudis en poblacions més grans per tal de poder confirmar aquests resultats i explorar els potencials mecanismes fisiopatològics.

6.3.3.4. Punts coincidents amb la síndrome d'ovaris poliquístics

Un altre punt que s'ha de comentar, ja esmentat amb anterioritat, és el de la síndrome d'ovaris poliquístics (SOP) i com alguns trastorns endocrins trobats en la dona infectada pel VIH ens hi feien pensar.

La resistència a la insulina afecta entre un 10% i un 25 % de la població general, depenent del grau d'obesitat. La síndrome d'ovaris poliquístics és el trastorn endocrí més freqüent en la dona i és la causa més freqüent d'infertilitat anovulatòria, oligomenorrea i hirsutisme. La hiperinsulinèmia i la resistència a la insulina són trets característics en dones obesas i primes amb SOP. S'ha de dir també que la resistència a la insulina de dones diabètiques tipus II també afecta un gran percentatge de la població femenina, generalment dones més grans, i que aquestes alteracions estan estretament relacionades tant en dones amb SOP que finalment desenvolupen diabetis tipus II com en dones joves amb diabetis tipus II que també presenten signes de SOP.

Un canvi important en el tractament dels ovaris poliquístics s'ha iniciat quan s'ha entès que en moltes dones aquesta alteració de la insulina era compensada per períodes d'hipersecreció de la insulina per les cèl·lules pancreàtiques. Això ha incorporat dins els tractaments de l'ovari poliquístic fàrmacs que sensibilitzen els receptors de la insulina. Aquests tractaments han produït canvis beneficiosos en el fenotip del SOP, amb un increment dels cicles menstruals i de la freqüència ovulatòria, embaràs i descens de l'hirsutisme.

D'altra banda, en patologia obstètrica, en dones amb SOP ha estat documentat un augment en la taxa d'avortaments, diabetis gestacional, macrosomia, cesària electiva i preeclàmpsia. Atès que la hiperinsulinèmia pot tenir un paper en la fisiopatologia d'aquestes condicions, mantenint els antidiabètics orals durant l'embaràs pot disminuir la incidència d'aquestes complicacions.

L'etiologia i la fisiopatologia del SOP és encara poc entesa, ja que aquesta síndrome és una entitat complexa que inclou diverses patologies diferents. S'estima que la prevalença d'ovaris poliquístics detectats per estudis pelvians per imatge és d'entre el 23% i el 33% i prop del 75-80% d'aquests demostren trets clínics i bioquímics de SOP. D'especial importància ha estat l'evidència del paper de la resistència a la insulina en la patogènesi de la síndrome i s'ha demostrat la relació entre l'hiperandrogenisme i l'hiperinsulinisme. La relació entre el SOP i la resistència a la insulina té importants implicacions, ja que és un dels més comuns desordres endocrinològics reproductius de la dona. Ara som plenament conscients de la ben establerta relació entre resistència a la insulina i hiperinsulinèmia compensadora. No obstant això, la resistència a la insulina no és un tret universal del SOP. La prevalença de la resistència a la

insulina varia entre el 25% i el 70%, d'acord amb l'ètnia i el mètode diagnòstic. La resistència a la insulina és present en menys del 10% de les no obesas amb SOP, però la prevalença està llargament augmentada en obesas o talla gran, amb distribució androide del greix, estil de vida sedentari o dieta saturada de greixos, fets comuns en països desenvolupats. En aquests casos la resistència a la insulina es veu compensada per una hiperinsulinèmia. La hiperinsulinèmia probablement contribueix a l'anovulació crònica hiperandrogènica, per una varietat de mecanismes, incloent-hi l'estimulació dels ovaris i la biosíntesi d'andrògens, supressió d'índexs de SHBG (*sex hormone-binding globulin*) i finalment un efecte directe de l'hipotàlem i la hipòfisi alterant el patró de circulació de gonadotropines.

A més, les conseqüències reproductives de la SOP presenten uns riscos ben establerts, i entre els més importants hi ha un increment de la intolerància a la glucosa i una diabetis tipus II. També un hiperandrogenisme i un increment de colesterol de baixa densitat, colesterol total i índexs de triglicèrids, amb una disminució de les lipoproteïnes de colesterol d'alta densitat. Està ben demostrat que dones amb SOP tenen un increment en la prevalença d'alteracions en la pressió arterial i major risc cardiovascular.

El tractament amb sensibilitzants de la insulina i una intervenció en l'estil de vida, com ara dieta i exercici, ha resultat beneficiós en les dones amb SOP. La pèrdua de pes s'acompanya d'un increment en la sensibilitat a la insulina, seguit per una correcció de l'hiperandrogenisme i restaurant la fisiologia reproductiva i metabòlica. El problema és que les mesures sobre el pes són freqüentment ineficaces, raó principal per utilitzar fàrmacs. Quant a la relació entre obesitat i diabetis tipus II trobem que hi ha autors que mostren que l'increment del risc de *diabetis mellitus* tipus II en dones amb SOP pot ser independent de l'obesitat. Més del 50% de dones amb SOP presenten resistència a la insulina i aquesta troballa és independent de l'obesitat. Diferents estudis han mostrat que dones amb SOP tenen un risc major de desenvolupar una diabetis gestacional en relació amb la resistència a la insulina. A més, altres autors han demostrat l'alta incidència d'ovaris poliquístics en dones amb història de diabetis gestacional.

La metformina sembla que actua principalment augmentant la sensibilitat perifèrica (musculatura lliça) i del fetge a la insulina, i d'aquesta manera s'oposa a la resistència a la insulina en diabètics no insulinoindents. Recentment s'ha demostrat que la metformina pot tenir un efecte directe inhibint la producció d'andrògens en cèl·lules de la teca. La metformina té efectes beneficiosos en els perfils dels lípids en obesas. La teràpia amb metformina produeix una significant disminució de la insulina i de la testosterona total i un increment en SHBG, i disminueix l'índex de testosterona lliure. La teràpia amb metformina no millora l'índex de massa corporal però sí l'hirsutisme, l'acne i el cicle menstrual. No s'han trobat canvis en la relació LH-FSH. La

disminució de la testosterona i de l'índex de testosterona en resposta a la metformina va ser observada en pacients amb hiperandrogenisme més pronunciat. La presència d'hiperandrogenisme ovàric, hiperinsulinèmia i resistència a la insulina s'associa a un perfil lipídic aterogènic. Aquest perfil bioquímic acompanyat d'una distribució del greix corporal constitueix un factor de risc per desenvolupar una diabetis tipus II i patologia cardiovascular. Per aquestes raons s'ha suggerit que l'hiperandrogenisme ovàric i el SOP poden ser considerats part d'un espectre metabòlic anomenat síndrome X. Resistència a la insulina, hipertensió i dislipèmia, entre altres alteracions, són trets característics d'aquesta síndrome. Aquest increment del risc està directament relacionat amb la gravetat de la resistència a la insulina, i és major en obeses.

Petites pèrdues de pes d'aproximadament un 10% s'han seguit d'una millora en els perfils hormonals, regularitat menstrual, ovulacions i taxes d'embaràs. També s'ha documentat que l'efecte de l'exercici en l'augment de la sensibilitat a la insulina és independent de la pèrdua de pes. Quant a l'ovulació, els estudis conclouen que la metformina és un tractament efectiu per a l'ovulació de la dona amb SOP, però no hi ha dades que ens permetin mirar la seguretat de la metformina a llarg termini en dones i solament hi ha dades limitades de seguretat en l'embaràs. La metformina va ser millor en un 50% que el placebo per a la inducció de l'ovulació en dones infèrtils amb SOP. La metformina també va ser útil en la regulació del cicle comparat amb el placebo i el citrat de clomifè més metformina (pot ser entre 3 i 4 cops més efectiu que el clomifè sol per l'efecte sobre la inducció de l'ovulació). Respecte a la fase d'estimulació, el percentatge de cicles amb un desenvolupament fol·licular excessiu va ser significativament més baix en aquells cicles tractats amb metformina. Els índexs plasmàtics d'estradiol van ser significativament més alts en cicles tractats amb FSH sola que en aquells tractats amb FSH i metformina. Es conclou, pel que fa a la reducció de l'hiperinsulinisme, que la metformina determina una reducció dels andrògens intraovàrics.

En cicles de FIV, reduint l'hiperandrogenisme i la resistència a la insulina en dones amb SOP s'hauria de facilitar l'estimulació. En pacients amb SOP s'ha vist que la metformina redueix la insulina, testosterona i concentracions de LH, les quals es troben augmentades en aquestes pacients. A més s'ha hipotetitzat que paral·lelament a l'administració de metformina abans i durant el cicle de FIV pot reduir el requeriment de FSH, millorar la qualitat dels embrions i augmentar la taxa d'embaràs. Provisionalment es conclou que el pretractament amb metformina durant 16 setmanes prèvies a un cicle de FIV/ICSI en dones amb SOP no augmenta l'estimulació o els resultats clínics, tot i que en dones amb pes normal el pretractament amb metformina tendeix a augmentar-ne les taxes.

Sembla que la resistència a la insulina i la hiperinsulinèmia contribueixen a una major taxa de complicacions obstètriques en aquestes pacients; per tant, disminuint la hiperinsulinèmia amb metformina durant l'embaràs es podria reduir la taxa de complicacions obstètriques. En aquest aspecte, diferents estudis han mostrat que el tractament amb metformina pot reduir les complicacions durant el part i el postpart [93].

D'aquesta complexa relació endocrinològica descrita fins aquí, en podem extreure que pot haver-hi un vincle entre tots aquests factors. He parlat de les diferents característiques del greix corporal i les hormones que el regulen, així com de la hiperinsulinèmia i de la relació amb les hormones reproductives, les alteracions menstruals que s'hi vinculen i d'un quadre com és la síndrome d'ovaris poliquístics, on trobem tot un conjunt d'alteracions hormonals que s'acompanyen d'una baixa taxa de gestació. A tot això hi afegim que la pacient infectada pel VIH pot presentar trastorns de la distribució del greix corporal, possiblement relacionats amb fàrmacs antiretrovirals, però que desconecem si són els causants o els desencadenants d'un problema subjacent, a més de trastorns menstruals i dades analítiques com ara la hiperinsulinèmia. I, finalment, he parlat d'un tractament com és la metformina, que en les dones amb SOP corregint la hiperinsulinèmia es podria millorar tot el conjunt d'alteracions.

De tot això es podria pensar que la infecció pel VIH ens produiria una alteració en algun punt d'aquest lligam endocrí, similar a la SOP, i que potser tractaments com la metformina podrien millorar les taxes de gestació.

6.3.4. Causa d'origen immunitari

Hem continuat estudiant la infecció del VIH en l'entorn reproductiu de la dona infectada. Veiem que els dos marcadors més importants de la progressió del VIH (CD4 i CV) tenen descrites diferències entre sexes. Els limfòcits CD4 són més alts en dones que en homes. Els índexs de CV són inicialment més baixos en dones que en homes, però sembla que s'igualen en el curs de la infecció. En la població general, CD4 limfòcits són diferents entre homes i dones, però no entre aquells que estan per sota dels 15 anys i els que estan per sobre dels 50. Per tant, aquestes troballes suggereixen que els índexs de CD4 entre homes i dones podrien estar afectats pels índexs de les hormones reproductives, les quals difereixen per gènere i canvien en la dona durant la seva vida.

Entre les dones no infectades en postmenopausa hi ha menys CD4 limfòcits que en dones fèrtils. Les hormones reproductives disminueixen en el període de postmenopausa; en aquest cas els estrògens canvien d'estradiol a estrona i la concentració de progesterona disminueix. Durant l'embaràs els índexs d'hormones reproductives com ara la progesterona i l'estradiol estan

elevats, la qual cosa pot explicar la reducció del nombre absolut de CD4 i CD8 limfòcits en sang durant l'embaràs. Es coneix que la combinació d'estrògens i progestàgens en l'anticoncepció oral tendeix a obtenir índexs més baixos de CD4 en dones no infectades. S'ha vist que els CD4 disminueixen abans i després de la menopausa, i en l'embaràs després d'ajustar-ho per teràpia antiretroviral. Fins i tot hi ha un estudi que mostra, encara que n'hi ha un altre que no, que els CD4 limfòcits i els índexs de CV fluctuen durant el cicle menstrual. No està clar que aquestes variacions en els índexs d'aquests marcadors tinguin un significat funcional, però ja que les guies indiquen començar els tractaments segons els índexs de CD4 i CV es podria pensar que les dones postmenopàusiques començant el tractament abans que les dones premenopàusiques, ja que superen els índexs abans. Això implica un retard en l'inici del tractament en les dones fèrtils, però falta saber si aquest retard pot tenir relació amb el progrés de la malaltia en aquestes pacients. L'embaràs no té un efecte estadísticament significatiu en el recompte de limfòcits CD4, tot i que els índexs mitjans previs i posteriors a l'embaràs en suggereixen una disminució temporal. Si es considera que hi ha una disminució en el nombre absolut de limfòcits CD4 durant l'embaràs, això no té probablement un significat funcional en la infecció pel VIH, ja que l'embaràs no accelera la progressió de la malaltia [94].

Hi ha un estudi que observa que després d'ajustar per característiques demogràfiques, índex de massa corporal i consum de drogues, la seropositivitat incrementava lleugerament la probabilitat de tenir un cicle molt curt. Entre les dones VIH seropositives, una major càrrega viral i CD4 més baixos es van associar amb un increment de la variabilitat del cicle i polimenorrea.

Si analitzem els cicles mensuals de les dones, en alguns estudis s'observa que hi ha un increment de la freqüència d'amenorrea o cicles irregulars, particularment en aquelles dones amb major càrrega viral i menors índexs de CD4 [95].

Per tant, de tots els estudis anteriors podem extreure que els perfils hormonals afecten el sistema immunitari, i que, a l'inrevés, els índexs de CD4 i la càrrega viral poden afectar els cicles mensuals i, per tant, la capacitat reproductiva.

En un estudi realitzat a Costa d'Ivori es va confirmar l'associació entre la incidència d'embaràs i CD4. En aquest estudi es va observar que la incidència d'embaràs era aproximadament dos i tres cops més alta en dones amb un recompte de limfòcits CD4 superiors a 350 cèl/ml que en aquelles amb un recompte de 200-350 cèl/ml o menys. La causa més freqüent d'interrupció de l'embaràs va ser la voluntària, i la segona causa va ser l'avortament espontani, que va ser més freqüent en dones amb un recompte de CD4 més baix. Amb tot això, la incidència de nascuts vius va ser cinc vegades més alta en dones amb CD4 superiors a 350 cèl/ml. S'ha de tenir en consideració que en aquest estudi no s'han explorat altres factors de risc com ara la

predisposició a quedar embarassada, l'actitud de la parella, l'existència de subfertilitat, la presència de manifestacions clíniques pel VIH, els nivells d'educació o el naixement de nens vius o morts [96].

En el nostre estudi quan valorem l'impacte de la infecció i del tractament, observem que el nombre de mesos d'infecció coneguda en el moment de l'inici de la TRA és menor en el grup de FIV que en el grup de receptores. De la mateixa manera els índexs de càrrega viral són superiors en el grup de receptores, tant si mirem les càrregues mitjanes més altes determinades des del diagnòstic, com les determinades en el moment de la TRA. Si pensem que la infecció per ella mateixa pot afectar els resultats, aquestes dades ens indicarien el contrari.

Però, analitzant les dades relacionades amb la infecció pel VIH, i quan vam realitzar una regressió logística per avaluar l'associació entre les diferents variables de control especificades, vàrem observar que l'edat de la dona i els CD4 en el moment de la transferència tenen una capacitat predictiva independent per a la resistència ovàrica, i per cada 50 CD4 de més l'OR per resistència ovàrica es multiplica per 0,45. D'això podem observar que és l'efecte de la infecció sobre l'estat immunitari i no la infecció per ella mateixa el que ens influeix en els resultats.

Finalment, el que podem extreure del nostre treball és que serà l'estat immunitari de la dona en el moment de fer la tècnica el que tindrà més capacitat predictiva a l'hora de tenir una resistència ovàrica alterada i, per tant, menys probabilitats de gestació.

Quan observem la distribució de les variables infectològiques en el subgrup de gestants VIH sotmeses a FIV segons l'ocurrència de gestació, observem que la utilització de tractaments antiretrovirals no disminueix la probabilitat de gestació, sinó tot el contrari: les dones embarassades tenen una mitjana de mesos en tractament superior a les que no ho estan amb una diferència estadísticament significativa. I quan fem una regressió logística que inclou variables infectològiques per l'ocurrència de resistència ovàrica en les dones VIH sotmeses a tècnica de FIV, veiem que el nombre total de mesos ens podria explicar quasi de manera significativa, amb una p de 0,054, la presència d'aquesta resistència ovàrica.

El conjunt de les dades comentades anteriorment permeten dir que els tractaments antiretrovirals actuen millorant la situació immunològica de la pacient i que, per tant, augmenten les probabilitats d'aconseguir una gestació.

Per tant, és possible que l'origen d'aquest trastorn en la fertilitat estigui en una alteració del sistema immunitari.

Quan es controla pels índexs de CD4, el fet de tenir la infecció pel VIH deixa de tenir capacitat predictiva independent per a la taxa d'embaràs.

Es pot concloure que, abans de realitzar una tècnica de reproducció assistida, és molt important aconseguir una situació immunitària òptima, uns índexs de CD4 adequats i que, per tant, és correcte utilitzar els tractaments antiretrovirals oportuns, combinats si cal, i el temps que calgui per aconseguir-ho. De tot plegat es dedueix que els resultats de la FIV en dones infectades pel VIH són potencialment corregibles mitjançant un tractament adequat.

7. CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. Els grups d'estudi no mostren diferències basals rellevants que justifiquin un resultat advers de les tècniques de fecundació *in vitro* en la població de dones infectades pel VIH.

2. Les dones infectades pel VIH a qui es realitza una fecundació *in vitro* tenen una taxa de gestació inferior a la de la població general no infectada sotmesa a aquesta tècnica. No obstant això, les dones infectades pel VIH que realitzen una recepció d'òcits de donant tenen una taxa de gestació similar a la població general no infectada sotmesa a la mateixa tècnica.

3. D'entre totes les variables tècniques relacionades amb la fecundació *in vitro*, només les unitats de gonadotrofines requerides per a l'estimulació presenten capacitat significativa i independent per predir l'ocurrència de gestació, fet que suggereix una resistència ovàrica com a causa de la baixa taxa de gestació en el subgrup de dones infectades pel VIH.

4. D'entre totes les variables relacionades amb la infecció pel VIH, només l'índex de CD4 al moment de la transferència embrionària explica significativament i independentment l'ocurrència de resistència ovàrica i suggereix la immunodepressió com a causa d'aquesta resistència ovàrica. De manera consistent amb aquesta hipòtesi, el tractament amb HAART té un efecte significativament positiu per a l'ocurrència de gestació.

8. RESUM

Els resultats de l'anàlisi de tots els paràmetres que poden ser factors de confusió i que podem analitzar estan distribuïts de manera uniforme en tots els grups d'estudi. Per tant, abans d'analitzar els resultats pensem que tots els grups tenen una probabilitat d'èxit semblant.

Les dones infectades pel VIH, a qui es realitza una fecundació *in vitro*, tenen una taxa de gestació inferior a la població general no infectada sotmesa a aquesta tècnica. Però no s'observen diferències estadísticament significatives entre les dones infectades i no infectades pel VIH que fan una recepció d'òcits de donant.

S'ha definit RESISTÈNCIA OVÀRICA com els requeriments de gonadotrofines superiors a 3.500 UI i/o cancel·lació del cicle per manca de resposta.

Només les unitats internacionals de gonadotrofines requerides expliquen la baixa taxa d'embaràs en el grup de dones infectades pel VIH a qui es realitza una fecundació *in vitro*, i és major en aquest grup. Quan es controla per aquesta variable, el fet de tenir la infecció pel VIH deixa de tenir capacitat predictiva independent per a la taxa d'embaràs.

L'anàlisi de la regressió logística per avaluar l'associació entre les diferents variables de control especificades mostren que només l'edat de la dona i els CD4 en el moment de la transferència embrionària tenen capacitat predictiva independent per a la resistència ovàrica.

També hem observat que la utilització de tractaments antiretrovirals no disminueix la probabilitat de gestació, sinó tot el contrari: com més mesos de tractament, millors probabilitats d'embaràs.

Es pot concloure de tot això que abans de realitzar una tècnica de reproducció assistida és molt important aconseguir una situació immunitària òptima, uns índexs de CD4 adequats i que, per tant, és correcte utilitzar els tractaments antiretrovirals oportuns, combinats, si cal, i el temps que calgui, per aconseguir-ho. D'això es desprèn que els resultats de la FIV en dones infectades pel VIH són potencialment corregibles mitjançant un tractament adequat.

Aquest estudi ens obre la porta a una futura recerca en l'estudi del paper que pot tenir la relació endocrina entre la leptina, la insulina, el patró de distribució del greix corporal i els tractaments antiretrovirals en la capacitat reproductiva d'aquestes pacients.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Garcia-Moreno, C. and C. Watts, Violence against women: its importance for HIV/AIDS. *Aids*, 2000. 14 Suppl 3: p. S253-65
2. ONUSIDA/OMS, Situación de la epidemia de SIDA: 2004. (ISBN 92-9-173392-X).
3. Ministerio de sanidad y consumo. Situación de la epidemia de VIH /SIDA en mujeres. 2004. (<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/home.htm>)
4. Ministerio de sanidad y consumo. Evolución de la mortalidad por VIH/SIDA, 1981–2001. 2004. (<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/home.htm>)
5. CEESCAT, Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la SIDA de Catalunya. 2004. (http://www.ceescat.org/Index_Cat.htm)
6. Soriano V, González-LaHoz J. Manual del SIDA. Vol. 6ª Edición. P. Permanyer, S.L. 2005.
7. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512–517.
8. Gatell J.M., Clotet B., Podzamczar D., Miró J.M., Mallolas J. Guia practica del SIDA. 8ª Edición. Editorial MASSON, S.A.. 2004.
9. Soriano V, Gutiérrez M, Bravo R. Diagnóstico serológico de la infección por el VIH-1. *Rev Clin Esp* 1994;194:558–567.
10. Marks G, Burris S, Peterman TA. Reducing sexual transmission of HIV from those who know they are infected: the need for personal and collective responsibility. *AIDS* 1999;13:297–306.
11. Edlin BR, Irwin KL, Faruque S, McCoy CB, Word C, Serrano Y, et al. Intersecting epidemics--crack cocaine use and HIV infection among inner-city young adults. Multicenter Crack Cocaine and HIV Infection Study Team. *N Engl J Med* 1994;331:1422–1427.
12. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European Collaborative Study. *Lancet* 1991;337:253–260.
13. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:564–642
14. Romero J del, Castilla J, Marincovich B, Hernando V, García S, Rodríguez C. Mujeres que son pareja de un varón infectado por el VIH: descripción de sus características y valoración del riesgo. *Aten Primaria* 2004;34:420–426.

-
15. Semprini, A.E., et al., Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet*, 1992. 340(8831): p. 1317-9.
 16. Dulioust E, Tachet A, De Almeida M, Finkielsztejn L, Rivalland S, Salmon D, et al. Detection of HIV-1 in seminal plasma and seminal cells of HIV-1 seropositive men. *J Reprod Immunol* 1998;41:27–40.
 17. Politch JA, Xu C, Tucker L, Anderson DJ. Separation of human immunodeficiency virus type 1 from motile sperm by the double tube gradient method versus other methods. *Fertil Steril* 2004;81:440–447.
 18. Meseguer M, Garrido N, Gimeno C, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Comparison of polymerase chain reaction-dependent methods for determining the presence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in washed sperm. *Fertil Steril* 2002;78:1199–1202.
 19. Leruez-Ville M, de Almeida M, Tachet A, Dulioust E, Guibert J, Mandelbrot L, et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. *AIDS* 2002;16:2267–2273.
 20. Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS* 2000;14:2093–2099.
 21. Kim LU, Johnson MR, Barton S, Nelson MR, Sontag G, Smith JR, et al. Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children. *AIDS* 1999;13:645–651.
 22. Chrystie IL, Mullen JE, Braude PR, Rowell P, Williams E, Elkington N, et al. Assisted conception in HIV discordant couples: evaluation of semen processing techniques in reducing HIV viral load. *J Reprod Immunol* 1998;41:301–306.
 23. Lasheeb AS, King J, Ball JK, Curran R, Barratt CL, Afnan M, et al. Semen characteristics in HIV-1 positive men and the effect of semen washing. *Genitourin Med* 1997;73:303–305.
 24. Marina F. Técnicas de reproducción asistida en hombres seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH-1). Tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, 2001.
 25. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F, et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Hum Reprod* 2003;18:1244–1249.

26. Veiga A, Coll O, Tur R, Busquets A, Barri PN. Assisted reproductive technologies and HIV-1 serodiscordant couples. *Prenat Neonat Med* 1999;4:357–361.
27. Marina S, Marina F, Alcolea R, Exposito R, Huguet J, Nadal J, et al. Human immunodeficiency virus type 1--serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998;70:35–39.
28. Oliva G, Pons JMV. Rentat de semen en parelles HIV serodiscordants per al seu ús en tècniques de reproducció humana assistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, Barcelona, Setembre de 2004.
29. Nicopoullou JD, Almeida PA, Ramsay JW, Gilling-Smith C. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum Reprod* 2004;19:2289–2297.
30. van Leeuwen E, Cornelissen M, de Vries JW, Lowe SH, Jurriaans S, Repping S, et al. Semen parameters of a semen donor before and after infection with human immunodeficiency virus type 1: case report. *Hum Reprod* 2004;19:2845–2848.
31. Dulicoust E, Du AL, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002;17:2112–2118.
32. Mital D, White DJ, St John JC. Mitochondrial DNA and sperm quality in patients on antiretroviral therapy--response. *AIDS* 2004;18:963.
33. Diehl S, Vernazza P, Trein A, Schnaitmann E, Grimbacher B, Setzer B, et al. Mitochondrial DNA and sperm quality in patients under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:450–451.
34. Barri PN. El estudio de la pareja estéril. En: Documentos de consenso de la SEGO. SEGO Madrid 139-183, 1999.
35. Thackway SV, Furner V, Mijch A, Cooper DA, Holland D, Martinez P, et al. Fertility and reproductive choice in women with HIV-1 infection. *AIDS* 1997;11:663–667.
36. Fourquet F, Le Chenadec J, Mayaux MJ, Meyer L; SEROCO group; SEROGEST group. Reproductive behaviour of HIV-infected women living in France, according to geographical origin. *AIDS* 2001;15:2193–2196.
37. Roche N, Kahn M, Mathur-Wagh U, Wilets I, King K, Stein J: Sexual activity in a cohort of HIV-1 positive women. HIV Infection in Women: Setting a New Agenda Conference. Washington, DC, February 1995 [Abstract WP-360].

-
38. Pacheco E, Alexander G, Kalish L, et al: The Women and Infants Transmission Study (WITS): reproductive choices. HIV Infection in Women: Setting a New Agenda Conference. Washington, DC, February 1995 (Abstract WP-355).
 39. Thorne C, Newell ML, Dunn D, Peckham C. Characteristics of pregnant HIV-1 infected women in Europe. European Collaborative Study. *AIDS Care* 1996;8:33–42.
 40. Massad LS, Springer G, Jacobson L, Watts H, Anastos K, Korn A, et al. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *AIDS* 2004;18:281–286.
 41. Gray RH, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo N, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Population-based study of fertility in women with HIV-1 infection in Uganda. *Lancet* 1998;351:98–103.
 42. Hunter SC, Isingo R, Boerma JT, Urassa M, Mwaluko GM, Zaba B. The association between HIV and fertility in a cohort study in rural Tanzania. *J Biosoc Sci* 2003;35:189–199.
 43. Marum LH, Tindyebwa D, Gibb D. Care of children with HIV infection and AIDS in Africa. *AIDS* 1997;11 (Suppl B):S125–S134.
 44. Coll O, Fiore S, Florida M, Giaquinto C, Grosch-Worner I, Guiliano M, et al. Pregnancy and HIV infection: A European consensus on management. *AIDS* 2002;16 (Suppl 2):S1–S18.
 45. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992;340:585–588.
 46. Coll O, Hernandez M, Boucher CA, Fortuny C, de Tejada BM, Canet Y, et al. Vertical HIV-1 transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:26–30.
 47. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385–393.
 48. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:394–402.
 49. Coll O, Suy A, Hernandez S, Pisa S, Lonca M, Thorne C, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:192–198.

50. Leroy V, Newell ML, Dabis F, Peckham C, Van de Perre P, Bulterys M, et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *Lancet* 1998;352:597–600.
51. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, De José MA, Domingo P, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Junio, 2001.
52. Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona: Garso, S.L. 1998.
53. Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, Cohen MH, Maupin R, Nesheim S, et al. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *JAMA* 2004;292:219–223.
54. 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. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1173–1180.
55. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1409–1414.
56. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. *Lancet* 1999;353:1035–1039.
57. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998;12:1805–1813.
58. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. *JAMA* 1999;281:151–157.
59. Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, Oleske JM, Cooper E, Culnane M, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;20:463–467.

-
60. The Antiretroviral Pregnancy Registry. January 1, 1989 - July 31, 2005. Issued December 2005. <http://www.apregistry.com/>
 61. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell ML; European Collaborative Study. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:116–118.
 62. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:836–848.
 63. Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Lazzari E, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:59–66.
 64. Englert Y, Van Vooren JP, Place I, Liesnard C, Laruelle C, Delbaere A. ART in HIV-infected couples: has the time come for a change of attitude? *Hum Reprod* 2001;16:1309–1315.
 65. Panozzo L, Battegay M, Friedl A, Vernazza PL; Swiss Cohort Study. High risk behaviour and fertility desires among heterosexual HIV-positive patients with a serodiscordant partner—two challenging issues. *Swiss Med Wkly* 2003;133:124–127.
 66. Laboratory manual of the WHO for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. *Ann Ist Super Sanita*, 2001. 37(1): p. I-XII, 1-123.
 67. Tècniques de reproducció humana assistida i VIH. Comissió assessora de reproducció humana assistida a Catalunya, 2002.
 68. Sánchez F. Estudio básico de la esterilidad. *Protocolos asistenciales en Ginecología y Obstetricia*. SEGO 1994;II:187–189.
 69. Remohí J, Cobo A, Romero JL. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, 2005.
 70. Kan AK, Abdalla HI, Gafar AH, Nappi L, Ogunyemi BO, Thomas A, Ola-ojo OO. Embryo transfer: ultrasound-guided versus clinical touch. *Hum Reprod* 1999;14:1259–1261.
 71. Botta G, Grudzinkas G. Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? *Hum Reprod* 1997;12:2489–2492.
 72. Woolcott R, Stanger J. Ultrasound tracking of the movement of embryo-associated air bubbles on standing after transfer. *Hum Reprod* 1998;13:2107–2109.
 73. Galey-Fontaine J, Cedrin-Durnerin I, Chaibi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online* 2005;10:94–99.

74. Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2004;19:2581–2586.
75. Hernandez, S., et al., Vaginal delivery in hiv infected women. 7 th World Congress of Perinatal Medicine, Zagreb Sept. 2005, p 19-20.
76. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Lang JM, Viville S, Favre R. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 2005;20:3136–3140.
77. Terriou P, Auquier P, Chabert-Orsini V, Chinchole JM, Cravello L, Giorgetti C. Outcome of ICSI in HIV-1-infected women. *Hum Reprod* 2005;20:2838–2843.
78. Toner JP. Modest follicle-stimulating hormone elevations in younger women: warn but don't disqualify. *Fertil Steril* 2004;81:1493–1497.
79. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003;17:1769–1785.
80. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084–1089.
81. Hsieh RH, Au HK, Yeh TS, Chang SJ, Cheng YF, Tzeng CR. Decreased expression of mitochondrial genes in human unfertilized oocytes and arrested embryos. *Fertil Steril* 2004;81 (Suppl 1):912–918.
82. Lewis JJ, Ronsmans C, Ezeh A, Gregson S. The population impact of HIV on fertility in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2004;18 (Suppl 2):S35–S43.
83. Bertrand E, Zissis G, Marissens D, Gerard M, Rozenberg S, Barlow P, Delvigne A. Presence of HIV-1 in follicular fluids, flushes and cumulus oophorus cells of HIV-1-seropositive women during assisted-reproduction technology. *AIDS* 2004;18:823–825.
84. Baccetti B, Benedetto A, Collodel G, di Caro A, Garbuglia AR, Piomboni P. The debate on the presence of HIV-1 in human gametes. *J Reprod Immunol* 1998;41:41–67.
85. Biglia A, Blanco JL, Martinez E, Domingo P, Casamitjana R, Sambeat M, et al. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1514–1519.
86. Lo, J.C. and M. Schambelan, Reproductive function in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(6): p. 2338-43.

-
87. Speroff, L., R. Glass, and N. Kase, *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Primera edición en castellano. Waverly Hispánica S.A. / S.L. Buenos Aires, Argentina/ Madrid, España 2000. ISBN N° 987-515-140-8.
 88. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:465–471.
 89. Hadigan C, Corcoran C, Piecuch S, Rodriguez W, Grinspoon S. Hyperandrogenemia in human immunodeficiency virus-infected women with the lipodystrophy syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3544–3550.
 90. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Biller BM, Askari H, Wang E, et al. Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;85:1332–1337.
 91. Chirgwin KD, Feldman J, Muneyyirci-Delale O, Landesman S, Minkoff H. Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12:489–494.
 92. Ellerbrock TV, Wright TC, Bush TJ, Dole P, Brudney K, Chiasson MA. Characteristics of menstruation in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1996;87:1030–1034.
 93. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinos JJ, Fabregues F, Herrero J; Reproductive Endocrinology Interest Group of the Spanish Society of Fertility. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11:375–390.
 94. Van Benthem BH, Vernazza P, Coutinho RA, Prins M; European Study on the Natural History of HIV Infection in Women and the Swiss HIV Cohort Study. The impact of pregnancy and menopause on CD4 lymphocyte counts in HIV-infected women. *AIDS* 2002;16:919–924.
 95. Harlow SD, Schuman P, Cohen M, Ohmit SE, Cu-Uvin S, Lin X, et al. Effect of HIV infection on menstrual cycle length. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:68–75.
 96. Loko MA, Toure S, Dakoury-Dogbo N, Gabillard D, Leroy V, Anglaret X. Decreasing incidence of pregnancy by decreasing CD4 cell count in HIV-infected women in Cote d'Ivoire: a 7-year cohort study. *AIDS* 2005;19:443–445.