

RECOMENDACIONES PARA TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS TRANSMISIBLES. MANEJO DE LAS PAREJAS SERODISCORDANTES

Grupo de Interés de Centros Públicos de la SEF (2021)



Bárbara Romero Guadix, Berta Martín Cabrejas, Ana Belén Castel Seguí, M^a Jesús Saiz Eslava, Sara Peralta Flores, Ana Monzó Miralles, Plácido Llana Coto, Beatriz Gaspar Herrero, M^a José Iñarra Velasco, Clara Sanz Pérez, Ana Belén Casas Marcos, Irene Heras Sedano

INTRODUCCIÓN

El avance en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con enfermedades infecciosas transmisibles (EIT) ha facilitado la atención a los deseos reproductivos de estas parejas. En el contexto de la reproducción asistida (RA), se considera que los agentes infecciosos más relevantes por su incidencia, su prevalencia en la población estéril, las consecuencias clínicas derivadas de su infección y su impacto social, son el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De hecho, el 75% de los hombres y mujeres con estas infecciones se encuentran en edad reproductiva y estas parejas pueden solicitar técnicas de reproducción asistida (TRA) por problemas de esterilidad o bien para disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad a su pareja y a su futuro hijo.

Además, han aparecido nuevas enfermedades infecciosas, como la producida por el virus ZIKA, que obliga a tener en cuenta a estas enfermedades a la hora de atender a pacientes con sospecha de estar o haber viajado a zonas endémicas, no olvidándonos de la actual pandemia por el virus SARS-CoV2 que nos obliga a estar alerta y al día en cuanto a las investigaciones y precauciones a tener en cada caso.

Este documento pretende revisar los conocimientos actuales y ofrecer recomendaciones clínicas y microbiológicas acerca del TRA en parejas con EIT basadas en la evidencia científica disponible.

Indicaciones de TRA en parejas serodiscordantes con deseos reproductivos:

1. Disfunción reproductiva en parejas con riesgo viral serodiscordantes o seroconcordantes con indicación clínica (2 enfermedades a la vez: la EIT y la disfunción reproductiva)
2. Profilaxis de la transmisión horizontal y vertical de infecciones virales crónicas cuando exista indicación clínica

OBJETIVOS DE LAS TÉCNICAS Y PROTOCOLOS DE BIOSEGURIDAD

La *Ley española 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida*, tipifica como infracción grave la utilización para técnicas de reproducción asistida de gametos y embriones sin las debidas garantías biológicas.

El objetivo que debemos perseguir al atender a parejas con EIT que precisan TRA es doble:

- Seguridad: disminuir al 0% la tasa de transmisión de la enfermedad, con la mínima intervención posible
- Eficacia: manteniendo las tasas de implantación, gestación, recién nacido y aborto

Las pacientes y/o parejas con EIT y deseos de gestación deben tener acceso a un consejo preconcepcional así como a medidas terapéuticas y de prevención para disminuir el riesgo de transmisión a la pareja o a su descendencia. Si además estos pacientes presentan problemas de fertilidad y precisan TRA, se deben tomar medidas para disminuir el riesgo de transmisión a la pareja (transmisión horizontal), a la descendencia (transmisión vertical), y también al personal encargado de su atención y a los posibles pacientes simultáneos (transmisión cruzada).

Entre las medidas para evitar-disminuir la transmisión a la descendencia se encuentran:

- Evitar la transmisión horizontal
- Evitar la gestación no planificada
- Consejo preconcepcional
- Screening – identificación precoz
- Tratamiento antiviral si existe indicación
- Seguir las recomendaciones y medidas de prevención
- Aplicar los protocolos de seguridad biológica
- Seguimiento y control obstétrico

En los pacientes con problemas de fertilidad y sin tratamiento de su enfermedad vírica, es preciso el tratamiento previo de estos pacientes. Estos tratamientos son muy eficaces para evitar la transmisión vertical, pero la presencia de virus en el material biológico de algunos pacientes (por ejemplo semen o líquido folicular), hace necesaria la aplicación de protocolos de seguridad biológica en el laboratorio de RA, que debe estar dotado de equipos independientes de procesamiento y sistemas de crioconservación que garanticen la estanqueidad y exclusividad de uso para muestras con riesgo biológico. Son laboratorios de alta seguridad biológica (LASB).

Técnicas de laboratorio

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

- Disociación temporal de los procesos quirúrgicos
- Disociación temporal y parcialmente espacial en el laboratorio de RA: los contenedores de nitrógeno líquido y las incubadoras deben ser independientes para estos pacientes
- Cabina de flujo laminar de seguridad CSB IIA
- Sistemas cerrados para criopreservación de ovocitos o embriones y pajuelas de seguridad biológica para congelación de espermatozoides.
- Equipos de protección individual para el personal sanitario (EPI)
- Utilizar un espacio de laboratorio dedicado en horarios asignados y procesamiento dentro de un gabinete de bioseguridad para evitar la contaminación cruzada de las muestras de pacientes
- Técnicas de procesamiento – lavado seminal en algunos casos

El VIH y VHC se encuentran en plasma seminal. Por ello, en hombres con VIH o con VHC, las técnicas de lavado seminal reducen el riesgo de transmisión horizontal. Sin embargo, en hombres con VHB, el lavado seminal no es tan efectivo ya que el ADN del VHB se integra dentro del espermatozoide. Por tanto, las TRA no eliminan el riesgo de transmisión. Por ello es tan importante la inmunización de la pareja no infectada (vacunación).

En el Boletín oficial del Estado de 6 de noviembre de 2014 nº 269 Sec. I. Pág. 91369 (*Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización*) se consideran las técnicas de lavado seminal para prevenir la transmisión de enfermedades virales crónicas: el lavado seminal se podrá aplicar a hombres seropositivos al VHC o al VIH tanto en la asistencia a parejas estériles serodiscordantes con infección viral crónica, como en la prevención de la transmisión de infecciones virales crónicas en parejas sin diagnóstico de esterilidad. En el caso de parejas seroconcordantes, solo será preciso el lavado, no siendo necesario el posterior estudio de la

presencia de partículas virales. Para la aplicación de los tratamientos y TRA en estos casos se deberán cumplir los criterios generales, y en su caso, los específicos de cada técnica.

Estos protocolos deben ser revisados en base a las nuevas evidencias surgidas y a la implementación de nuevas estrategias farmacológicas, permitiéndonos el mantenimiento de la tasa de transmisión en el 0%, siendo cada vez menos intervencionistas, optimizando los resultados gestacionales y permitiendo un programa de criopreservación cada vez más segura. Además, la atención a estos pacientes debe ser protocolizada y multidisciplinar, requiere un enfoque de gestión de equipo que debe contar con:

- Un especialista clínico en RA, encargado de evaluar la idoneidad de la TRA.
- Un embriólogo clínico experto en protocolos de bioseguridad en el ámbito del laboratorio de embriología
- Un especialista clínico en Hepatología o Infecciosos, capacitado para el abordaje integral de estas parejas y encargado de valorar la pertinencia clínica de la indicación del tratamiento antiviral frente a VHB, VHC y VIH, y de la idoneidad de gestación.
- Un microbiólogo experto en virología

	Transmisión sexual / horizontal	Transmisión horizontal durante TRA	Virus detectado en semen	Virus detectado en ovocitos	Impacto en resultados de TRA cuando el hombre está afecto	Impacto en resultados de TRA cuando la mujer está afectada
VHB	Si	Si → vacunar pareja no afectada	Si	Si	Datos contradictorios	No
VHC	Limitada	Limitada	Probablemente no	Probablemente no	Datos contradictorios	Datos contradictorios
VIH	Si	Si → Procesar semen	No	No	No	Si

Tabla 1.- Tabla resumen de algunas características de estas EIT y de su impacto sobre las TRA

Requisitos generales para la realización de TRA en parejas con EIT:

- Evaluación previa de la idoneidad reproductiva y virológica, multidisciplinar, de los pacientes para recibir tratamiento mediante TRA
- Se deben cumplir los criterios generales de las TRA
- Se deben cumplir los criterios de la TRA indicada en cada caso
- Valoración por médico especialista en reproducción humana asistida
- Valoración por médico especialista en enfermedades infecciosas – hepatólogo
- Compromiso de prácticas sexuales seguras
- Firma de consentimiento informado
- Se debe realizar un estudio serológico completo y carga viral (CV) de la enfermedad correspondiente con una antigüedad inferior a 2-3 meses antes de realizar la técnica de RA.
- Posibilidad de seguimiento médico de los pacientes durante el tratamiento y posterior embarazo
- En caso de embarazo, la paciente debe comprometerse a seguir los tratamientos, controles médicos, análisis y revisiones médicas indicadas, durante la gestación y el parto. De igual forma, la pareja debe comprometerse a realizar en el RN los controles médicos, los análisis y los tratamientos que se indiquen.
- El consumo activo de drogas o la descompensación grave de la infección durante el estudio/tratamiento será causa de exclusión del programa de RA.

ORIENTACIÓN EN EL TRATAMIENTO PARA RA EN PACIENTES CON HEPATITIS B

La infección aguda y crónica por el VHB representa un problema de salud pública mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente el 5% de población (unos 300 millones de personas) presenta infección crónica por el virus. En España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) en el último periodo 2018, la incidencia de hepatitis B es de 0,65 por cada 100.000 habitantes (0,97 en hombres; 0,34 en mujeres), y la prevalencia de AgHBs positivo en la población sin riesgo es del 0.8%. La infección aguda por hepatitis B afecta a 1-2/1.000 embarazos y la hepatitis B crónica a 5-15/1.000 embarazos.

El VHB es un virus ADN hepatotrófico, perteneciente a la familia Hepadnaviridae. Su periodo de incubación varía entre 6 semanas y 6 meses, y suele cursar de forma asintomática o leve en la mayoría de los adultos. El riesgo de cronificación es del 6-10% en adultos, pero llega a ser hasta del 90% para los niños infectados en el periodo perinatal.

	Ag HBs	Ag HBe	Ac HBc IgG	Ac HBc IgM	Ac HBs	ADN-VHB	ALT
Infección aguda	+ <small>Restablecer</small>	+	+	+	-	Elevado	Muy elevada
Inmunotolerancia	+	+	+	-	-	Elevado	Normal
Hepatitis crónica HBeAg+	+	+	+	-	-	>20.000UI/mL	Elevada
Portador inactivo	+	-	+	-	-	<2.000UI/mL	Normal
Hepatitis crónica HBeAg -	+	-	+	-	-	>2.000UI/mL	Elevada / Normal
Infección oculta	-	-	+	-	-	Detectable	Normal
Infección curada	-	-	+	-	+/-	Indetectable	Normal
Vacunación	-	-	-	-	+	Indetectable	Normal

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

Las principales vías de transmisión en la población general son la vía perinatal, la vía sexual y la vía parenteral.

El riesgo de transmisión vertical del VHB depende de:

- El momento del embarazo en que se produzca la infección, siendo de un 10% cuando se produce al principio del embarazo y 60% cuando se produce cercano al parto. La transmisión vertical en el 85-95% de los casos ocurre como consecuencia de la exposición intraparto del recién nacido a sangre contaminada y secreciones del tracto genital; sólo un pequeño porcentaje ocurre por diseminación transplacentaria o lactancia materna
- La carga viral sérica (mayor riesgo si ADN-VHB > 200.000 UI/ml) y el estado replicativo del virus (AgHBe). La transmisión vertical se produce en el 10-15% de las gestantes AgHBe / ADN-VHB negativas y hasta en el 70-90% de casos de casos con AgHBe / ADN-VHB positivo si no se aplican medidas de prevención.

La disponibilidad de vacuna permite la prevención de transmisión vertical y horizontal. Las parejas de personas positivas al VHB deben vacunarse, debiendo utilizar métodos anticonceptivos de barrera hasta que se complete el protocolo de vacunación. Una vez vacunadas, y comprobada su inmunización, el riesgo de transmisión horizontal del VHB se elimina durante las relaciones sexuales sin protección.

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

- Las indicaciones de tratamiento se basan generalmente en la combinación de varios criterios: niveles séricos de CV, estado replicativo del virus (AgHBe) niveles de transaminasas (ALT) y gravedad de la enfermedad hepática. Estas indicaciones durante el embarazo no difieren respecto al manejo habitual de los pacientes no gestantes.
- A pesar de que el riesgo de transmisión vertical es < 5% cuando se trata con Tenofovir en el tercer trimestre de gestación y se vacuna y se trata con Inmunoglobulinas frente VHB al recién nacido, se considera que toda paciente con VHB con CV sérica >200.000 UI/mL debe ser tratada antes de quedar gestante.
- En los casos con insuficiencia hepática avanzada o cirrosis hepática, se desaconseja la gestación dada la morbimortalidad materna asociada al embarazo.
- Está recomendado el screening en el primer trimestre de AgHBs.
- Si una mujer con hepatitis B crónica se encuentra en tratamiento antiviral, en general no se recomienda su suspensión por deseo gestacional ni una vez quede embarazada.
- Aquellas gestantes que por su CV elevada o AgHBe + tienen alto riesgo de transmisión vertical durante el parto, se les deberá ofrecer tratamiento profiláctico desde la 28 semana de gestación.
- El fármaco de elección para aquellas gestantes que requieran tratamiento tanto de forma terapéutica (para tratar su enfermedad), como de forma profiláctica (para prevenir la transmisión materno-fetal), suele ser el Tenofovir.
- La lactancia no está contraindicada en mujeres AgHBS positivas no tratadas ni en tratamiento o profilaxis con Tenofovir.

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

El cribado de VHB es obligatorio según el directorio European Counsel Tissues and Cells como medida preventiva para reducir los riesgos de transmisión a la pareja y la descendencia.

La TRA indicada (Inseminación / FIV / ICSI) dependerá de la causa de la esterilidad, no existiendo evidencia suficiente en la actualidad para recomendar una sobre otra desde la perspectiva de la transmisión horizontal y vertical del VHB.

La presencia de infección por VHB en el hombre o en la mujer, no afecta los resultados de TRA.

La transmisión de la infección a través de TRA está causada por la presencia del virus en semen y en fluidos biológicos. El VHB se puede detectar en espermatozoides, ovocitos, células de la granulosa y embriones. La tasa de excreción viral en semen y fluidos biológicos suele ser menor que la tasa plasmática, así como la CV detectable. Existe evidencia de transmisión de la infección durante la aplicación de técnicas de FIV y criopreservación de gametos y embriones. Por ello se debe informar que la TRA no elimina el riesgo de transmisión vertical ni horizontal.

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

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

El procesamiento de semen de rutina de acuerdo con la guía ESHRE sobre buenas prácticas en el laboratorio de FIV debe usarse cuando se realiza TRA en hombres que dan positivo al VHB.

Con base en la evidencia actual, no se recomienda la prueba de ADN del VHB en el líquido seminal o el esperma. Se debe informar a los hombres con resultado positivo para el VHB que no se ha demostrado que ninguna técnica de preparación de semen actual seleccione espermatozoides libres de ADN del VHB para su uso en TRA.

Teniendo en cuenta que hemos recomendado antes que las mujeres VHB negativas se vacunen, la medición del ADN del VHB en el semen no es necesaria.

La legislación española establece la obligatoriedad de determinar el estado de infectividad por VHB como parte de los requisitos para la evaluación de candidatos a donantes de gametos y preembriones.

La atención a los pacientes con VHB ha cambiado actualmente, debido a la presencia de ADN-VHB en un porcentaje no despreciable de donantes de órganos y tejidos con AgHBs negativo pero AchBc positivo (infección oculta). En el estudio de Sánchez y cols 2019, en un 1,5% de los donantes de órganos y tejidos con AchBc + y AgHBs -, resultó positiva la CV). Por tanto, se deben incluir como parejas usuarias de TRA por serodiscordancia a aquellas con AgHBs+ y también a aquellas con AgHBs- pero AchBc+.

En el cribado serológico de los pacientes que se van a someter a TRA se recomienda determinar AgHBs y AchBc. Si alguno de ellos es positivo, se recomienda completar el estudio según se muestra en la *tabla 2*. Si el primero es negativo, pero el segundo es positivo, hay que determinar la carga viral ADN-VHB ya que puede tratarse de una infección oculta.

En la *tabla 3* se recogen las recomendaciones para la realización de TRA en pacientes con VHB.




	Carga viral sérica (CV)	
	NEGATIVA ^a	POSITIVA ^b
Sólo hombre afecto (AgHBs+ ó AgHBS- con AchBc+) 	Si no problemas de fertilidad: Relaciones naturales	Si mujer no vacunada (AchBs-) → Vacunar
	Si disfunción reproductiva: TRA indicada	Si mujer vacunada (AchBs+) → - Relaciones naturales si no problemas de fertilidad - TRA indicada si disfunción reproductiva
Sólo mujer afecta (AgHBs+ ó AgHBS- con AchBc+) 	Si no problemas de fertilidad: Relaciones naturales	Si hombre no vacunado (AchBs-) → Vacunar
	Si disfunción reproductiva: TRA indicada	Si hombre vacunado (AchBs+) → - Relaciones naturales si no problemas de fertilidad - TRA indicada si disfunción reproductiva
Ambos afectados (AgHBs+ ó AgHBS- con AchBc+) 	Si no problemas de fertilidad: Relaciones naturales	Si CV < 200.000 UI/ml en ambos: - Relaciones naturales (opción informada) si no problemas de fertilidad
	Si disfunción reproductiva: TRA indicada	- TRA con lavado seminal si disfunción reproductiva

Tabla 3.- Orientación del tratamiento a parejas con infección por VHB.

^a Si la CV es negativa, se tratarán igual que pacientes sin EIT

^b En el caso de la mujer afecta, si la CV-VHB es > 200.000 UI/ml se debe desaconsejar el embarazo hasta ser tratada farmacológicamente de la infección VHB y disminuido la CV. Se debe informar a las mujeres infectadas por el VHB que la TRA no elimina el riesgo de transmisión vertical.

^c Se considera fallo de vacunación si tras dos ciclos completos de vacunación no se consigue inmunización

ORIENTACIÓN EN EL TRATAMIENTO PARA RA EN PACIENTES CON HEPATITIS C

La hepatitis C es una enfermedad endémica en todo el mundo. La OMS estimaba en 2015 una prevalencia mundial de infección crónica del 1%. En Europa, el *Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC)* informaba en 2016 de una incidencia de nuevos diagnósticos de VHC de 7,4 casos/100.000 habitantes. Este documento describe una tasa global de seropositividad entre aspirantes a donantes de sangre del 1%, con un rango del 0,04 al 2%. En España, según el *“Informe de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España 2019”*, la prevalencia en nuestro país es baja (prevalencia de anticuerpos frente al VHC 0,85%; prevalencia de infección activa 0,22% entre 2017 y 2018), siendo mayor en grupos de población de riesgo (receptores habituales de sangre y hemoderivados, enfermos renales sometidos a hemodiálisis, ADVP...). Hasta un 29,4% de las personas desconocía su infección.

La aparición de los nuevos antivirales de acción directa en 2015 revolucionó el tratamiento de la hepatitis C, habiendo obtenido tras 8-12 semanas de tratamiento una tasa de curación superior al 95% (CV negativa a las 12 semanas).

El VHC es un virus ARN perteneciente a la familia Flaviviridae, género Hepacivirus. Su periodo de incubación varía de 2 semanas a 6 meses, siendo la infección aguda asintomática en un 80% de los casos. El 15-45% de las personas infectadas, elimina el virus espontáneamente, mientras que el 55-85% restante desarrollará infección crónica con riesgo de desarrollo de cirrosis hepática a los 20 años del 15-30% y de hepatocarcinoma del 1-3% cada año.

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

El contagio sexual se ha considerado poco relevante epidemiológicamente, ya que parece situarse en torno al 5%. La tasa máxima de incidencia de transmisión de VHC por vía sexual descrita ha sido de 1/190.000 relaciones sexuales, por lo que en la práctica los pacientes serodiscordantes para esta infección suelen precisar TRA debido a problemas de esterilidad, y no por disminuir el riesgo de transmisión a su pareja.

El riesgo de transmisión vertical del VHC varía entre el 0 y el 18%, siendo factores de riesgo:

- Carga viral elevada.- En pacientes con altas tasas de viremia ($> 10^6$ copias/mL), el riesgo de transmisión vertical es mayor, por lo que deberían ser identificadas previamente y sometidas a consejo preconcepcional.
- Coinfección con el VIH

- Infección contraída en el tercer trimestre de la gestación

Una de las medidas más eficaces para su prevención es la identificación preconcepcional de mujeres portadoras entre la población de riesgo y su tratamiento. Se recomienda hacer screening serológico de VHC a los pacientes que van a someterse a TRA y a sus parejas.

La posibilidad de propiciar la transmisión horizontal de la infección a través de los procedimientos desarrollados en los laboratorios de RA continúa generando controversias. En el ámbito de la FIV se ha evidenciado la transmisión del virus, probablemente durante algún procedimiento auxiliar no directamente relacionado con las TRA. Las diferentes fases del proceso habitual de la FIV han sido revisadas para establecer su seguridad biológica en relación con los riesgos de transmisión viral:

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

La TRA indicada (Inseminación / FIV / ICSI) dependerá de la causa de la esterilidad

La presencia de infección por VHC en el hombre o en la mujer no está claro si afecta a la eficacia de las TRA, existiendo estudios con resultados contradictorios.

La posibilidad de contaminación seminal por VHC es muy reducida. Antes del desarrollo de los nuevos fármacos frente a la hepatitis C, o bien en los países en los que no se tiene acceso a estos tratamientos, en los hombres con infección por el VHC con CV sérica positiva en caso de precisar TRA era necesario el lavado seminal previo. Actualmente en España, debido al acceso y a la eficacia de las nuevas terapias farmacológicas contra la hepatitis C, el protocolo de actuación frente a estas parejas ha cambiado radicalmente. El tratamiento actual de la hepatitis C consigue la curación en la inmensa mayoría de los casos, lo que ha llevado a recomendar la **realización de TRA solamente a las parejas con CV negativa**. En caso de existir una CV positiva se debe derivar

al paciente al Hepatólogo para que prescriba el tratamiento necesario y conseguir CV negativas. Deben transcurrir 6 meses desde la finalización de dicho tratamiento antes de realizar TRA como paciente ya curado.

Algoritmo de manejo en caso de VHC – TRA:

- Si carga viral negativa → tratar como pacientes curados
- Si carga viral positiva → no realizar TRA. Remitir a Hepatólogo para tratamiento antirretroviral

En una minoría de casos en los que no está disponible el tratamiento antirretroviral o éste no sea eficaz, los pacientes con infección por el VHC con CV sérica positiva en caso de precisar TRA, será necesario el lavado seminal previo en caso de ser el varón el afecto, siguiendo las recomendaciones recogidas en la *tabla 4*.

En pacientes con VHC se recomienda el procesamiento de semen con centrifugación en gradiente discontinuo, swim-up y lavado. No es necesaria la determinación de PCR-VHC seminal tras éste.




	Carga viral sérica (CV)	
	NEGATIVA ^a	POSITIVA
Sólo hombre afecto (Ac VHC+) 	Si no problemas de fertilidad: Relaciones naturales Si disfunción reproductiva: TRA indicada	Si no problemas de <u>fertilidad</u> : Relaciones naturales (opción informada) Si rechazo de relaciones naturales o disfunción reproductiva: TRA con lavado seminal
Sólo mujer afecta (Ac VHC+) 	Si no problemas de fertilidad: Relaciones naturales Si disfunción reproductiva: TRA indicada	Si CV > 10 ⁶ copias/mL → desaconsejar embarazo y remitir a Hepatólogo Si CV < 10 ⁶ copias/mL: - Relaciones naturales (opción informada) si no problemas de fertilidad - TRA indicada si disfunción reproductiva o rechazo de relaciones naturales
Ambos afectados (Ac VHC+) 	Si no problemas de fertilidad: Relaciones naturales Si disfunción reproductiva: TRA indicada	Si CV en la mujer > 10 ⁶ copias/mL → desaconsejar embarazo y remitir a Hepatólogo Si CV en la mujer < 10 ⁶ copias/mL: - Relaciones naturales (opción informada) si no problemas de fertilidad - TRA con lavado seminal si disfunción reproductiva o rechazo de relaciones naturales

Tabla 4.- Orientación del tratamiento a parejas con infección por hepatitis C cuando no está disponible el tratamiento antirretroviral o éste no es efectivo.

^a Si la carga viral es negativa, se tratará igual que pacientes sin EIT

ORIENTACIÓN EN EL TRATAMIENTO PARA RA EN PACIENTES CON VIH

El virus del VIH es un retrovirus de la familia de los *Lentivirus*. Su periodo de incubación varía de 3 a 6 semanas. En la actualidad, no se dispone de vacuna pero sí de un tratamiento antirretroviral eficaz para controlar la replicación del virus y evitar la progresión de la enfermedad. En el último informe de *Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España (actualización 30 de junio de 2020)* se observa una tendencia ligeramente descendente en los nuevos diagnósticos en los últimos 10 años, siendo en el año 2019 de 7,46 casos por cada 100.000 habitantes. El 32,3% se encuentran entre 30-39 años, el 85,8% eran hombres, y el 36,1% eran personas originarias de otros países. En casi la mitad de los casos, el diagnóstico fue tardío. El VIH se transmite por vía sexual, parenteral y vertical. El 88,9% de los nuevos diagnósticos de VIH en 2019 fueron de transmisión sexual, principalmente en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (56,6%) seguida de la heterosexual (32,3%) y la que se produce en ADVP (2,6%).

La tasa de transmisión sexual del VIH cuando sólo un miembro de la pareja está infectado se estima en 1/500-1.000 relaciones sexuales desprotegidas. Esta tasa aumenta exponencialmente cuando la CV de la persona infectada es elevada, o bien cuando existen úlceras, inflamaciones o abrasiones genitales en el miembro de la pareja no infectada. El riesgo de transmisión sexual es mucho menor en pacientes en tratamiento antirretroviral con CV indetectable (riesgo de contagio de 1:1.000.000 relaciones sexuales sin protección).

El tratamiento antirretroviral reduce la carga viral y disminuye la transmisión sexual. Debe recomendarse en parejas con deseos gestacionales. Cuando la CV sérica es indetectable, existe buena evidencia de que el riesgo de transmisión sexual es mínimo.

La transmisión vertical sólo constituyó el 0,1% de los nuevos diagnósticos en 2019 gracias a los tratamientos antivirales. Sin el tratamiento y profilaxis materna, llega a ser del 14-25% de los casos en países desarrollados. Esta transmisión se puede producir intraútero (25-40%) o intraparto (60-75%). La lactancia materna aumenta el riesgo en un 15% en casos de infección establecida y en un 29% en casos de primoinfección. La identificación precoz de la infección y el consejo preconcepcional previenen de manera eficiente la transmisión vertical, siempre que aseguremos el acceso al tratamiento antirretroviral, al control obstétrico y a la información adecuada por parte de los profesionales sanitarios. Por ello se recomienda el cribado frente a VIH a todos los pacientes que vayan a realizar TRA, así como a todas las gestantes.

El embarazo debe desaconsejarse en parejas serodiscordantes para el VIH cuando:

- La mujer presenta complicaciones relacionadas con el VIH (procesos autoinmunitarios, toxicidad por antirretrovirales, enfermedades de transmisión sexual, etc.) o un proceso oportunista activo (SIDA)
- La CV sérica ARN-VIH es detectable (> 50 copias/ml) en los últimos 3-6 meses.
- El recuento de linfocitos CD4 < 200 células/ μ l
- Mala tolerancia o falta de adherencia a los antirretrovirales
- Detección de ARN-VIH en semen o flujos vaginales

En estos casos, remitiremos al paciente al especialista en VIH y recomendaremos:

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

La TRA indicada (Inseminación / FIV / ICSI) dependerá de la causa de la esterilidad

La presencia de infección por VIH en el hombre no afecta a la eficacia de las TRA en comparación con las parejas seronegativas al VIH. Sin embargo, la eficacia de la FIV/ICSI si podría reducirse cuando es la mujer la afecta por VIH. La infección por el VIH se ha asociado con disfunción ovárica, menor reserva ovárica, mayor prevalencia de infecciones del tracto genital superior y de obstrucción tubárica. Parece existir también un factor ovocitario secundario a toxicidad del tratamiento antirretroviral y que puede justificar las menores tasas de gestación descritas cuando se realiza una FIV. También se ha descrito una reducción significativa de DNA mitocondrial en ovocitos de mujeres infértiles en tratamiento antirretroviral. También en el hombre, la infección por el VIH y/o el tratamiento antirretroviral se asocian a alteraciones

seminales. Por todo ello, la valoración de la fertilidad debe tenerse en cuenta en estas parejas para no retrasar de forma innecesaria su proyecto reproductivo. Si no existe disfunción reproductiva y la CV es indetectable de forma sostenida, la concepción natural bajo tratamiento antirretroviral puede ser una alternativa, una vez informada la pareja de los riesgos.

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

La CV debe ser indetectable (<50 copias/mL) desde los 6 meses previos a la TRA.

La actitud terapéutica ante las parejas con VIH que precisan TRA se recoge en la *tabla 5*. Cuando ambos miembros de la pareja están infectados por el VIH, en tratamiento antirretroviral y con CV negativas, y no presentan problemas de fertilidad, se puede plantear la concepción natural. En caso que el curso de la infección o el patrón de resistencias del VIH sean muy distintos entre ellos, podrían plantearse autoinseminaciones o técnicas de lavado seminal para evitar la superinfección por el VIH del otro miembro de la pareja.

En el caso de parejas con hombre afecto y mujer seronegativa, aunque probablemente no existe el riesgo cero (a excepción de la utilización de semen de donante), las TRA con lavado seminal y determinación de la CV en la muestra resultante serían de primera elección.

En el caso de parejas con mujer afecta y hombre seronegativo sin problemas de fertilidad, no tiene que realizarse TRA de forma sistemática, ya que la transmisión horizontal puede evitarse con autoinseminaciones vaginales. Si la pareja rechaza esta alternativa o no se consigue gestación tras las autoinseminaciones o la pareja presenta problemas de esterilidad, se realizarán TRA siguiendo las mismas indicaciones que en el resto de pacientes. La aplicación de estas TRA, ya sea por infertilidad o para evitar la transmisión horizontal, debe realizarse en un LASB y el personal sanitario debe estar específicamente entrenado para el manejo de este tipo de muestras. No existe evidencia de contaminación cruzada con VIH relacionada con procedimientos de laboratorio clínico si se observan las medidas de precaución preceptivas.




	Carga viral sérica (CV)	
	NEGATIVA	POSITIVA
Sólo hombre afecto (Ac VIH+) 	Si CV negativa los últimos 6 meses y estudio básico de esterilidad normal: Relaciones naturales dirigidas (opción informada) Si rechazo de relaciones naturales o disfunción reproductiva → TRA con lavado seminal y determinación de CV seminal <u>postlavado</u> . Si positiva, desaconsejar	- Remitir a Especialista en Infecciosos para tratamiento - TRA con lavado seminal y determinación de CV seminal <u>postlavado</u> . Si +, desaconsejar
Sólo mujer afecta (Ac VIH+) 	Si estudio básico de esterilidad normal: <u>Autoinseminaciones</u> o relaciones naturales (opción informada) Si rechazo o disfunción reproductiva: TRA indicada	Desaconsejar embarazo. Remitir a Especialista en Infecciosos para evaluar estado viral e inmunológico y eventual tratamiento
Ambos afectados (Ac VIH+) 	Ambos pacientes CV sérica negativa y estudio básico de esterilidad normal: <u>autoinseminaciones</u> (opción informada) Si rechazo o disfunción reproductiva: TRA con lavado seminal y determinación de CV seminal <u>postlavado</u> . Si +, desaconsejar.	Ambos pacientes CV sérica positiva: desaconsejar embarazo. Remitir a Especialista en Infecciosos para evaluar estado viral e inmunológico y eventual tratamiento

Tabla 5.- Orientación del tratamiento a parejas con infección por VIH

La técnica recomendada para procesar el semen en los hombres VIH+ es realizar una centrifugación en gradientes de densidad seguida de 2 pasos de lavado del semen, seguidos de un swimp-up. La muestra posterior a la preparación que se utilizará en la TRA debe ser sometida a una determinación de PCR del VIH. Sólo se realizará la TRA si esta muestra postlavado es negativa.

ORIENTACIÓN EN EL TRATAMIENTO PARA RA EN PACIENTES OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS TRANSMISIBLES

En el contexto de los viajes internacionales, se están transmitiendo virus nuevos y potencialmente intratables que pueden conducir a enfermedades infecciosas graves, afectando también a parejas en edad reproductiva y con deseos de gestación. Las recomendaciones y el tratamiento de estas parejas debe seguir en todo momento las últimas pautas emitidas por los Centros para el Control de Enfermedades y por las Sociedades Científicas.

Virus del Ébola

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

El virus se transmite a través del contacto directo con la sangre, secreciones, órganos u otros fluidos de personas infectadas, y con superficies y materiales contaminados con estos fluidos. No se han publicado estudios sobre la manipulación segura de semen infectado con el virus del Ébola.

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

Virus Zika

El virus del Zika es un flavivirus transmitido principalmente por mosquitos del género Aedes, pero también se puede transmitir vía sexual, parenteral y vertical. La incidencia de la infección por Zika en las Américas alcanzó su punto máximo en 2016. Por el momento no se dispone de tratamiento antiviral específico ni de vacuna. La mayoría de los hombres y mujeres son asintomáticos o presentan síntomas leves, pero puede desencadenar el síndrome de Guillain-Barré (se estima que en 2 de cada 10.000 infecciones por el virus Zika) y el efecto de la infección en un feto a nivel intrauterino es causa de anomalías congénitas (síndrome de Zika congénito: microcefalia, desarrollo cerebral anormal, contracturas de las extremidades, anomalías oculares, calcificaciones cerebrales y otras manifestaciones neurológicas) y mayor riesgo de parto prematuro y muerte fetal.

La transmisión sexual es mucho más probable de hombres a mujeres que de mujeres a hombres, y la transmisión entre personas del mismo sexo, de hombre a hombre, solo se ha documentado

una vez. Se ha observado una alta CV en semen, muy superior a la detectada en sangre u orina en las primeras dos semanas después del inicio de los síntomas y se ha detectado la presencia de ARN viral hasta 181 días después del inicio de síntomas. Por lo tanto, la prevención de la transmisión sexual del virus del Zika puede prevenir la infección aguda y las complicaciones neurológicas en una pareja sexual, y la prevención de la transmisión a una mujer embarazada evitaría la infección congénita por el virus del Zika.

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

- Todas las mujeres y hombres con infección por el virus Zika y sus parejas sexuales, en particular las mujeres embarazadas, deben recibir información sobre los riesgos de transmisión sexual del virus Zika, y de sus efectos adversos durante el embarazo.
- Se debe asesorar y ofrecer métodos anticonceptivos tanto para evitar la transmisión de la enfermedad (uso de métodos barrera o abstinencia sexual) así como para evitar el embarazo, debiendo retrasar la concepción.
- Siguiendo las recomendaciones de los Centros para el Control de Enfermedades y el Ministerio de Sanidad, los hombres y mujeres procedentes de áreas con transmisión local de virus Zika deberían mantener relaciones sexuales seguras y evitar el embarazo al menos 8 semanas después del regreso. Esta recomendación se ampliará a 6 meses en el caso de que el hombre haya tenido síntomas de la enfermedad. No se recomienda realizar test rutinarios de semen para detectar virus Zika.

En el caso de precisar TRA se recomienda:

- En el caso de la mujer: evitar el embarazo, no iniciar tratamiento de fertilidad y no donar gametos en las 8 semanas posteriores a haber visitado alguna de las zonas donde hay transmisión endémica y, por tanto, haya podido tener una exposición al virus Zika (sintomática o no). En el caso del hombre, este periodo será de 8 semanas si no presentó síntomas, de 6 meses si fue sintomático. En relación con las donaciones de esperma se recomienda la exclusión temporal como donantes de semen durante los 6 meses posteriores a su regreso o al cese de los síntomas.
- En el caso de tener disponibilidad y realizar serologías IgG e IgM de Zika a ambos miembros de la pareja:
 - o Si ambos son negativos se podrá realizar la TRA indicada.
 - o Si la serología en la mujer es positiva, se habrán de esperar 8 semanas para la TRA

- Si la prueba es positiva en el varón se realizará un estudio PCR en el semen y esperar 6 meses para la realización de la TRA.

Las últimas recomendaciones de la OMS (WHO 2019) han reducido este periodo de espera en el varón a 3 meses: recomienda uso de preservativo o abstinencia sexual durante al menos 3 meses después de la última posible exposición en hombres, 2 meses en el caso de que la mujer haya sido la expuesta.

A pacientes/parejas que han viajado a países con riesgo de infección por virus Zika en los últimos 6 meses, se recomienda evitar gestación:

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

En caso de TRA:

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

Virus SARS-Cov2

En el documento *Recomendaciones para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) en las clínicas de reproducción asistida* La Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) han revisado las medidas que se deberían llevar a cabo a raíz de la pandemia por SARS-CoV-2 en los centros de RA, tanto en relación a la atención y asistencia a pacientes, como en los procedimientos de laboratorio.

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas transmisibles han supuesto un reto en el ámbito de la reproducción asistida, ya que las parejas serodiscordantes para estas enfermedades que tenían deseos reproductivos han sido tratadas en Unidades de Reproducción para disminuir el riesgo de contagio tanto a su pareja como a su descendencia. En los últimos años se ha estabilizado el número de parejas serodiscordantes que solicitan la atención en centros de RA debido a los grandes avances obtenidos en los tratamientos de dichas enfermedades infecciosas. Aún así, en nuestra práctica clínica diaria debemos seguir teniendo en cuenta a estos pacientes, tanto por

los avances en conocimiento sobre tratamientos y riesgos de contagio como por la aparición de enfermedades emergentes, como la infección ZIKA y la actual pandemia COVID.

BIBLIOGRAFÍA

- Ann A. Kiessling. Retroviruses and reproduction revisited. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35:1969–1972
- European Association for the Study of the Liver, 2017b. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2),370-398
- Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía. 2019. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2020/731_guia_rha_2019.pdf
- Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2014. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/96076/agen_bio.pdf/f2f4067d-d489-4186-b5cd-994abd1505d9
- Hanson BM, Dorais JA. Reproductive considerations in the setting of chronic viral illness. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(1):4-10
- Jindal SK, Rawlins RG, Muller CH, Drobnis E. Guidelines for risk reduction when handling gametes from infectious patients seeking assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online* 2016;33(2):121-30
- Mak JSM, Lao TT, Leung MBW, Chung CHS, Chung JPW, Cheung LP, Li TC. Ovarian HBV replication following ovulation induction in female hepatitis B carriers undergoing IVF treatment: A prospective observational study. *J Viral Hepat* 2020;27(2):110-117
- Mak JSM, Leung MBW, Chung CHS, Chung JPW, Cheung LP, Lao TT, Li TC. Presence of Hepatitis B virus DNA in follicular fluid in female Hepatitis B carriers and outcome of IVF/ICSI treatment: A prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;239:11-15.
- Medically assisted reproduction in patients with a viral infection/disease. ESHRE Viral infection Guideline Group. Febrero 2021
- Nie R, Wang M, Liao T, Qian K, Zhu G, Jin L. Assisted conception does not increase the risk for mother-to-child transmission of hepatitis B virus, compared with natural conception: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2019;111(2):348-356.

- Pereda Ríos A, Sola Rodríguez A, Rey Míguez M, Díaz Gómez M, Aradas Furelos L, García García M, Sánchez Ibáñez J, López Viñas MB. Actualización en el manejo de parejas serodiscordantes en un centro público. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica* 2019;6(1):33-36
- Recomendaciones para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) en las clínicas de reproducción asistida (Actualización 10/10/2020). Disponible en:
<https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/recomendacionesSeguridad2.pdf>
- Sánchez Ibáñez J, Vilarrodona Serrat A, Seoane Pillado T et al. Evaluation of occult hepatitis B infection in tissue donors: a multicenter analysis in Spain. *Cell Tissue Bank*. 2019 Dec;20(4):513-26
- Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL et al. Sexual transmission of Hepatitis C Virus among monogamous heterosexual couples: The HVC partners study; *Hepatology* 2012
- The Revised Guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). European Society of Human Reproduction and Embryology; 2015. Disponible en:
[https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-\(2015\).aspx](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-(2015).aspx)
- Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2020. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf
- Vernazza P, Hirschel B, Barnasconi E et al. Les personnes seropositives en souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antiretroviral efficace en transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des medecins suisses* 2008;89:5
- World Health Organization. Zika epidemiology update 2019. Disponible en:
<https://www.who.int/emergencies/diseases/zika/zika-epidemiology-update-july-2019.pdf>
- WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus: executive summary 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311026/WHO-RHR-19.4-eng.pdf?ua=1>
- Zamora MJ, Obradors A, Woodward B et al. Semen residual viral load and reproductive outcomes in HIV-infected men undergoing ICSI after extended semen preparation. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jun;32(6)5