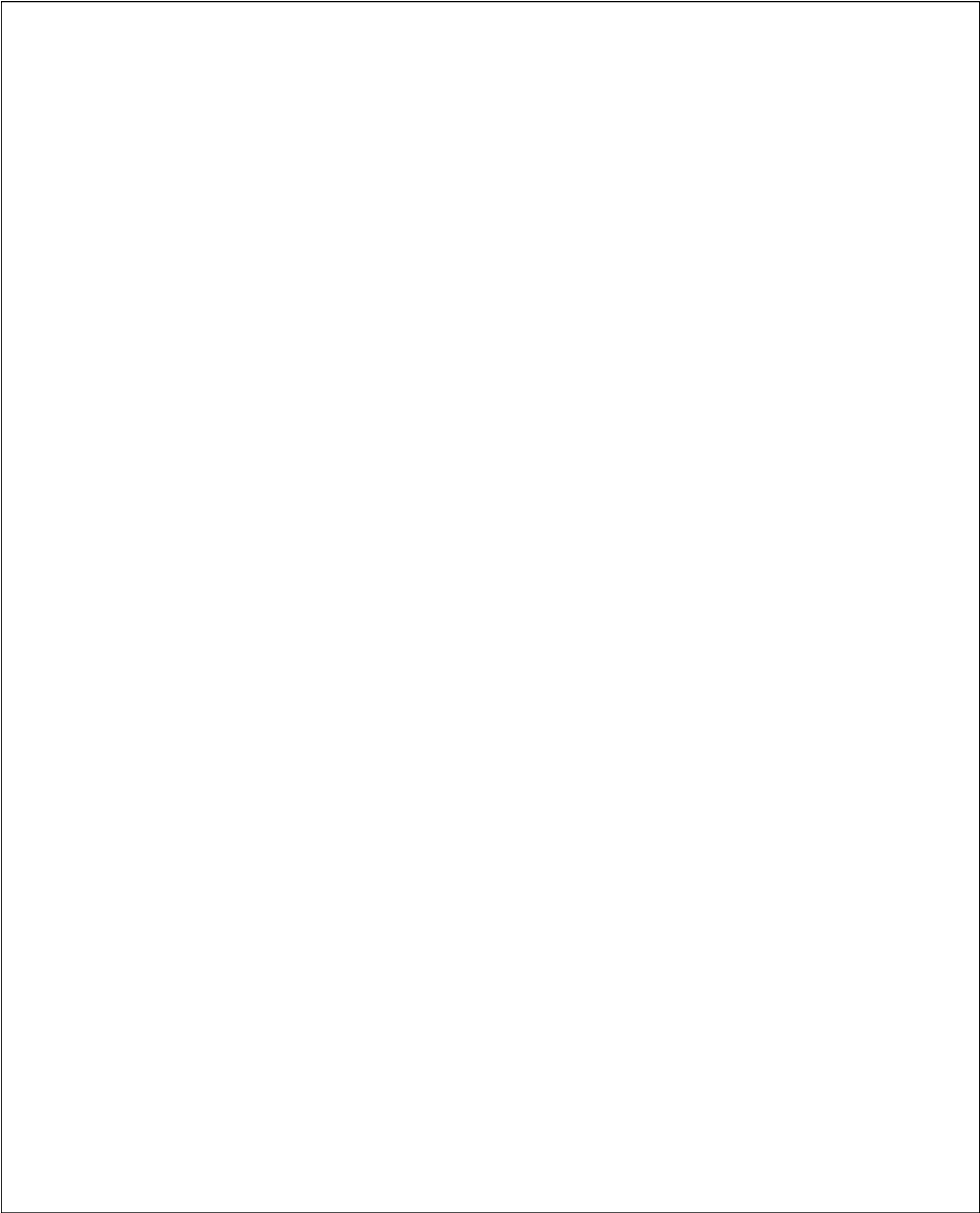


Reproducción Asistida



Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida

Guidelines for the use of the resources belonging to the Spanish National Health System in assisted reproductive techniques

Grupo de Interés de Centros Reproducción Humana Asistida
del Sistema Nacional de Salud

En la elaboración y consenso de los criterios que se exponen más adelante han participado, desde la constitución del Grupo en 1999 los siguientes médicos especialistas:

- DR. ALBERTO, José Carlos. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.
- DR. ALONSO-ZAFRA, Jorge. Hospital 12 de Octubre. Madrid.
- DR. ARNOTT, Ignacio. Hospital Central de Asturias. Oviedo.
- DR. CABERO, Alberto. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
- DR. CALAF, Joaquín. Hospital Sta. Creu i San Pau. Barcelona.
- DR. CANO, Ignacio. Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga.
- DR. CASTRO, Francisco Javier. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.
- DRA. CUADRADO, Carmen. Hospital La Paz. Madrid.
- DR. DE LA FUENTE, Alfonso. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- DR. DIEZ, Eloy. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.
- DR. DOLZ, Miguel. Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- DR. FABREGUES, Francisco. Hospital Clínico. Barcelona.
- DR. FONTES, Juan. Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves. Granada.
- DRA. GARCIA-LARGO, M^a Antonia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- DR. GOMEZ PARGA, José Luis. Hospital Juan Canalejo. A Coruña.
- DR. GONZALEZ BATRES, Clemente. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.
- DR. GONZALEZ DE MERLO, Gaspar. Complejo Hospitalario de Albacete.
- DR. GOSALVEZ, Antonio. Hospital 12 de Octubre. Madrid.
- DR. GRIS, José M^a. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
- DR. IZQUIERDO, Manuel. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- DR. MARQUETA, Javier. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.
- DRA. MARTIN, Elena. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- DR. MARTINEZ NAVARRO, Luis. Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves. Granada.
- DR. MATORRAS, Roberto. Hospital de Cruces. Bilbao.
- DR. MOLINI, Juan Luis. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
- DR. MORETA, Segismundo. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid.
- DRA. ORTA, M^a Angeles. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
- DR. PEREZ MILAN, Federico. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.
- DRA. RAMON, Olga. Hospital de Cruces. Bilbao.
- DR. ROMEU, Alberto. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
- DR. RUIZ BALDA, Jose Antonio. Hospital 12 de Octubre. Madrid.
- DRA. TARONGER, Roser. Complejo Hospitalario de Albacete.
- DR. VAZQUEZ, Domingo. Hospital Xeral Cies. Vigo y
- DR. PEINADO, José A. Fundación Salud 2000, Madrid, coordinando las actividades del grupo.

Para la introducción al documento y sus consideraciones de aspecto normativo, así como para el consentimiento informado, se ha contado con las valiosas aportaciones de D. JAVIER SÁNCHEZ CARO, Subdirector General Jefe de los Servicios Jurídicos del INSALUD y D. FERNANDO ABELLAN, letrado, experto en derecho sanitario. El Grupo agradece esta especial colaboración. Asimismo, el Grupo quiere también agradecer el apoyo prestado por la Fundación Salud 2000 y la revisión final al documento realizada por los Dres. Segismundo Moreta, M^a Angeles Orta, Federico Pérez, Alberto Romeu y Roser Taronger.

INTRODUCCIÓN, CONSIDERACIONES NORMATIVAS Y ASPECTOS RELATIVOS AL CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Planteamiento de la cuestión

El establecimiento de decisiones que implican criterios de priorización en el ámbito sanitario es asunto delicado y espinoso y, sin embargo, se muestra como absolutamente necesario en los sistemas públicos de salud. Se trata de un asunto delicado en cuanto se refiere a un bien esencial para la vida y que constituye una plataforma necesaria para el desarrollo y realización personal de los seres humanos. Y es también un asunto espinoso, porque el hecho de establecer prioridades significa discriminar a unos en relación a otros y, en consecuencia, un factor de conflicto para cualquier sociedad.

Una aproximación al tema puede hacerse desde un ángulo fundamentalmente económico. Desde este punto de vista se persigue siempre la mayor utilidad posible en relación con los escasos recursos disponibles, distinguiendo en tal sentido la racionalización del racionamiento. En el primer caso, se señala que el término tiene que ver con una utilización eficiente de los servicios sanitarios existentes, de tal suerte que se obtenga la máxima efectividad en el estado de salud de la población con los recursos disponibles. En el caso del racionamiento, en cambio, nos encontramos con que los servicios sanitarios que una sociedad puede ofrecer no se hayan a disposición de todos aquellos que podrían beneficiarse de ellos¹. En consecuencia, el punto de vista económico se centra fundamentalmente en el análisis del coste-efectividad. Sin embargo, no es posible descartar otro tipo de consideraciones, que se podrían nuclear alrededor del concepto de justicia, y que se formulan normalmente bajo los términos de equidad o de igualdad.

El resultado de todo ello es la existencia, inmedia-

tamente que se plantea, de una importante controversia social en la que los actores intervinientes (ciudadanos, profesionales sanitarios, instituciones, autoridades, etc. ...) tratan por todos los medios de hacer prevalecer sus decisiones.

La confrontación de situaciones y valores se pone de relieve al detectar una serie de variables que son importantes para los objetivos perseguidos. Así, se ha señalado la edad (jóvenes frente a viejos) y cuyo ejemplo más destacado sería el trasplante; la valoración de la conducta individual responsable (fumadores, alcohólicos, drogadictos); el efecto del tratamiento y la gravedad de la enfermedad, según que se contemple el tratamiento para personas muy graves sin que mejoren mucho o tratamiento que cura completamente a personas que no están graves; los costes, que plantean el problema de donde hay que gastar el presupuesto limitado: pocos tratamientos pero de alto coste y que mejoran mucho a un pequeño número de personas o tratamientos que mejoran poco pero a un gran número de usuarios; en fin, el problema de los tratamientos curativos frente a los preventivos o el que plantean los tratamientos paliativos.

Es un lugar común criticar al utilitarismo por consecuencialista, al negar la asistencia a aquellos con productividades en términos de salud menores. Sin embargo, también se puede criticar al igualitarismo extremo, ya que no atiende al interés del más desfavorecido. En definitiva, el objetivo es siempre ofrecer una asistencia sanitaria de forma eficiente pero con criterios de justicia y de equidad, teniendo en cuenta que cualquier priorización debe gozar de un apoyo social previo y sin olvidar que hay preferencias sociales que identifican un número de factores que no pueden obviarse: el potencial de salud, las situaciones de riesgo mortal, la gravedad de la enfermedad, la certeza en el tratamiento y el mantenimiento de la esperanza de vida o la influencia de la edad.

2. Listas de espera en reproducción asistida

La discordancia entre los recursos sanitarios públicos, cuando son escasos, en relación con la demanda de los usuarios, plantea con toda su crudeza la necesidad de establecer criterios de priorización que se traducen, en la práctica, en la lista de espera.

La Administración sanitaria tiene un deber de

¹ V. José Luis Pinto Prades y Joan R. Sánchez Tuomala, *Establecimiento de prioridades en las prestaciones sanitarias en base a información sobre las preferencias sociales*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 1999, páginas 7 y siguientes.

puesta de medios materiales y humanos para la prestación del servicio sanitario y si dichos medios son limitados existe el deber jurídico de los ciudadanos de soportar las molestias de la espera, las precauciones y prevenciones que hay que tener en tanto llega el momento de la intervención, la desazón que ello implica o la rebaja que supone en la calidad de vida por controles o vigilancia del padecimiento hasta la intervención. Ahora bien, el daño que se sufra por las citadas circunstancias debe ser indemnizado cuando venga dado por una lista en sí mal gestionada o irracional, de duración exagerada, cuando hubiere un error en la clasificación de la prioridad del enfermo o cuando en el curso de esa espera se produjesen empeoramientos o deterioros de la salud que lleven a secuelas irreversibles o que mitiguen, sin llegar a anularla, la eficacia de la intervención esperada. Pero en cualquier caso, como han dicho los Tribunales en alguna ocasión², el hecho de que la lista de espera pueda considerarse como una realidad asumible, en virtud de las propias carencias o limitaciones del Sistema de Salud, no implica por sí misma que el paciente tenga la obligación de soportar los daños irreparables que se le puedan causar.

En el caso de la reproducción humana asistida, habría que convenir que cuando una mujer hubiera sido rechazada en el sistema público por no ser mayor de edad, carecer de buena salud psicofísica o cualquier otro motivo previsto en la Ley sobre técnicas de reproducción asistida, debiera serlo, en pura teoría y en igual medida, en los centros privados, ya que las normas son las mismas para todos. En el caso de acceso a las técnicas de reproducción dentro del Sistema Nacional de Salud por una mujer que no fuera infértil, ésta tendría que asumir el coste del tratamiento, pues el catálogo de prestaciones sanitarias públicas exige el citado requisito de infertilidad³. Cuestión distinta es que la mujer usuaria de las técnicas considere que fue rechazada injustamente en el sistema público o que se le incluyó en una lista de espera injustificada para su situación de edad, impidiéndosele con ello gozar de una prestación establecida. En este supuesto podría reclamar a la Administración sanitaria, por los trámites previstos para exigir la responsabilidad patri-

² Por ejemplo, la Sentencia de la Audiencia Nacional de 31 de mayo de 2000 (Sala de lo Contencioso-Administrativo)

³ En concreto, el Real Decreto 63/1995, de 20 de enero, sobre Ordenación de Prestaciones Sanitarias dentro del Sistema Nacional de Salud, establece en el Anexo I, punto 3, apartado 5º, letra b), que se incluye dentro de la asistencia sanitaria especializada "el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad".

monial, una indemnización por los daños y perjuicios que se le hubiera ocasionado que, desde luego, de serle reconocida, podría incluir el coste satisfecho en centros privados para conseguir las prestaciones que debía haber recibido dentro del Sistema Público de Salud⁴

3. Criterios de prioridad.

El carácter limitado de los recursos del Sistema Nacional de Salud y su proyección hacia una cobertura de vocación universal constituyen dos características definitorias de la asistencia sanitaria pública⁵

La Constitución Española⁶ obliga a los poderes públicos a mantener un régimen de Seguridad Social para todos los ciudadanos que garantice la asistencia y prestaciones sociales suficientes ante situaciones de necesidad. Asimismo, reconoce el derecho a la protección de la salud, fija la competencia de los poderes públicos para organizar y tutelar la salud pública a través de las medidas preventivas y de las prestaciones y servicios sanitarios, disponiendo que la ley establecerá los derechos y deberes de todos al respecto⁷.

Por su parte, el "Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina"⁸ afirma que debe garantizarse a toda persona, sin discriminación alguna, sus derechos y libertades fundamentales con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. Igualmente establece que, teniendo en cuenta las necesidades de la sanidad y los recursos disponibles, deberán adoptarse las medidas adecuadas con el fin de garantizar un acceso equitativo a una atención sanitaria de calidad apropiada⁹.

Por otro lado, el Real Decreto sobre ordenación de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud¹⁰, prescribe que la utilización de las mismas se realizará con los medios disponibles en dicho sistema, en los términos y condiciones previstos en la Ley General de Sanidad y demás disposiciones que resulten de aplicación, y respetando los principios de igualdad, uso adecuado y responsable, y prevención y sanción de los supuestos de fraude, abuso o desviación.

Pues bien, la existencia de las citadas normas legales, que garantizan la no-discriminación de la prestación sanitaria pública y su acceso igualitario, no debe considerarse, sin embargo, impedimento para que por razón de la aludida limitación de medios y del exceso de peticiones en determinadas especialidades médicas como la reproducción asistida, se puedan establecer dentro del ámbito del Sistema Nacional de Salud una serie de criterios de utilización y prioridad en la asistencia que procuren una mejor y más equitativa prestación sanitaria en el citado campo.

Aunque no existe normativa que regule la materia, es necesario destacar, dentro del campo de la reproducción humana asistida, la iniciativa de la Fundación Salud 2000 que, para tratar esta cuestión, ha propiciado que los responsables de los servicios y unidades de reproducción asistida de los hospitales públicos españoles, se constituyan en un grupo de trabajo que aborde la preparación de un documento que sirva de referencia sobre la materia, y que pueda ser presentado en su día a las autoridades sanitarias¹¹.

Desde un punto de vista jurídico, y más concretamente, del análisis de los preceptos de nuestra Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida, cabría sostener como un criterio a tener en cuenta en esta materia el del mayor o menor grado de buena salud psicofísica de la usuaria. En este sentido, ante una situación de escasez de medios, podría resultar razonable dar preferencia para el acceso a las técnicas a mujeres con mejor salud que otras, sobre todo cuando estas últimas pudieran tener una edad avanzada y pocas posibilidades de quedarse embarazadas, o padecieran algunos problemas que, sin poder considerarse como reveladores de mala salud (en cuyo caso deberían ser excluidas), les

⁴ En la Revista "La Ley", de 28 de julio de 2000, págs. 14 y 15, se comenta el caso de un paciente del Hospital Doce de Octubre, con un padecimiento cardiaco serio, fallecido mientras se encontraba en lista de espera, y a cuyos familiares la Audiencia Nacional, mediante Sentencia de 31 de mayo de 2000 (Sala de lo Contencioso-Administrativo.) reconoció una indemnización de 21.000.000, pts. La citada Sentencia, pese a admitir que el enfermo estaba bien diagnosticado en su padecimiento, bien encuadrado en cuanto al grupo de espera, y que la lista de espera era asumible, condenó a pagar la indemnización referida por entender que el daño sufrido por la familia del enfermo con la muerte de éste excedió de lo tolerable o soportable. La Audiencia estimó que el fallecimiento no vino causado por una fuerza mayor enervante de la responsabilidad administrativa, es decir, por un hecho imprevisible e inevitable, ajeno o extraño a la prestación del servicio. Por el contrario, el desenlace fatal se produjo porque la organización sanitaria consideró que la intervención no era urgente sino preferente y le hizo esperar al enfermo. Además, indica la Sentencia para reforzar la responsabilidad de la administración sanitaria, si el fallecido hubiera acudido a la sanidad privada probablemente no se le hubieran reembolsado los gastos al no identificarse su mal como una urgencia vital.

⁵ Sentencia del Tribunal Supremo de 17 de julio de 1990.

⁶ V. art. 41 de la Constitución Española.

⁷ V. art. 43 del mismo texto.

⁸ V. art. 1 del Convenio de Oviedo.

⁹ V. art. 3 del citado Convenio.

dificultaran soportar convenientemente todas las molestias físicas y dilemas morales que pueden conllevar las técnicas de reproducción artificial.

Igualmente, puede hablarse de otro criterio de utilización de los recursos a tener en cuenta, trascendido ya a la opinión pública, pues sobre el mismo se han pronunciado los tribunales (al mismo se refieren expresamente las Sentencias que se comentan más adelante en este mismo capítulo), y que se suscita en los casos de usuarias respecto de las que se ha producido un fracaso reiterado de la aplicación de las técnicas de reproducción.

Sobre esta cuestión, puede significarse que se encuentra comúnmente aceptado por la comunidad científica que, en la técnica de fecundación "in vitro", la curva de probabilidad acumulada de embarazo tiende a hacerse plana a partir del tercer ciclo. Esta situación lleva a plantearse hasta qué punto resulta razonable atender nuevas demandas de una paciente que haya agotado infructuosamente los tres ciclos y solicite otros adicionales, existiendo mujeres en lista de espera que no han tendido acceso todavía al primero de ellos.

En cualquier caso, los criterios que se propongan constituirán un intento de racionalizar la asistencia sanitaria pública en un campo como el de la reproducción asistida, en el que se viene originando un crecimiento importante de la demanda asistencial.

No obstante, frente a estas iniciativas proclives a ponderar la utilización de los medios públicos disponibles, se alzan algunas voces contrarias que entienden que no es posible fijar limitaciones o restricciones a la asistencia recogida en el Real Decreto de prestaciones del Sistema Público de Salud, distintas de las que puedan recogerse en dicha norma¹².

Un reflejo de esta última postura lo encontramos en una Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Madrid¹³. El caso enjuiciado fue el de una mujer que había sido sometida en cuatro ocasiones a tratamientos de fecundación "in vitro" en el "Hospital Doce de Octubre" de Madrid sin que, a raíz de ninguno de ellos, hubiera conseguido un embarazo, y que había solicitado su inclusión en un nuevo programa. El hospital se había negado a practicarle un nuevo ciclo por

¹⁰ V. art.5.1 del Real Decreto 63/1995.

¹¹ Dicho documento es el que se contiene en la presente publicación.

¹² Real Decreto 63/1995, de 20 de enero, de Ordenación de Prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. En el Anexo I, punto 3 (atención especializada), 5º. (otros servicios y prestaciones), letra b), se cita como prestación incluida la siguiente: "Diagnóstico y tratamiento de la infertilidad".

¹³ Sentencia de 23 de marzo de 2000.

motivos científicos (lo habitual en el centro es realizar dos o tres ciclos y, excepcionalmente, un cuarto) y también por razón de tratar de atender a otras personas en lista de espera, toda vez que la lista en el centro mencionado tiene un retraso de, aproximadamente, un año desde que se realiza la solicitud.

Debido a la negativa del hospital, la afectada demandó al INSALUD, siendo desestimada su solicitud por el Juzgado de lo Social, núm. 11, de Madrid¹⁴, que entendió que, si bien su pretensión era digna de comprensión por el natural y legítimo deseo de ser madre, la actuación del centro había sido razonable, pues el tratamiento que le dispensaron había sido superior al habitual. Además, consideró el citado Juzgado que concurrían en el caso razones de solidaridad y equidad que hacían que no pudiera hablarse de una denegación injustificada de la asistencia sanitaria.

Pues bien, la interesada interpuso Recurso de Suplicación contra la Sentencia referida, que fue estimado por el Tribunal Superior de Justicia de Madrid, mediante nueva Sentencia por la que se anuló la anterior y se condenó al INSALUD a practicar a la recurrente el nuevo tratamiento clínico de fecundación “in vitro” que había solicitado. Las razones esgrimidas por el Tribunal consistieron en que, al encontrarse el tratamiento de la infertilidad entre los tratamientos clínicos incluidos en el Real Decreto de prestaciones del Sistema Público de Salud, y no existir límites legales ni en el tiempo ni en el número de ciclos que puede solicitar un paciente, debe entenderse que los servicios sanitarios no están autorizados para denegar dicha asistencia por motivos de exceso de pacientes o escasez de medios, de forma tal que los servicios clínicos regulados en el citado Real Decreto tienen que dispensarse cuando lo soliciten los beneficiarios y siempre que reúnan las condiciones necesarias para recibirlos.

A la vista de la resolución judicial comentada, se hace patente la necesidad de avanzar en los esfuerzos más arriba referidos de consensuar unos criterios generales de utilización de los recursos sanitarios públicos en este campo de la reproducción humana asistida al objeto de que, una vez asumidos por las sociedades científicas y presentados a las autoridades administrativas correspondientes, puedan servir de guía válida de asistencia en esta materia y que, a la postre, permitan también a todos los afectados por problemas de infertilidad que lo deseen, un acceso lo más equitativo posible a las técnicas de reproducción que ofrece el Sistema Público de Salud. Y tal es el caso que aborda y soluciona el presente documento de consenso.

¹⁴ Sentencia de 10 de noviembre de 1999.

4. Los criterios fijados por los especialistas del Grupo de Interés en Reproducción Asistida constituido en 1999.

Como se expone en la introducción del documento, los criterios acordados se fundamentan en razones clínicas sólidas y constituyen una guía segura para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud y sobre los cuales se realizan algunos comentarios.

a) En relación con el trastorno documentado de la capacidad reproductiva (esterilidad o infertilidad).

Aunque médica y científicamente pueden y deben distinguirse la esterilidad y la infertilidad, se trata de términos equivalentes según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua en su edición XXII, entendiéndose que es la del varón para fecundar y la de la mujer para concebir. Por lo demás, se ha defendido el derecho a la reproducción humana sobre la base de la libertad, en cuanto autonomía personal o física; en la dignidad, en la intimidad, y en el derecho a fundar una familia (Gómez Sánchez)¹⁵.

También conviene advertir que el catálogo de prestaciones del Sistema Nacional de Salud se refiere exclusivamente al diagnóstico y tratamiento de la infertilidad, de manera que en presencia de ésta última se tiene derecho a la prestación correspondiente. En cambio, la infertilidad no es un requisito necesario en el ámbito de la Ley de Reproducción Humana Asistida¹⁶.

El criterio expuesto, que se comenta, ha de entenderse de todo punto estimable y responde a un principio de justicia (igualdad), sin perjuicio de que tenga repercusiones económicas en el ámbito prestacional.

b) En relación con la prioridad absoluta de la esterilidad primaria sobre la secundaria (con hijo sano).

Este criterio puede entenderse incluido en la propia normativa que regula el catálogo de prestaciones, pues una vez superada la fecundación, concepción y nacimiento la prestación no estaría amparada por el catálogo de prestaciones. Otra cosa es la contemplación desde el ángulo de la Ley de reproducción humana asistida, donde ya hemos dicho que la infertilidad no es requisito necesario.

¹⁵ Artículos 17.1, 10.1, 18.1 y 39.1, todos ellos de la Constitución Española. La necesidad de argumentar el derecho a la reproducción humana en nuestra Constitución contrasta con la posición favorable del Tribunal Supremo de Estados Unidos de América.

¹⁶ Así resulta del Real Decreto 63/1995, de 20 de enero, de ordenación de las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud y del artículo 1.2 de la Ley 35/1988, de Reproducción Humana Asistida.

c) En lo que se refiere al consentimiento informado (con información sobre el tiempo de demora) nos remitimos a la exposición que se hace en el lugar oportuno.

d) Desde otro punto de vista, se puede decir que los criterios relativos al consentimiento informado firmado (consecuencia del principio de autonomía de los pacientes), el de la edad de la mujer y el de la edad ovárica, el de la buena salud psicofísica (sin ocultar los problemas de interpretación que puede suscitar dicho criterio y en concreto cuando deja de tenerse la misma), el relativo a las pacientes tributarias de FIV convencional (con indicación absoluta), así como el criterio relativo a las pacientes tributarias de ICSI, con indicación absoluta, el límite máximo de ciclos de tratamiento y el intervalo entre ciclos consecutivos pueden entenderse como una forma de ejercitar directamente la llamada *lex artis*. En concreto, no son otra cosa que un modo de entender la corrección del actuar en presencia de unas circunstancias concretas y, en consecuencia, pueden ser atendidos bajo tal planteamiento.

e) En lo que se refiere a que la pareja no debe estar incluida en otras listas de espera de centros del Sistema Nacional de Salud ni haber sido sometida a tres ciclos previos de FIV o de ICSI, puede entenderse como un principio de justicia estricto, que por tanto no se basa ni en la indicación médica ni en la autonomía del paciente.

f) Por último, el caso de las parejas con embriones crioconservados, se acoge a las directrices dictadas por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y persigue, como es lógico, la no iniciación de nuevas estimulaciones ováricas para lograr, en la medida de lo posible, la reducción del número de embriones existentes y procurar el favorecimiento de los congelados (*favor vitae*).

En resumen, se trata de criterios meditados y racionales, que responden a criterios clínicos, se fundan en su mayoría en la correcta aplicación de la *lex artis* obligada por las circunstancias, se apoyan en el principio de autonomía de los pacientes (consentimiento informado) o hacen aplicaciones correspondientes del principio de justicia.

Se trata, pues, de criterios en los que luce fundamentalmente la equidad en el acceso, sin ignorar (aunque subordinados) determinados aspectos económicos que están en el fondo de las decisiones.

5. El consentimiento informado firmado

5.1. Aspectos generales del consentimiento informado en la actividad médica

El paso de una forma paternalista de entender la

actuación médica, basada en el denominado principio de beneficencia, a otra fundamentada en el principio de autonomía de los pacientes, ha traído consigo la consagración del consentimiento informado como uno de los pilares básicos en los que debe sustentarse en nuestros días la relación médico-paciente.

El consentimiento, como tal, exige la previa información, aceptándose la máxima de que se consiente hasta donde se conoce.

La plasmación expresa en nuestra legislación nacional del consentimiento informado como un derecho del paciente, tiene su origen en la Ley General de Sanidad de 1.986, donde se indica que todo usuario tiene derecho a que se le dé en términos comprensibles, a él y a sus familiares o allegados, información completa y continuada, verbal y escrita sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento¹⁷.

El espaldarazo definitivo a este derecho, como un derecho esencial del paciente, se ha producido a raíz de la entrada en vigor en España (1 de enero de 2.000) del Convenio de Oviedo relativo a los derechos humanos y la biomedicina, donde se establece la regla general de que una intervención en el ámbito de la sanidad sólo podrá efectuarse después de que la persona afectada haya dado su libre e informado consentimiento¹⁸.

Prueba, además, de la importancia que se concede al consentimiento informado en el ámbito europeo, es la mención al mismo que se realiza en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, en la que se establece que, en el marco de la medicina y la biología, se respetará el consentimiento libre e informado de la persona de que se trate, de acuerdo con las modalidades establecidas en la ley¹⁹.

Dentro de España, se ha producido, a instancias de algunas Comunidades Autónomas, una regulación del consentimiento informado como uno de los documentos básicos integrantes de la historia clínica²⁰. En la misma línea, se tramita en la actualidad una iniciativa legislativa de ámbito nacional por la que se va a realizar la importancia del consentimiento informado como reflejo del derecho a la autonomía del paciente, y en la que se prevé la reducción de los casos de exi-

¹⁷ Art. 10.5 y 6 de la Ley General de Sanidad.

¹⁸ Art. 5 del Convenio de Oviedo, publicado en el B.O.E., de 20 de octubre de 1.999.

¹⁹ Art. 2, de la citada Carta, hecha en Niza el 7 de diciembre de 2.000, y publicada en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas, de 18 de diciembre del mismo año.

²⁰ Decreto 45/1.998 del País Vasco, Ley 21/2.000 de Cataluña, Ley gallega de 8 de mayo de 2.001, y Orden de 14 de septiembre de 2.001 de la Comunidad Valenciana.

gencia por escrito del consentimiento, a los supuestos de intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos invasores y, en general, cuando se lleven a cabo procedimientos que supongan riesgos e inconvenientes notorios y previsibles, susceptibles de repercutir en la salud del paciente.

5.2 El consentimiento informado en las técnicas de reproducción asistida

Pues bien, en el campo de las técnicas de reproducción asistida, y por el carácter especial y singular de las mismas, el consentimiento informado tiene una importancia mayor, si cabe, que en otras especialidades médicas que pudieran considerarse convencionales, habiendo sido objeto de un desarrollo legislativo específico y muy exhaustivo.

En cuanto a los contenidos y requisitos del consentimiento, por lo que respecta a la mujer receptora, la Ley exige que los equipos médicos y los responsables de los centros o servicios sanitarios donde se realizan estas técnicas informen previamente de las consecuencias de las mismas, de sus posibles resultados, de los riesgos previsibles, así como también de cuantas consideraciones de carácter biológico, jurídico, ético o económico pudieran afectarle²¹.

Tratándose del ejercicio de la medicina dentro del sector público, en el que las listas de espera son una

realidad cotidiana, parece conveniente que la información a suministrar a los usuarios incluya el tiempo de demora que previsiblemente habrá de respetarse para acceder a las técnicas y, en el caso de la FIV/IC-SI, el tiempo para la realización de todos los ciclos previstos.

El consentimiento habrá de ser prestado de forma libre, consciente, expresa y por escrito, debiéndose reflejar la aceptación en un formulario de contenido uniforme, que se recogerá en la Historia Clínica²².

La omisión del consentimiento informado es considerada por la Ley como una infracción grave²³, sin perjuicio de las responsabilidades civiles y penales a las que su ausencia pudiera dar lugar.

Por otro lado, cabe resaltar que es posible también que la mujer usuaria revoque su consentimiento a la realización de las técnicas, debiendo atenderse su petición en cualquier momento²⁴. El problema radica en determinar el instante límite en que la mujer receptora puede obtener la suspensión de las técnicas, ya que una vez ocurrida la fecundación o la transferencia del embrión y sobre todo después de la anidación de éste en el seno materno, existe un grado de protección elevada del propio embrión²⁵. La mayoría de los autores considera que la previsión legal de suspender la realización de las técnicas está referida al tiempo corres-

²¹ Respecto de la prestación del consentimiento por la mujer receptora, ver arts. 2.1.b), 2.2 y 2.3, de la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida: «2.1. Las técnicas de Reproducción Asistida se realizarán solamente: (...) b) En mujeres mayores de edad y en buen estado de salud psicofísica, si las han solicitado y aceptado libre y conscientemente, y han sido previa y debidamente informadas sobre ellas».

«2.2. Es obligada una información y asesoramiento suficientes a quienes deseen recurrir a estas técnicas, o sean donantes, sobre los distintos aspectos e implicaciones posibles de las técnicas, así como sobre los resultados y los riesgos previsibles. La información se extenderá a cuantas consideraciones de carácter biológico, jurídico, ético o económico se relacionan con las técnicas, y será de responsabilidad de los Equipos médicos y de los responsables de los Centros o Servicios sanitarios donde se realicen».

«2.3. La aceptación de la realización de las técnicas se reflejará en un formulario de contenido uniforme en el que se expresarán todas las circunstancias que definen la aplicación de aquélla».

También, arts. 6.1 y 6.2, de la misma ley: «6.1. Toda mujer podrá ser receptora o usuaria de las técnicas reguladas en la presente Ley, siempre que haya prestado su consentimiento a la utilización de aquéllas de manera libre, consciente, expresa y por escrito. Deberá tener dieciocho años al menos y plena capacidad de obrar».

«6.2. La mujer que desee utilizar estas técnicas de Reproducción Asistida deberá ser informada de los posibles riesgos para la descendencia y durante el embarazo derivados de la edad inadecuada».

²² V. arts. 2.2 y 19.3, de la Ley 35/1.988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida. El art. 19.3, dice lo siguiente: «Los Equipos médicos recogerán en una Historia Clínica, a custodiar con el debido secreto y protección, todas las referencias exigibles sobre los donantes y usuarios, así como los consentimientos firmados para la realización de la donación o de las técnicas».

²³ V. arts. 19.2 y 20.A.c), de la Ley 35/1.988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, que dicen lo siguiente: «19.2. Los Equipos biomédicos y la Dirección de los Centros o Servicios en que trabajan, incurrirán en las responsabilidades que legalmente correspondan si ..., o si por omitir la información o los estudios protocolizados se lesionaran los intereses de donantes o usuarios o se transmitieran a los descendientes enfermedades congénitas o hereditarias, evitables con aquella información y estudio previos».

«20.A.c). Son infracciones graves: (...) La omisión de datos, consentimientos y referencias exigidas por la presente Ley, así como la falta de realización de Historia Clínica».

²⁴ V. art. 2.4, de la Ley 35/1.988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, en el que se dice: «2.4. La mujer receptora de estas técnicas podrá pedir que se suspendan en cualquier momento de su realización, debiendo atenderse su petición».

²⁵ V. art. 20.2.B.b), de la Ley 35/1.988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, que tipifica como infracción muy grave la de obtener preembriones humanos por lavado uterino para cualquier fin.

pondiente al proceso de consecución del embarazo de la mujer, pero no al momento en que el mismo ya se ha producido, y por tanto las técnicas propiamente dichas han concluido.

Puede hablarse también de un derecho a la no información, que asiste a toda persona que no quiere ser informada y que debe ser igualmente respetado en el campo de la medicina a que nos estamos refiriendo, sin que ello obste a la necesidad de obtener el consentimiento informado²⁶.

Finalmente, hay que destacar en el ámbito catalán que, en la Ley sobre los derechos de información relativos a la salud, la autonomía del paciente y la documentación clínica, de diciembre de 2.000²⁷, donde se contienen preceptos que dotan de mayor relevancia a las opiniones de los menores de edad en la toma de decisiones, se excepcionan, sin embargo, los supuestos legales de interrupción voluntaria del embarazo, de ensayos clínicos y de la práctica de técnicas de reproducción asistida. Para estos casos la ley mencionada establece expresamente la aplicación con carácter general de la legislación civil sobre mayoría de edad y la normativa específica existente sobre las citadas materias que, como hemos visto, para el acceso a las técnicas de reproducción asistida se muestra taxativa a la hora de exigir el requisito de la mayoría de edad.

5.2.1. El consentimiento del marido de la mujer receptora²⁸

En el supuesto de que la mujer esté casada, la Ley exige que el marido, previa información de los posibles riesgos para la descendencia y también de los que pudieran manifestarse para su esposa durante el embarazo en el caso de que ésta tuviera una edad inadecuada, consienta la fecundación de la misma mediante técnicas de reproducción asistida.

Sólo es posible obviar la necesidad del consentimiento del esposo si los cónyuges se encuentran separados, de hecho o por mutuo acuerdo, o en virtud de sentencia firme de separación o divorcio (aunque

²⁶ V. art. 10.2, del 'Convenio de Oviedo' de 19 de noviembre de 1.996. En dicho precepto se dice lo siguiente: «Toda persona tendrá derecho a conocer toda información obtenida respecto a su salud. No obstante, deberá respetarse la voluntad de una persona a no ser informada».

Y también, v. art. 5.c), de la 'Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos', de la UNESCO, publicada en el 'Diario Médico', de 13 de noviembre de 1.997, en el que se indica lo siguiente: «Se debe respetar el derecho de toda persona a decidir que se le informe o no de los resultados de un examen genético y de sus consecuencias».

²⁷ Aprobada por el Parlamento catalán el 21 de diciembre de 2.000.

la Ley no lo manifieste, debe entenderse que tampoco se precisa el consentimiento en el caso de nulidad del matrimonio).

La finalidad de este requisito del consentimiento del marido es la de obligarle a que asuma de manera irrevocable la paternidad de la descendencia, incluso en el supuesto de que la fecundación de su esposa se hubiese logrado mediante el concurso de semen de donante, impidiendo con esta medida que en un futuro pudiera impugnar la filiación del hijo nacido de esta forma.

5.2.2. El consentimiento varón no casado

La Ley contempla también el caso de la prestación del consentimiento por el varón no casado, considerando dicho consentimiento no como un requisito obligatorio, sino como un acto de compromiso o de asunción de las obligaciones propias de la paternidad.

El consentimiento por el varón no casado habrá de materializarse antes de la utilización de las técnicas y deberá ser expresado libre, consciente y formalmente.

Asimismo, debe recalarse la enorme trascendencia que tiene el consentimiento prestado por el varón no casado en los casos de fecundación de la mujer con contribución de donante. Ha de tenerse en cuenta que la Ley atribuye el carácter de escrito indubitado de reconocimiento del hijo al documento extendido ante el Centro de reproducción autorizado en el que se refleje dicho consentimiento del varón no casado, prestado con anterioridad a la utilización de las técnicas (lógicamente, siempre quedará a salvo la acción de reclamación judicial de paternidad).

FUNDAMENTOS CLÍNICOS

Los centros hospitalarios de la red de asistencia

²⁸ V. art. 6.3 y 8.1, de la Ley 35/1.988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, que dicen lo siguiente: «6.3. Si estuviere casada, se precisará además el consentimiento del marido, con las características expresadas en el apartado anterior, a menos que estuvieren separados por sentencia firme de divorcio o separación, o de hecho o por mutuo acuerdo que conste fehacientemente».

«8.1. Ni el marido ni la mujer, cuando hayan prestado su consentimiento, previa y expresamente, a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido por consecuencia de tal fecundación».

[RI] En esta sección, la bibliografía aparece como citaciones de un archivo del programa End Note, que ha elaborado el Dr. Romeu. Para dar formato final a la bibliografía de esta sección, se necesita el archivo de origen. Si se quiere mantener la uniformidad del formato de las secciones anteriores, las llamadas en el texto deberían ser numéricas y no con estilo autor-año).

pública del Estado vienen enfrentándose durante los últimos 10 años, aproximadamente, al reto que supone desarrollar las técnicas de reproducción asistida en un medio que, en general, se caracteriza por la falta de definición tanto en cuanto a las prestaciones incluidas en la cartera de servicios y sus límites. Tampoco se ha establecido nunca el área geográfica de cobertura de las distintas unidades de reproducción.

Hasta el momento actual, la prestación de servicios ha representado un importante esfuerzo laboral y económico tanto para los profesionales dedicados a la medicina reproductiva como para la administración sanitaria.

Con el ánimo de prestar la mejor colaboración posible a los gestores de recursos, los responsables de los servicios y unidades de reproducción de los distintos centros hospitalarios del país estructuraron un foro de debate que se autodenominó "Grupo de Interés en Reproducción Asistida" cuyo objetivo es discutir los distintos problemas que la práctica de la medicina reproductiva plantea para alcanzar los consensos necesarios que faciliten y racionalicen la práctica de la misma y, al mismo tiempo, faciliten la colaboración entre los centros.

En este contexto, una serie de reuniones mantenidas entre 1999 y 2001 han culminado en la elaboración del presente documento, que recoge las reflexiones en torno a una serie de cuestiones:

- Población tributaria de tratamiento y limitaciones al mismo.
- Prioridades para su aplicación: historia familiar, edad, probabilidades razonables de éxito.
- Consentimiento informado.
- Indicaciones y límites de eficacia clínica.
- Límite de ciclos de tratamiento.
- Contraindicaciones derivadas de la salud materna y protección del nasciturus: contraindicaciones maternas, enfermedades transmisibles.
- Intervalo entre ciclos.
- Embriones criopreservados.

1. Población tributaria de tratamiento

Las técnicas de reproducción asistida nacieron y se desarrollan para el tratamiento de la esterilidad/infertilidad humana. No obstante, avances científicos y tecnológicos han aconsejado que legalmente se posibilite su uso para la prevención de alteraciones congénitas. También son aplicables estas técnicas a mujeres sin pareja.

Cualquier opción de tratamiento requiere que la mujer susceptible de ser tratada sea mayor de edad.

En consecuencia, independientemente de que se

cumplan otros requisitos que más tarde se comentarán, la población diana de las técnicas de reproducción asistida se perfila como:

- Mujeres de edad superior a 18 años, miembros de una pareja afecta de esterilidad/infertilidad
- Mujeres de edad superior a 18 años, miembros de una pareja con riesgo de transmitir enfermedades congénitas genéticamente determinadas.

Todo ello viene condicionado a la existencia de razonables probabilidades de éxito y al buen estado de salud psicofísica de la mujer tributaria de tratamiento.

Resulta necesario puntualizar que la existencia de esterilidad se define clínicamente como la ausencia de gestaciones en una pareja después de un año de relaciones sexuales no protegidas mediante métodos anticonceptivos. Del mismo modo, la existencia de infertilidad se define médicamente como la ausencia de embarazos viables. Para que este concepto pueda ser aplicado se requiere la existencia de, al menos, dos gestaciones fallidas o de un año sin gestaciones tras la última gestación fallida.

Parece razonable incluir en el concepto de pareja estéril, sin exigir requisitos temporales aquélla acerca de la que se conoce de forma documentada la existencia en alguno de sus miembros de un trastorno condicionante de esterilidad.

2. Prioridades

- Historia familiar

La reproducción forma parte del proyecto de vida de una pareja y esta es la razón que la hace trascendental para aquélla y para la sociedad. Parece razonable admitir que ese proyecto de vida sufre más menoscabo cuando la frustración del deseo de descendencia es total (esterilidad primaria), y menor cuando sucede en parejas con hijos previos sanos (esterilidad secundaria).

- Edad

Uno de los más importantes factores limitantes para la reproducción humana es la existencia de folículos ováricos conteniendo ovocitos susceptibles de madurar (1, 2).

Resulta tan necesaria la función endocrina de estos folículos -la alternancia en la secreción de estradiol (fase folicular) y estradiol y progesterona (fase lutea) constituye la base de la ciclicidad en la mujer- como la liberación de ovocitos maduros para su fecundación.

El elemento más importante del sistema reproduc-

tor femenino es el gameto (óvulo u ovocito), célula contenida en el folículo ovárico que se hace fecundable al alcanzar la maduración.

Tanto la reproducción natural como la reproducción médicamente asistida dependen de la disponibilidad de ovocitos maduros ya que, sin ellos, no resulta posible que se formen embriones. Esta circunstancia se obvia en la reproducción asistida mediante la donación de ovocitos.

El nacimiento de un ser humano es, entre otras cosas, el resultado de un proceso de selección extraordinariamente complejo. Probablemente, por esta razón, circunscribiendo este proceso de selección a la mujer, el número de folículos ováricos sufre una constante disminución desde la vida fetal hasta la menopausia. El resultado es que menos del 1% de los folículos ováricos de los que está dotado el ovario de la niña al nacer alcanzará la maduración completa (3): aunque, en cada ciclo menstrual inicie su desarrollo un elevado número de folículos, sólo uno de ellos llega a madurar mientras que los restantes degeneran y mueren (4).

Por esta razón, con el paso del tiempo, la reserva ovárica de folículos va disminuyendo progresivamente hasta que se agota, instaurándose la menopausia (5).

Paralelamente a la disminución de los folículos disminuye la fertilidad potencial de la mujer y existen evidencias de que esta disminución se hace patente a partir de los 37 años (6,7). Esto no deja de ser razonable: la menopausia se produce en nuestro ambiente a los 48 ± 4 años; la consecuencia es que un número no despreciable de mujeres se halla en situación perimenopáusica a partir de los 37 años. Esto supone una importante merma de folículos y, por ende, una relevante disminución de la fertilidad.

La disminución de la fertilidad natural se ha evidenciado en comunidades como la de los Hutteritas, entre quienes no son utilizados métodos anticonceptivos: la fertilidad disminuye progresivamente a partir de los 37 años hasta que, entre las mujeres de 50 años, no se produce nacimiento alguno (8).

Independientemente de la disminución de la fertilidad, en las mujeres de edad superior a los 37 años se observan otros fenómenos relacionados con la reproducción: se produce un significativo aumento del riesgo de cromosomopatías (9) y aumenta, también de forma significativa la tasa de aborto (10). La prevalencia de cromosomopatías es 0,87% a los 35 años y 2,3% a los 40 años. La tasa de aborto entre las mujeres de edad superior a 40 años llega a ser del 50% en algunas series, sin incluir las interrupciones voluntarias por alteración congénita (11).

A la situación de esterilidad relacionada con la disminución de la reserva ovárica en mujeres preme-

nopáusicas se la conoce como "fallo ovárico oculto" (12) y han sido estandarizadas pruebas funcionales para su detección; utilizando una de estas pruebas de diagnóstico hormonal -el test de clomifeno- Scott y cols (13) cifraron en el 26% la prevalencia de este trastorno para mujeres de 40 años de edad.

La prevalencia de baja reserva ovárica es paralela a la edad, lo que hace de ésta un marcador de aquélla con elevada sensibilidad (81%) y baja especificidad. El diagnóstico de baja reserva ovárica puede establecerse también mediante la determinación del nivel circulante de FSH al inicio del ciclo menstrual (15); la sensibilidad de este parámetro es de 84% pero también su especificidad es baja (14).

Han sido desarrolladas otras pruebas diagnósticas (nivel de estradiol basal o tras estímulo, prueba de clomifeno, prueba de GnRH) pero todas ellas son difíciles y caras y muestran una importante variabilidad (16, 17).

Algunos autores (18) han concluido, como consecuencia de los metanálisis practicados, que ninguna prueba diagnóstica, considerada para masas de población, substituye con ventaja relevante a la simple consideración de la edad o del nivel circulante basal de FSH.

En resumen, puede afirmarse que la fertilidad natural presenta a los 40 años una clara disminución, a la vez que aumentan significativamente el riesgo de anomalías congénitas y la tasa de aborto.

Los resultados de las técnicas de reproducción asistida (inseminación artificial y fecundación in vitro) también se ven afectados por la edad, aun cuando los tratamientos empleados en mujeres en las que, por edad u otra razón, se sospecha una escasa reserva ovárica, sean más agresivos.

- La respuesta ovárica al estímulo con gonadotrofinas fue pobre en el 81% de las mujeres con escasa reserva ovárica en un grupo estudiado por Fanchin y cols (17).

- Navot y cols observaron tasas de gestación tras FIV del 5,5% en las mujeres con reserva ovárica disminuida y del 42,4% en mujeres con reserva ovárica normal (19).

- La tasa de cancelación del tratamiento por falta de respuesta a la estimulación con gonadotrofinas aumenta paralelamente a la edad, a pesar de utilizarse dosis de aquéllas significativamente mayores, si se comparan con las utilizadas en mujeres de menor edad (20).

Las tasas de cancelación observadas en el Hospital Universitario La Fe desde enero de 1994 hasta la fecha son las siguientes:

Tabla 1. Tasas de cancelación de ciclos de TRA en función de la edad

	<30 años	30-34 años	35-39 años	(40 años)
IIU (n= 1989)	12,4	10,5	11,8	17,9
FIV (n= 1299)	9,5	12,3	16,7	21,4
ICSI (n= 2177)	1,0	5,2	9,4	12,0

Hospital Universitario LA FE

Las diferencias observadas entre las tasas de cancelación en FIV e ICSI se deben a que los ciclos de ICSI han sido practicados con mayor frecuencia a parejas en las que la mujer tiene una capacidad reproductiva normal, siendo la esterilidad de causa masculina. También a que el inicio de la práctica de ICSI es reciente, de forma que influyen otros factores como el uso de gonadotrofinas recombinantes y el desarrollo de protocolos especiales de estimulación para mujeres con escasa reserva ovárica.

– La tasa de gestación por ciclo iniciado disminuye conforme aumenta la edad, siendo las observadas en el Hospital Universitario La Fe las siguientes:

Tabla 2. Tasa de gestación por ciclo iniciado en función de la edad

	IIU (n= 1989)	FIV (n= 1299)	ICSI (n= 2177)
<30 años	12,7	21,4	31,3
30-34 años	11,3	19,7	30
35-39 años	12	16,9	22
(40 años)	3,8	14,3	14,7

Hospital Universitario LA FE

– La tasa de aborto se sitúa entre el 35 y 50%, en dependencia de las series, para las gestaciones obtenidas mediante FIV o ICSI en mujeres de 40 o más años de edad.

Todo ello significa que, por cada 100 ciclos iniciados, la tasa de recién nacido vivo tras la aplicación de técnicas de reproducción asistida se sitúa en las horquillas siguientes: 1 a 2 nacidos tras IIU, 7 a 9 nacidos tras FIV y 8 a 10 nacidos tras ICSI.

Para estos nacidos, el riesgo de anomalía congénita mayor es del 5 a 7 por cien; entre éstas las cromosopatías representan el 2,83 por cien.

Para la aplicación de las TRA en centros sanitarios públicos se recomienda dar prioridad absoluta a las pacientes de menos de 40 años; para la aplicación de esta prioridad, en la práctica, deberá tenerse en cuenta el tiempo de la lista de espera. No obstante, en función de la experiencia de cada centro, podrá considerarse el tratamiento de mujeres de edad superior a 40 años siempre y cuando los marcadores de función

ovárica permitan suponer la existencia de una adecuada reserva ovárica.

3. Indicaciones establecidas y límites de eficacia terapéutica

3.1. Inseminación intrauterina (IIU)

La inseminación intrauterina con semen capacitado está indicada en las siguientes circunstancias:

- Ante el fracaso del tratamiento mediante inducción de la ovulación con gonadotrofinas o con citrato de clomifeno seguido de coitos programados o cualquier tipo de inseminación no intrauterina.

- En los casos de esterilidad (con al menos una trompa útil) cuando exista un componente de alteración seminal, siempre y cuando el valor del REM no se sitúe por debajo de 5 millones y la edad de la mujer no supere los 38 años. Se excluye de esta indicación los casos de endometriosis grado III y IV.

- En parejas serodiscordantes, en aquellas unidades o servicios que asuman el tratamiento de este tipo de pacientes, siempre que no concurren otras circunstancias que lo contraindiquen.

3.2. Fecundación in vitro convencional (FIV)

La fecundación in vitro clásica o convencional reconoce las siguientes indicaciones absolutas:

- Fracaso de tratamientos menos invasivos, como la inseminación intrauterina. En dependencia de la experiencia de los distintos equipos, se admite que, fracasados entre 4 y 6 tratamientos mediante IIU, es legítimo indicar una FIV, siempre y cuando existan evidencias de que la ovulación pudo producirse con la cronología adecuada (respecto a la inseminación) a juzgar por la evolución de los niveles circulantes de progesterona o el control ecográfico.

- Factor masculino severo. Existen evidencias según las cuales es necesaria la existencia de al menos 5 millones de espermatozoides móviles progresivos para que la producción de un embarazo tras IIU no sea absolutamente casual. En consecuencia, parece legítimo indicar una FIV cuando el valor del REM es inferior a 5 millones tras capacitación; no obstante, en dependencia de la experiencia de cada centro, se acepta que se indique una FIV con un valor de REM que lo haga aconsejable, si no supera los 10 millones. Entre ambos valores, la decisión queda a juicio del centro, en función de otros determinantes (morfología espermática, motilidad en fresco, HOS test, etc.).

- Factor tuboperitoneal determinante o coadyuvante de la esterilidad. Independientemente de la razón por la que las trompas hayan perdido su competencia (enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis,

etc.), el tratamiento electivo de la esterilidad puede ser una FIV siempre que la función tubárica haya quedado anulada, si se desestima el tratamiento quirúrgico como mejor opción. También será indicación de FIV el tratamiento de la esterilidad tubárica no resuelta mediante cirugía, una vez transcurrido un tiempo prudente. Este periodo puede estimarse entre 6 meses y un año, en dependencia de la edad de la paciente.

La indicación de FIV se hará siempre en las condiciones expuestas, independientemente de que el varón sea o no portador de enfermedades infecciosas víricas pero, en este supuesto, sólo en aquellos centros que asuman tales tratamientos y hayan sido expresamente autorizados.

En todo caso, cuando una alternativa a la FIV pueda ser una inseminación artificial con semen de donante, el consentimiento informado firmado debe señalar la renuncia de la pareja a este tipo de tratamiento.

3.3. Microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Desde la publicación de la primera gestación obtenida mediante este procedimiento (1), la ICSI se ha generalizado rápidamente en el ámbito de la reproducción asistida. Esta técnica proporciona altas tasas de fecundación y de gestación clínica en situaciones de semen altamente patológico, con afectación severa de la concentración, la motilidad o la morfología espermática (2-4). Posteriormente, al factor masculino severo como indicación primordial para la ICSI se han añadido otras bien establecidas, como el fallo previo de fecundación en FIV convencional, y un tercer grupo de indicaciones que permanecen en discusión, como la baja respuesta a la estimulación ovárica, la existencia de factor inmunológico, la edad avanzada de la paciente o la esterilidad de causa desconocida (5, 6).

Los buenos resultados obtenidos con la técnica han llevado a varios autores a proponer su aplicación sistemática para minimizar la incidencia del fallo de fecundación (6). En concreto, algunos de los trabajos destinados a analizar la utilidad de la ICSI sistemática en la esterilidad de origen desconocido han tenido carácter de estudio prospectivo y aleatorizado, y alta calidad metodológica (7, 8). En la posición contraria se han situado otros autores, partidarios de reservar la indicación de la ICSI a casos con semen de calidad severamente alterada y a la existencia de antecedentes de fallo de fecundación completo o severo (9, 10).

En una revisión sobre las indicaciones de la ICSI publicada en 1988, Hamberger (11) postula la existencia de indicaciones relativas y absolutas para la

ICSI. Dentro del primer grupo incluye la baja calidad seminal, la existencia de títulos elevados de anticuerpos antiespermatozoide y el antecedente de un ciclo previo de FIV con fecundación fallida; como indicaciones absolutas establece el antecedente de dos fallos previos de fecundación espontánea, la astenospermia absoluta y el uso de espermatozoides testiculares o epididimarios.

3.3.1. Indicación de la ICSI en el factor masculino severo

El recurso a la fecundación asistida mediante técnicas de microinyección en casos de astenospermia total o cuando deben emplearse gametos no procedentes de eyaculado está bien establecido (12). Sin embargo, permanece en discusión si los casos de astenospermia severa con recuperación límite de espermatozoides móviles deben tratarse mediante fecundación in vitro convencional con soluciones espermáticas de alta concentración o mediante ICSI. En estos casos, se han formulado opiniones favorables al tratamiento directo mediante ICSI (especialmente en caso de teratozoospermia asociada) (6, 13) o partidarias de aplicar la FIV con inseminación de altas concentraciones espermáticas (14). Otros estudios recomiendan en sus conclusiones actitudes intermedias, realizando ciclos de tratamiento combinado mediante la fecundación convencional de una parte de los ovocitos disponibles y la microinyección del resto (15). Este procedimiento permitiría obtener datos diagnósticos sobre la capacidad fecundante de los gametos, comparando las tasas de fecundación obtenidas por los dos procedimientos. Los resultados de los ensayos prospectivos destinados a comparar los resultados del tratamiento mediante ICSI y FIV convencional en pacientes con astenospermia severa evidencian una frecuencia de fallo de fecundación (tasa de fecundación inferior al 20 %) superior al 50 %, e insisten en la necesidad de la selección estricta de los casos para FIV convencional en caso de recuperaciones de espermatozoides móviles muy bajas. Este mismo estudio sugiere el límite de 106 espermatozoides con movilidad progresiva para permitir el intento de fecundación espontánea en oligoastenospermias severas. Estudios posteriores han reducido este límite terapéutico a 500.000 espermatozoides móviles progresivos totales, y han observado una frecuencia de inmovilidad espermática a las 24 horas de la inseminación significativamente superior en los casos con antecedente previo de fallo de fecundación (17). Este mismo estudio revela que la existencia de una motilidad tipo A de la clasificación de la OMS (18) críticamente reducida (menor del 5 %) se correlaciona con una tasa de fallo de fecundación significativamente supe-

rior, que puede ser revertida mediante la aplicación de ICSI.

La influencia de la morfología espermática sobre la tasa de fecundación en FIV convencional ha sido también analizada (19-25). Un estudio de Benoff ha postulado la necesidad de disponer de al menos 25.000 espermatozoides móviles con morfología ce-fálica y acrosómica normal por ovocito sustentar la indicación de FIV convencional (26).

3.3.2. Indicación de la ICSI en fallo previo de fe-cundación

Los casos de esterilidad con antecedente de fallo de fecundación (tasa de fecundación inferior al 20 %) son tributarios de tratamiento electivo mediante ICSI. Diversos estudios ponen de manifiesto que la probabilidad de fallo de fecundación iterativo cuando se somete a estas pacientes a un segundo ciclo de FIV convencional es elevada (27, 28).

Algunos autores han sugerido la posibilidad de seleccionar ciertos casos de fallo de fecundación para un segundo intento de FIV convencional, aplicando criterios para identificar a aquellas parejas con menor riesgo de recurrencia (29-31). Basándose en este análisis, proponen que la indicación de ICSI sea absoluta ante un segundo ciclo de FIV fallida o tras el primer fallo de fecundación, siempre que se detecten factores desfavorables como baja calidad seminal y ovocitaria, o esterilidad de causa desconocida. Por el contrario, otros grupos preconizan el uso sistemático de la ICSI, al que consideran un instrumento eficaz para reducir al mínimo la tasa final de ciclo sin transferencia y aumentar el porcentaje de transferencia de embriones de buena calidad (32-34).

3.3.3. Indicaciones en discusión

La baja respuesta a la estimulación ovárica y, en consecuencia, la escasez de ovocitos aptos para la fecundación ha sido propuesta como indicación para la ICSI, con el ánimo de mejorar la tasa de fecundación y el número de embriones disponibles (35, 36). No obstante, estudios diseñados con el fin de analizar la eficacia de esta actitud han demostrado que la utilización de ICSI no mejora las tasas de gestación cuando se indica de forma sistemática en casos de escasez de ovocitos fecundables, a pesar de que sí se incrementa la tasa de transferencia por ciclo iniciado (37, 38). Estos resultados expresan probablemente la existencia de defectos intrínsecos del ovocito, que afectan tanto a su fecundabilidad como a la capacidad de desarrollo posterior del cigoto resultante.

Otra indicación relativa que se viene señalando desde hace unos años es el diagnóstico de esterilidad sin causa aparente, que se ha asociado a un mayor

riesgo de fallo de fecundación en FIV convencional reversible mediante ICSI (5, 8, 39, 40).

La edad avanzada de la mujer se ha relacionado con las tasas de fecundación en FIV según una razón inversa, y la ICSI ha sido propuesta para incrementarlas (41). Sin embargo, diferentes autores sostienen que la edad avanzada de la mujer tiene un impacto negativo en las tasas de fecundación obtenidas por FIV e ICSI, y que no se logran beneficios adicionales en términos de incremento de tasa de gestación cuando se usa la microinyección espermática para contrarrestar el efecto negativo de la edad femenina avanzada (42-44).

Finalmente, se ha sugerido que la ICSI podría mejorar los resultados de la FIV convencional en presencia de factor inmunológico severo, en presencia de altas concentraciones de anticuerpos antiespermatozoide con efecto inmovilizante (45, 46).

En resumen, este grupo de trabajo recomienda la práctica de ICSI en los siguientes casos:

- Factor masculino severo: REM menor de 3 millones y FIV con espermatozoides de origen testicular o epididimario.

- Fallo previo de fecundación en FIV.

Otras indicaciones, como esterilidad idiopática, esterilidad con componente inmunológico, baja respuesta, edad avanzada de la mujer, etc, no se consideran indicaciones absolutas de ICSI y el empleo de esta técnica en estos casos se deja al criterio de cada centro, en función de su experiencia.

4. Límite de ciclos de tratamiento ofertados

Siendo las tasas de gestación por ciclo relativamente bajas, las parejas a menudo recurren a practicarse repetidos ciclos de tratamiento para conseguir un hijo, pero ésta repetición les puede ocasionar problemas emocionales, físicos y financieros importantes. En particular, en el marco de la sanidad pública, el costo debe ser considerado desde el punto de vista de las prioridades, para determinar el número de ciclos de tratamiento que serán ofertados en el caso de que la gestación no se produzca.

La Sociedad Española de Fertilidad ha publicado los datos del registro FIV-ICSI correspondiente al año 1998, con un 27,9% de tasa de gestación por transferencia embrionaria (TG/TE) y de 13,8%, para la tasa de gestación por transferencia de embriones congelados (1). La European Society of Human Reproduction and Embryology ha comunicado los resultados de 203.893 ciclos de reproducción asistida en el año 1997, el mayor estudio publicado hasta la fecha, con una tasa de gestación por transferencia del 26,1% y del 26,4%, para FIV e ICSI respectivamente, y del 15,2% para la transferencia de embriones congelados; las tasas de parto por transferencia (TP/TE) en ciclos FIV e ICSI fueron del 20,9% y del

21,5%, respectivamente (2). Hay centros que publican resultados mejores, con tasas de gestación por transferencia (TG/TE) que oscilan entre un 33-44% (3) y TG/ciclo entre un 26,8-29,8% (4) según el origen seminal.

Los grupos de reproducción han realizado múltiples estudios (Tabla 3) con el fin de valorar la eficacia de las técnicas de reproducción asistida (TRA) tras sucesivos episodios, y así poder tener datos para orientar a los pacientes sobre las posibilidades de éxito tras un número determinado de tratamientos. La tasa de gestación (TG), la tasa de parto (TP) por ciclo, el cálculo de la tasa acumulada de gestación (TAG) y la tasa acumulada de parto (TAP) en repetidos ciclos, mediante el método estadístico de tablas de vida han sido los parámetros más ampliamente utilizados.

Aunque la utilización de la tasa acumulada es considerada actualmente como el método estadístico más idóneo para calcular la tasa de eventos en función del tiempo, en el caso concreto de las técnicas de reproducción asistida (TRA) tiene una serie de limitaciones que pueden sesgar los resultados. Así, por ejemplo, no valora datos como los motivos por los que se abandona el tratamiento, los cambios de medicación o técnica en distintos ciclos, el aumento del número de embriones transferidos en los sucesivos ciclos, o la heterogeneidad de las pacientes. Como consecuencia, tiende a sobreestimar los resultados (5, 6, 7, 10).

Bajo esta perspectiva, es preciso plantearse una pregunta: ¿se incrementa de forma constante la probabilidad de éxito conforme aumentamos los ciclos de tratamiento?; o por el contrario, ¿después de un determinado número de ciclos se reduce considerablemente esta posibilidad?. En consecuencia, intentaremos revisar si hay evidencia científica para aconsejar a la pareja un número determinado de ciclos.

Para poder responder a estas preguntas establecemos inicialmente los distintos grados de evidencia.

El mejor nivel de evidencia nos lo proporcionaría un estudio prospectivo, donde distribuimos aleatoriamente a las pacientes para recibir distinto número de ciclos de tratamiento. Pero no hemos encontrado ningún estudio publicado que cumpla estos requisitos.

El análisis de la probabilidad de éxito por cada ciclo sucesivo de tratamiento puede proporcionar un adecuado nivel de evidencia. Así, si esta probabilidad es constante, no existiría razón médica para limitar el número de ciclos; pero si la probabilidad de éxito disminuye en cada ciclo, sí podríamos considerar esta limitación. Sin embargo, la respuesta a esta pregunta es contradictoria puesto que, aproximadamente, la mitad de los estudios publican una disminución de la tasa de éxito, mientras que la otra mitad encuentran que la tasa de éxito es similar o constante en cada ciclo. Los resultados de cada estudio pueden encontrarse en la tabla 3.

El tercer nivel de evidencia lo obtendríamos de la

comparación de los resultados de tasa acumulada de embarazo de cada uno de los estudios con distinto número de ciclos. Pero esos resultados no pueden compararse fácilmente por diversas razones (5, 7, 8, 9, 10):

* Se utilizan diferentes definiciones de éxito: test de gestación positivo, gestación clínica, gestación con latido cardiaco presente, gestación >12 semanas, gestación > 14 semanas, parto de recién nacido viable (25-26 semanas).

* El denominador es variable entre los diferentes estudios: por paciente, por ciclo iniciado, por punción folicular, por transferencia embrionaria.

* Utilizar distintas técnicas: FIV, GIFT, FIV-GIFT, FIV-ICSI, ICSI.

* No están estandarizadas las características de los pacientes, lo que puede conducir a selección de pacientes con mejor pronóstico, o a eliminar a las pacientes con mal pronóstico tras los primeros ciclos.

* La limitación del número de ciclos: algunos grupos practican un máximo de 3, mientras que otros llegan a realizar hasta 10.

Los resultados de 25 trabajos publicados y las características más relevantes se describen en la tabla 3. Las medias de las tasas acumuladas de gestación (y sus rangos) tras 3, 4, 5 y 6 ciclos de tratamiento se sitúa en el 41,9% (14-70), 62% (46-78), 57,5% (42,4-69,9) y 62,2% (42,3-88), respectivamente. Las medias de las tasas acumuladas de parto (y sus rangos) tras 3, 4, 5 y 6 ciclos de tratamiento son 31,1% (12-55), 50,3% (32-76), 68,6% y 51,1% (42,2-60), respectivamente.

Algunos estudios aconsejan practicar hasta 3 ciclos de tratamiento, puesto que la tasa de gestación (TG) y la tasa de parto (TP) en cada ciclo disminuyen o se mantienen constantes en estos primeros ciclos, y la tasa acumulada de gestación (TAG) y la tasa acumulada de parto (TAP) aumentan significativamente, pero después del tercer ciclo el aumento real se mantenía en meseta o con diferencias mínimas que no eran significativas (7, 8, 11, 12, 13, 14). Algunos autores han estudiado la tasa de gestación resultante de los tres primeros ciclos y de los ciclos posteriores, considerando el pronóstico de la paciente (desfavorable, intermedio y favorable), (7, 10).

Otros grupos en cambio recomiendan persistir en la repetición de tratamientos (la mayoría hasta 6 ciclos), al describir TG y TP por ciclo que se mantienen constantes y TAG y TAP que aumentan significativamente alcanzado la meseta a partir de los 4-6 ciclos de tratamiento (5, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19).

Una valoración de los resultados de repetir ciclos de TRA no estaría completa sin incluir un pequeño comentario sobre sus riesgos.

La esterilidad y la ovulación no interrumpida han

Tabla 3
Evaluación de los resultados de las tasas de gestación en función del número de ciclos

Año	Autor	TRA	Nº pacientes	N Ciclos	DG	Evento	TG	TAG (3) %	TAG (>3) %	TAP %
1986	Guzick DS (15)	FIV	575	1057	clínica	punción	constante	37,2	59,6 (6)	—
1991	Tomazevic T (33)	FIV	498	885	RN	ciclo	constante	—	—	40 (>4)
1991	Haan G (8)	FIV	1158	3092	>10 s	ciclo	disminuye (3)	29,5	42,3 (6)	—
1991	Hershang A (34)	FIV	571	1257	> 25-26 s	ciclo	disminuye (1)	—	—	—
1992	Hull MGR (16)	FIV / GIFT	804	1094	clínica	paciente	constante	—	78 (4)	—
1992	Tan LS (35)	FIV	2735	5055	clínica / RN	ciclo	disminuye (1)	36,9	57,7 (6)	42,2 (6)
1994	Bouckaert A (9)	FIV	591	1242	test +	punción	constante	43	65 (6)	—
1994	Check H (36)	FIV	498	784	clínica / RN	punción	—	33 a 14	—	30 a 12
1994	Tan SL * (37)	FIV	331	554	clínica / RN	ciclo	disminuye (1)	53,5	69,9 (5)	68,6 (5)
1995	Alsalili M (17)	FIV	2391	5209	clínica	ciclo	constante	37,2	56,6 (6)	—
1995	Benadiva CA (38)	FIV	771	1048	RN	TE	—	—	—	76 (4)
1995	Bergh C (18)	FIV	398	826	>22 s	TE	disminuye (4)	—	—	52,2 (4)
1996	Dor J (5)	FIV	951	2252	LC+	ciclo	constante	30,5	56,1 (6)	—
1996	Templeton A (39)	FIV	26389	36961	RN	ciclo/TE	disminuye (1)	—	—	—
1997	Hultling C (11)	FIV / ICSI	25	52	clínica	ciclo	—	53	56 (5)	—
1997	Land JA ** (7)	TRA	202	379	clínica	ciclo	constante	32,7 D 39,0 I 44,5 F	—	—
1997	Rombauts L (40)	GIFT	1628	2941	clínica / RN	ciclo	—	49,6	64,1 (5)	52 (5)
1998	Croucher CA (41)	FIV	5073	9316	clínica	ciclo	disminuye (4)	54	72 (6)	—
1998	Roest J (12)	FIV	1211	2115	clínica	punción	disminuye (1)	54,9	—	—
1999	De Vries MJ (19)	FIV / ICSI	1169	1843	test + / >14 s	ciclo	disminuye (4)	70/6	88 (6)	—
1999	Engmann L (13)	FIV / ICSI	232	536	clínica / RN	ciclo	disminuye (1)	54,2	—	48,2 (3)
1999	Osmanagaoglu (14)	ICSI	498	963	RN	punción	disminuye (3)	—	—	55 (3) 60 (6)
1999	Stalf T (42)	ICSI	749	1258	>22 s	paciente	disminuye (3)	—	—	—
2000	Stolwijk AM ** (10)	FIV / ICSI	1315	2984	>12 s	ciclo	constante	39,5 D 45,5 I 46,7 F	42,4 (5)	— 54,5 (5) 64,7 (5)
2001	Nargund G (45)	FIV	52	181	test + / RN	ciclo	—	—	46 (4)	32 (4)

Evento: evento empleado para calcular el resultado; TG: evolución de la tasa de gestación y ciclo en el que se modifica; TAG (3): tasa acumulada de gestación al tercer ciclo; TAG (>3): tasa acumulada de gestación en más de tres ciclos y número de ciclos; TAP: tasa acumulada de parto. *Esterilidad secundaria tras una gestación previa FIV. **D: pronóstico desfavorable, I: pronóstico intermedio, F: pronóstico favorable.

sido descritas como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario (20, 21). Como resultado de dicha asociación, se ha mantenido la hipótesis de que los tratamientos empleados para la inducción y estimulación de la ovulación como terapéutica de la esterilidad (desarrollo folicular múltiple/ hiperestimulación ovárica controlada) podrían jugar un papel en el origen de algunos tipos de cáncer de ovario. Los resultados de diversos estudios sugieren una posible relación entre “los fármacos de la fertilidad”, la dura-

ción de los tratamientos y un aumento del riesgo de cáncer de ovario (22, 23, 24, 25, 26).

Sin embargo esta relación causal no ha sido demostrada de forma global y concluyente, admitiéndose que el aumento del riesgo puede estar relacionado con las drogas utilizadas o con una mayor susceptibilidad genética de las mujeres estériles, en particular de aquellas que presentan esterilidad refractaria a los tratamientos y esterilidad de origen desconocido (27, 28, 29, 30).

En conclusión, pensamos que hay razones científicas, aunque de limitada consistencia, para restringir el número de ciclos de tratamiento. Esta recomendación está basada en los resultados descritos, admitiéndose que al realizar tres ciclos obtenemos tasas de gestación satisfactorias, e incluso sin diferencias significativas en algunos casos, con respecto a la práctica de un mayor número de ciclos. Además, a raíz de la controversia surgida entre los inductores/estimuladores de la ovulación y el cáncer de ovario, parece lógica y prudente esta limitación, para minimizar el riesgo de exposición a tratamientos potencialmente carcinogénicos, especialmente teniendo en cuenta que en la mayoría de casos el embarazo se consigue en los primeros ciclos realizados (31, 32). Un número de ciclos mayor que el recomendado debería plantearse sólo en el marco de estudios adecuadamente diseñados con el fin de proporcionar mayor evidencia en este problema.

Se recomienda que la limitación del número de ciclos se traduzca, en términos de prestaciones en los centros hospitalarios públicos en:

- Un límite de dos ciclos que no lleguen a la punción por falta de respuesta ovárica.
- Un máximo de dos ciclos de ICSI sin transferencia.
- Un máximo de tres ciclos de FIV convencional o ICSI con transferencia embrionaria.

Estos límites podrán ser superados a criterio del clínico si se justifica la posibilidad razonable de un resultado favorable mediante un cambio de técnica, como eclosión asistida, cultivo prolongado, biopsia embrionaria, etc.

5. CONTRAINDICACIONES

5.1. Enfermedades no infecciosas

La reproducción asistida debe entenderse como una forma más de tratamiento de la esterilidad, considerando ésta, de acuerdo con las definiciones de la O.M.S. o la de Bumedian, como una enfermedad o, cuando menos, como una situación de carencia que conlleva la pérdida del bienestar psíquico.

En realidad, no existe diferencia alguna entre tratar una esterilidad por obstrucción tubárica bilateral mediante FIV o mediante microcirugía tubárica, para la que no existe más regulación que la *lex artis*.

Sin embargo, según el artículo 2º, apartado 1.b, la Ley de Reproducción Asistida (1) establece que las técnicas de reproducción asistida serán aplicadas a mujeres "...en buen estado de salud psicofísica" y el punto 1.a del mismo artículo 2º señala "... y no supongan riesgo grave para la salud de la mujer o de la

posible descendencia". Resulta evidente que el espíritu de la Ley pretende, con insistencia, evitar tanto que de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida pueda derivarse daño alguno a la mujer tratada o a su descendencia como que este tipo de tratamiento pueda, en sí mismo, producir un daño.

Si el espíritu de la Ley es patente y plausible, la aplicación de su contenido plantea algunas dificultades, puesto que gran número de mujeres tributarias de este tipo de tratamiento no serían susceptibles de recibirlo por presentar algún tipo de problema de salud que, desde el punto de vista clínico, en nada contraindica el tratamiento. Llevando las cosas a su extremo, sería incluso discutible si, por el mero hecho de padecer esterilidad, cualquier mujer no pierde su condición de buena salud psicofísica.

Partiendo de la base de que no existe gestación que, en sí misma, esté exenta de riesgo y no todo producto de la concepción va a ser sano necesariamente, la importancia de la labor del especialista en reproducción asistida es analizar las características de la pareja con el fin de evaluar los posibles riesgos, con los criterios del Riesgo Empírico de aparición de Alteraciones (REA) (2):

1. Riesgo de que aparezca una alteración en la formación o en el desarrollo fetal.
2. Riesgo de que aparezca una alteración en el desarrollo o tolerancia a la gestación.
3. Riesgo de que aparezca una alteración en la instauración o desarrollo del parto.
4. Riesgo de que una enfermedad de la madre o del padre repercuta en la gestación o en el desarrollo o salud fetal.
5. Riesgo de que la gestación repercuta en la salud de la embarazada o en una de las enfermedades de la que es portadora.

Como resultado de la evaluación de la pareja, y de la mujer en particular puesto que será la receptora del tratamiento y del posible embarazo, deben ser detectadas aquellas situaciones, relacionadas o no con la esterilidad y su causa, que constituyen una enfermedad y que podrían suponer una contraindicación o un estado de riesgo no asumible para la realización del tratamiento o para el desarrollo del posible embarazo.

Las situaciones que deben ser consideradas son, al menos, las descritas por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (3) y la Sociedad de Española de Perinatología (4). Se pueden resumir en historia actual de:

- Asma.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedades inflamatorias intestinales (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

- Enfermedades maniáco-depresivas.
- Enfermedades autoinmunes.
- Enfermedades cardíacas.
- Enfermedades renales.
- Enfermedades tiroideas.
- Epilepsia.
- Fenilcetonuria.
- Hipertensión arterial.
- Infecciones crónicas: VHB, VHC, VIH, TBC, Sífilis

En todo caso, siempre que, junto a la esterilidad exista una situación patológica susceptible de afectar a la salud de la madre o del feto, se solicitará asesoramiento por escrito al especialista correspondiente con el fin de determinar la posibilidad de aplicar el tratamiento y el momento más adecuado para el mismo, en función de los posibles riesgos para la madre o el feto o el recién nacido. Así mismo, se solicitarán indicaciones sobre los cambios en la dieta o en los tratamientos y los controles que deban ser establecidos. En función de esta valoración, se determinará la viabilidad de realizar el tratamiento y promover el embarazo sin que ello suponga "un grave riesgo para la madre o la futura descendencia". Todas estas circunstancias deberán ser comentadas con la pareja y figurar por escrito en el consentimiento informado o en un anexo al mismo.

En resumen, se recomienda no aplicar tratamientos de reproducción asistida en los casos en que cualquier entidad morbosa preexistente pueda suponer un riesgo grave para la madre o para el nacido y en todo caso, contar con el informe favorable del especialista y haber recibido el consentimiento escrito, una vez debidamente informada la pareja.

5.2. Enfermedades infecciosas

El número de parejas que padecen esterilidad en las que uno o los dos miembros son portadores de una enfermedad vírica transmisible es creciente durante los últimos años. Estas parejas tienen necesariamente que recurrir a algún tipo de tratamiento de su esterilidad, y con frecuencia a técnicas de reproducción asistida.

También existen parejas no afectas de esterilidad en las que uno o ambos miembros tienen la condición de portador crónico de estas infecciones. Estas parejas podrían reproducirse de forma autónoma, pero suelen evitarlo para reducir el riesgo de transmisión horizontal y vertical de la enfermedad. Con frecuencia, pretenden recurrir a la reproducción asistida para soslayar dicho riesgo.

En el caso de que la afecta sea la mujer, el tratamiento mediante una técnica de reproducción asistida conllevaría riesgos potenciales de transmisión hori-

zontal (al personal sanitario o a otros pacientes, sus gametos o sus embriones) y vertical (al feto). Si el afectado es el varón, los riesgos potenciales son la transmisión horizontal (contagio a la mujer o contaminación cruzada durante el proceso de tratamiento) y vertical (al feto) en el caso de contagiarse la mujer.

En estos supuestos, la aplicación de técnicas de reproducción asistida a pacientes portadores de agentes infecciosos transmisibles constituye un verdadero conflicto en el que se contraponen los deseos de descendencia y el derecho al tratamiento de la discapacidad reproductiva por un lado, y los riesgos de transmisión horizontal y vertical de las infecciones por otro.

Por otra parte, se ha evidenciado que las técnicas de reproducción asistida pueden minimizar el riesgo de contagio, por lo que puede considerarse incongruente no aplicar estos tratamientos a parejas no estériles, obligándoles a reproducirse de forma autónoma, e incrementando consiguientemente el riesgo. En otras palabras, el nacimiento de un descendiente afecto de una pareja serodiscordante no estéril a la que se le ha negado la reproducción asistida como forma de protección puede considerarse un fracaso de las estrategias de prevención, y entraña consecuencias socio-sanitarias muy desfavorables.

En este contexto, se considera que los agentes más relevantes son los virus de la hepatitis B (VHB), de la hepatitis C (VHC) y de la inmunodeficiencia humana (VIH), en función de su prevalencia en la población estéril, de su tasa de transmisión y de las consecuencias clínicas derivadas de la infección. La transmisión de las tres infecciones puede tener lugar por vía parenteral, sexual y vertical.

Desde hace años, se viene produciendo un incremento del número de pacientes infectados por estos virus que solicitan ser sometidos a TRA, lo que ha motivado inquietud sobre los riesgos de transmisión de la infección por mecanismos tanto verticales como horizontales. En relación con esta última vía, preocupa especialmente el riesgo de contaminación viral de los laboratorios de fecundación in vitro, así como de terceras personas (profesionales y pacientes no infectados) y de gametos y embriones de parejas no infectadas.

Las recomendaciones en vigor de los Comités para el Control de Enfermedades del Instituto Nacional de la Salud de EEUU sobre el manejo de muestras seminales con destino a la donación o la criopreservación establecen la necesidad de excluir de dichos procedimientos a los portadores de marcadores virales de infección activa aguda o crónica (1).

La regulación francesa de 1999 sobre buenas prácticas clínicas y biológicas en reproducción asistida

prohibió la aplicación de tratamiento a parejas con un miembro infectado por VIH o VHC fuera del ámbito de los ensayos clínicos sometidos a control externo (2). En una norma posterior de reciente promulgación, las autoridades sanitarias francesas derogan la prohibición absoluta y regulan estrictamente el tratamiento de parejas infectadas o serodiscordantes para VIH, o de portadores de VHB o VHC (3). Este decreto obliga a la creación de los denominados "circuitos de riesgo viral" en las instalaciones de los centros de reproducción asistida, que constituyen ámbitos diferenciados y dotados de medios instrumentales de seguridad y diferentes de los empleados para el tratamiento de los pacientes sin riesgo. Además, establece la composición y el funcionamiento de los equipos humanos interdisciplinarios encargados de aplicar el tratamiento.

La Ley española de Reproducción Asistida tipifica como infracción grave la utilización para TRA de gametos y embriones sin las debidas garantías biológicas, sin referirse específicamente al riesgo infeccioso (4). La normativa que regula el proceso de selección de los donantes de gametos especifica la necesidad de someter a los candidatos a estudios serológicos y establece como criterio de exclusión cualquier condición determinada por el estudio previo que suponga riesgo biológico o genético (5).

5.2.1. *Virus de la hepatitis C*

El contagio sexual se ha considerado poco relevante epidemiológicamente, ya que el riesgo de adquisición de la infección por esta vía parece situarse en torno al 5 % (6). No obstante, resulta difícil establecer la importancia de esta vía de transmisión de manera fiable (6, 7).

El riesgo de transmisión vertical del VHC descrito en la literatura varía ampliamente en función del tipo de población estudiada y de las pruebas diagnósticas aplicadas; oscila entre el 0 y el 18 %, y, según algunas series, se eleva al 6-36 % en pacientes seropositivas frente a VIH (8, 9), aunque esto último se discute.

En general se admite que la negatividad de RNA viral en plasma materno excluye la posibilidad de transmisión aun en presencia de anticuerpos anti VHC; por el contrario, el riesgo de transmisión aumenta significativamente a partir de una carga viral igual o superior a 10^6 copias/ml (10).

La posibilidad de propiciar la transmisión horizontal de la infección a través de los procedimientos desarrollados en los laboratorios de reproducción asistida continúa generando controversias (11) pero, de cualquier manera, deben ser tomadas las medidas necesarias para evitar esta eventualidad.

Se ha establecido la presencia de virus en el se-

men de hombres infectados. Así, Liou analizó un grupo de pacientes, detectando el virus en el 24 % de los mismos (12). En un intento de establecer la importancia clínica del aislamiento seminal del VHC, el grupo de Bourn Hall estudió la presencia de VHC en muestras seminales destinadas a donación para inseminación artificial y el resultado de la inseminación, concluyendo que el virus no resultaba detectable tras el fraccionamiento seminal mediante centrifugación en gradientes de Percoll, y que ninguna de las receptoras desarrolló anticuerpos frente al VHC (13).

Los métodos de procesamiento seminal terapéutico habitualmente aplicados en los laboratorios de reproducción asistida -y en especial la centrifugación en gradientes discontinuos de densidad- producen un aclaramiento de la carga viral presente en el semen. Estos procedimientos tienen como resultado la selección de los espermatozoides móviles, la eliminación de leucocitos, células espermáticas inmaduras y espermatozoides inmóviles, y, finalmente, la dilución y lavado de los espermatozoides móviles recuperados en medio de cultivo. Todas estas manipulaciones seminales pueden facilitar la depuración viral (14-16).

Este hallazgo ha fundamentado conductas clínicas similares a las propuestas para el tratamiento de parejas serodiscordantes frente a VIH (17, 18), basadas en la división alcuota de la suspensión espermática obtenida tras la capacitación seminal, para destinar una fracción al examen con PCR y el resto a la congelación. La comprobación de la ausencia de RNA viral permitiría el uso de la reserva seminal congelada con fines terapéuticos (19).

5.2.2. *Virus de la hepatitis B*

La infección por VHB constituye uno de los principales problemas de salud pública mundial, a causa de la gran diseminación del virus, las altas tasas de prevalencia de la infección aguda y crónica en los países en desarrollo, la elevada tasa de ataque de la infección adquirida por vía perinatal y las consecuencias de la evolución de la enfermedad crónica, que incluyen alto riesgo de hepatopatía crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Las vías de contagio más importantes son la transmisión parenteral (asociada a conductas de riesgo o riesgos laborales), el contagio sexual y la vía perinatal.

La transmisión de la infección a través del tratamiento con TRA está causada por la presencia del virus en semen y en fluidos biológicos, y ha sido demostrada en el curso de tratamientos de inseminación artificial y FIV con semen contaminado. La tasa de excreción viral en semen y fluidos biológicos suele ser menor que la tasa plasmática, así como la carga

viral detectable. Sin embargo, se puede considerar alta en todos los pacientes portadores de infección crónica por VHB. Por otra parte, es destacable la alta tasa de transmisión del virus, derivada de su gran infectividad, y en consecuencia el alto riesgo de contagio por inoculación parenteral o contacto transmucoso.

Existe evidencia de transmisión de la infección durante la aplicación de técnicas de FIV y criopreservación de gametos y embriones, cuyo riesgo se vincula al procesamiento seminal y de otros materiales biológicos (20-22).

Las medidas eficaces para la prevención de la transmisión del VHB deben incluir medidas de prevención primaria y secundaria, así como procedimientos de seguridad para la ejecución de TRA. Dentro de las primeras se incluyen la vacunación universal de la población infantil y adolescente (que reducirá la importancia epidemiológica futura del problema) y la vacunación de los compañeros sexuales sanos de los pacientes infectados. Los segundos implican la aplicación de protocolos de seguridad biológica en el laboratorio de reproducción, que ha de estar dotado de equipos para el procesamiento seminal independientes y de sistemas de criopreservación que garanticen la estanqueidad de los recipientes y su exclusividad de uso para muestras con riesgo microbiológico (3).

5.2.3. *Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH)*

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se han convertido en un problema de salud que ha adquirido la condición de fenómeno social durante los últimos 25 años, y constituye un problema de primer orden en cualquier ámbito de la medicina clínica. La población femenina ha experimentado un firme incremento de la prevalencia de la infección, y desde 1994 la transmisión heterosexual relevó a la parenteral como principal vía de adquisición de la enfermedad en EEUU.

Hace años se desaconsejaba la gestación a mujeres afectas de VIH e incluso se recomendaba el aborto. En años recientes, la evidencia de que el tratamiento antirretroviral disminuye sustancialmente la probabilidad de transmisión vertical ha modificado la actitud hacia estas pacientes, que ahora se centra en la identificación precoz del estado infectivo para la correcta aplicación de la terapia, aunque sin omitir información a la paciente sobre la persistencia de un riesgo muy bajo de infección perinatal adquirida por vía vertical.

El conocimiento de la dinámica de la replicación

viral y de la gran mutabilidad de VIH ha permitido el diseño de nuevas drogas y pautas de tratamiento más eficaces. Los principios actuales del tratamiento antirretroviral se basan en la combinación de agentes de diferentes clases con el fin de suprimir al máximo la replicación viral, prevenir o reducir la aparición de variedades resistentes del virus y mejorar la respuesta inmune cualitativa y cuantitativamente (23).

Diversos estudios han confirmado la efectividad del tratamiento con AZT en pacientes gestantes afectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, en las que se obtuvieron tasas de transmisión vertical bajo tratamiento del 3-5 % (24). Como resultado de estas publicaciones, la profilaxis prenatal e intraparto con AZT se generalizó en los países desarrollados, y recientes datos revelan que su uso ha permitido reducir la cifra de niños infectados en un 80 % entre 1992 y 1997 (25). Algunas publicaciones posteriores evidencian que otras pautas de tratamiento de menor duración son igualmente eficaces en la reducción de la transmisión vertical del VIH (26-29).

La carga viral se correlaciona claramente con el riesgo de transmisión, tanto en mujeres sometidas a profilaxis como no tratadas (30-32). La transmisión se considera excepcional cuando la carga viral materna es muy baja o indetectable (33), lo que fundamenta el uso de los agentes antirretrovirales. No obstante, no existe ninguna cantidad crítica de RNA viral en plasma o secreciones maternas por debajo de la cual pueda ser excluida la transmisión.

- Actitud ante parejas serodiscordantes

En caso de las parejas serodiscordantes con la mujer infectada, debe recomendarse el uso de la técnica de reproducción asistida que proceda, según el estado funcional reproductivo que determine el proceso diagnóstico habitual.

Resulta más problemático el tratamiento de parejas constituidas por mujeres seronegativas y hombres infectados. En el caso de la hepatitis B, ya se ha señalado que la conducta procedente es la vacunación de la mujer sana compañera de un varón infectado; la reproducción se postpondrá hasta la constatación de adquisición de inmunidad, y será natural o médicamente asistida en función de que exista o no una situación de esterilidad. En los casos de hepatitis C y HIV es necesario informar de que no existen procedimientos para evitar la transmisión de la infección con eficacia garantizada, con la excepción de la inseminación con semen de donante. No obstante, sí se dispone de técnicas que pueden reducir el riesgo a niveles muy bajos:

- La reducción de la carga viral mediante tratamiento antiviral hasta niveles indetectables debería re-

ducir el riesgo de transmisión sexual, que se ha relacionado con la intensidad de la viremia (34). No obstante, es posible detectar el virus en el tracto genital de pacientes con niveles indetectables de viremia (35).

- Las técnicas de lavado y fraccionamiento seminal destinadas a reducir la cantidad de virus presente en semen fueron empleadas por Semprini (36) en una serie extensa de pacientes en los que se aplicó este procedimiento para el tratamiento de 350 parejas serodiscordantes a lo largo de más de 1000 ciclos de inseminación artificial, con el resultado de 200 gestaciones y sin ningún caso de seroconversión de la mujer ni de infección vertical. Este autor propugna el fraccionamiento seminal mediante técnicas de centrifugación en gradientes de densidad, la congelación de la suspensión espermática resultante y el uso del plasma seminal para la detección del VIH mediante reacción en cadena de la polimerasa; la negatividad de esta prueba se considera necesaria para el uso de los gametos previamente criopreservados con fines terapéuticos. Estudios posteriores realizados en España han obtenido resultados similares (17,18). Otros autores han determinado que estas técnicas son eficaces en la reducción del RNA extracelular y del DNA proviral por debajo de los límites de detección, pero no en todos los casos (37, 38). Por este motivo, la aplicación sistemática de PCR antes del uso terapéutico de los gametos de estos pacientes resulta obligada.

- Por otra parte, no está bien establecida la probabilidad de que el virus pueda servirse de las células germinales como vehículo y ser transmitido por un espermatozoide que lo contenga(39,40). Amparándose en la mínima probabilidad de transmitir el virus a través de un solo espermatozoide, Loutradis ha propuesto recientemente la indicación de ICSI en los casos de serodiscordancia frente a VIH (41).

• Consideraciones finales

Una de las razones clásicamente aducidas para justificar la negativa a aplicar TRA a pacientes con infección por VHB, VHC o VIH es la posibilidad de transmisión vertical. Como se ha argumentado, en el caso de la infección por VIH la probabilidad puede ser reducida actualmente a un 2 % combinando el tratamiento antirretroviral con el uso de la cesárea electiva.

Por otra parte, los cambios en la esperanza y calidad de vida de los pacientes afectados de VIH, determinados por el uso de la terapia antirretroviral de alta intensidad, justifica su deseo de reproducirse y no permite fundamentar la negativa a aplicar TRA en el riesgo de orfandad precoz de los nacidos.

La probabilidad de la extensión de la infección a la mujer seronegativa o a la posible descendencia parece escasa si se aplican TRA a una población masculina

seropositiva seleccionada mediante la investigación de la presencia de VHC o VIH después de realizar fraccionamiento seminal.

Otro de los riesgos es la posibilidad de transmisión accidental durante el proceso de tratamiento de gametos y embriones en el laboratorio de reproducción asistida, bien al personal del mismo o bien a las células germinales o embrionarias de pacientes no infectados. No existen antecedentes conocidos de transmisión de la infección HIV en el transcurso de la aplicación de TRA; las posibilidades teóricas estimadas por analogía con los casos registrados para el VHB y VHC son probablemente mayores que las reales, considerando la mayor tasa de transmisión de los últimos en relación con el VIH. No obstante, debe subrayarse la necesidad de desarrollar cualquier tratamiento que implique el manejo de productos biológicos potencialmente infectivos en condiciones de máxima seguridad biológica.

Finalmente, se han invocado los principios de equidad y beneficencia para sustentar actitudes proclives a la aplicación de estos tratamientos a individuos infectados:

1. Apelando al primero de ellos, se sostiene que en la actualidad, la infección VIH se puede considerar una enfermedad crónica compatible con una supervivencia prolongada bajo tratamiento y cuyo riesgo de transmisión vertical se estima en un 2 %. Aun admitiendo que la transmisión de la infección conlleve graves consecuencias, se argumenta que no debe impedirse el acceso de estas pacientes a los programas de reproducción asistida por razones similares a las que permiten no excluir de dichos tratamientos a pacientes portadoras de riesgo genético que conlleve una probabilidad similar de transmitir a la descendencia algún defecto grave.

2. El principio de beneficencia, referido a la producción del mayor beneficio posible con el menor riesgo de causar perjuicio, debe regir cualquier actuación médica. En este sentido, se aduce que la aplicación de TRA debería ser de elección siempre que exista riesgo de transmisión horizontal y vertical, ya que resulta más segura que el propio proceso de reproducción natural, al que pueden verse abocados muchos pacientes afectados de enfermedades víricas transmisibles y no estériles en caso de que se les niegue el acceso a estos tratamientos.

En resumen, se recomienda que las técnicas de reproducción asistida puedan ser aplicadas a hombres y mujeres afectados de hepatitis B, C o VIH, en centros asistenciales expresamente autorizados y dotados de las instalaciones adecuadas para desarrollar dichas técnicas en condiciones de seguridad biológica y según protocolos específicos. El desarrollo de estos

protocolos deberá ser específicamente controlado por las autoridades sanitarias.

CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN DE LOS RECURSOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD EN LA APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA

La indicación y aplicación de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en el ámbito de los centros asistenciales de titularidad pública se efectuará con arreglo a los siguientes criterios:

1. *Existencia de un trastorno documentado de la capacidad reproductiva (esterilidad o infertilidad).*

2. *Prioridad absoluta de la esterilidad primaria sobre la secundaria (con hijo sano).*

3. *Consentimiento informado firmado, con información sobre tiempo de demora estimado.*

4. *Límites de edad cronológica y funcional:*

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 40 años en el momento del tratamiento (para la aplicación de este criterio, se considerará la edad de la paciente y el tiempo de demora estimado en función de la lista de espera con carácter previo a su inclusión en la misma).
- Ausencia de evidencias de mala reserva ovárica.

5. *Inexistencia de contraindicación médica para el tratamiento y/o la gestación, establecida mediante criterio del especialista correspondiente.*

6. *Pacientes tributarias de fecundación in vitro convencional (indicación absoluta):*

- * Fracaso previo de tratamientos convencionales.
- * Fracaso previo de tratamiento mediante inseminación en caso de que esté indicada (4-6 ciclos).
- * Factor tuboperitoneal determinante.
- * Factor masculino severo (recuperación de espermatozoides móviles comprendida entre 3 y 5 millones).

7. *Pacientes tributarias de ICSI (indicación absoluta):*

- * Fallo de fecundación previo en al menos un ciclo de FIV convencional previo.
- * Recuperación de espermatozoides móviles inferior a 3 millones.

- * La inseminación artificial con semen de donante (IAD) debe ser desestimada como alternativa terapéutica en el consentimiento informado.

8. *Límite máximo de ciclos de tratamiento:*

- * Tres ciclos de FIV convencional o ICSI con transferencia embrionaria (salvo cambio de técnica).
- * Dos ciclos cancelados antes de la punción folicular por respuesta ovárica insuficiente.
- * Dos ciclos de ICSI sin transferencia embrionaria.

9. *Intervalo entre ciclos de tratamiento consecutivos:*

- * Los ciclos se ofertarán en el mínimo tiempo posible.
- * En tanto existan embriones congelados no se iniciará una nueva estimulación ovárica.

10. *Listas de espera*

- * Las pacientes sólo podrán estar incluidas en la lista de espera de un único centro del Sistema Nacional de Salud, y no habrán sido sometidas con anterioridad a su ingreso en la misma a tres o más ciclos de FIV/ICSI.

El presente documento se ha realizado a la luz del estado actual del conocimiento, siendo susceptible de modificación, previo consenso por el Grupo, en caso de que así lo aconsejen nuevas circunstancias.

BIBLIOGRAFÍA

Prioridades:

1. **Maroulis G.:** Effect of aging on fertility and pregnancy. *Semin Reprod Enocrinol* 1991; 9: 165 -175.
2. **Andolf E, Jorgensen C, Svalenius E, et al.:** Ultrasound measurement of the ovarian volume. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 387-389.
3. **Hillier S.:** Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1994; 9: 188-191.
4. **Gougeon A.:** Dynamics of follicle development in the human ovary. In: Chang R, ed. *Polycystic ovary syndrome*. New York: Springer-Verlag, 1996: 21-36. *Serono Symposia USA*.
5. **Richardson S, Nelson J.:** Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 13-20.
6. **Gosden R, Finch C.:** Definition and character of reproductive aging and senescence. In: Te Velde E, Pearson P, Broekmans F, eds. *Female reproductive aging*. New York: The Parthenon Publishing Group, 2000: 11-25.

7. **Lansac J, Thepot F, Mavaux M, et al.:** Pregnancy outcome after artificial insemination or IVF with frozen semen donor: a collaborative study of the French CECOS Federation on 21597 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 223-228.
8. **Tietze C.:** Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8: 89-97.
9. **Hook E.:** Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 282 - 285.
10. **Cano F, Simón C, Remohí J, et al.:** Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 1995; 64: 584-589.
11. **Romeu A, Muasher S, Acosta A, et al.:** Results of in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: the Norfolk experience. *Fertil Steril* 1987; 47: 130-136.
12. **Cameron I, O'Shea F, Rolland J, et al.:** Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses and elevated follicle stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1190- 1194.
13. **Scott R, Leonardi M, Hofmann G, et al.:** A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 539-544.
14. **Romeu M.:** El fallo ovárico oculto y su importancia en reproducción asistida . Valencia: Valencia, 2000; 134 p.
15. **Toner J, Philput C, Joner G, et al.:** Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784-791.
16. **Hughes E, Robertson D, Handelsman D, et al.:** Inhibin and estradiol to ovarian hyperstimulation: Effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 358-364.
17. **Fanchin R, De Ziegler D, Olivennes F, et al.:** Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting "poor responders" in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9 :1607-1611.
18. **Fasouliotis S, Simon A, Laufer N.:** Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology: a challenge to meet. *J Assisted Reprod Genet* 2000; 17: 357-373.
19. **Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth E.:** Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987; 2/8560: 645-647.
20. **Evers J, Slaats P, Land J, et al.:** Elevated levels of basal estradiol 17 β predict poor response in patients normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 1010-1014.

Indicaciones:

Indicaciones para ICSI:

1. **Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC.:** Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810): 17-8.
2. **Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC.:** Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1994; 62(3): 639-41.
3. **Nagy ZP, Liu J, Joris H, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, et al.:** The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod* 1995; 10(5): 1123-9.
4. **Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P.:** High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10(1): 148-52.
5. **Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Sattar MA, Amin YM.:** Intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization for sibling oocytes in cases of unexplained infertility and borderline semen. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13(1): 38-42.
6. **Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, et al.:** Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception? *Hum Reprod* 2000; 15(6): 1278-83.
7. **Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM, Kamal A.:** Prospective controlled randomized study of in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in the treatment of tubal factor infertility with normal semen parameters. *Fertil Steril* 1996; 66(5): 753-6.
8. **Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guanes PP, Simon C, Pellicer A.:** The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997; 68(1): 171-3.
9. **Baker HW. Marvellous ICSI.:** the viewpoint of a clinician. *Int J Androl* 1998; 21(5): 249-52.
10. **Bourne H, Richings N, Harari O, Watkins W, Speirs AL, Johnston WI, et al.:** The use of intracytoplasmic sperm injection for the treatment of severe and extreme male infertility. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7(2): 237-45.
11. **Hamberger L, Lundin K, Sjogren A, Soderlund B.:** Indications for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13 Suppl 1: 128-33.
12. **Mansour R.:** Intracytoplasmic sperm injection: a state of the art technique. *Hum Reprod Update* 1998; 4(1): 43-56.

13. **Payne D, Flaherty SP, Jeffrey R, Warnes GM, Matthews CD.:** Successful treatment of severe male factor infertility in 100 consecutive cycles using intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1994; 9(11): 2051-7.
14. **Oehninger S, Kruger TF, Simon T, Jones D, Mayer J, Lanzendorf S, et al.:** A comparative analysis of embryo implantation potential in patients with severe teratozoospermia undergoing in-vitro fertilization with a high insemination concentration or intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11(5): 1086-9.
15. **Fishel S, Lisi F, Rinaldi L, Lisi R, Timson J, Green S, et al.:** Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus high insemination concentration (HIC) for human conception in vitro. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7(2):169-74; discussion 174-5.
16. **Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM.:** The role of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in the treatment of patients with borderline semen. *Hum Reprod* 1995; 10(11): 2829-30.
17. **Verheyen G, Tournaye H, Staessen C, De Vos A, Vandervorst M, Van Steirteghem A.:** Controlled comparison of conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in patients with asthenozoospermia. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2313-9.
18. **World Health Organization.:** WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge, UK.: Cambridge University Press; 1999.
19. **Donnelly ET, Lewis SE, McNally JA, Thompson W.:** In vitro fertilization and pregnancy rates: the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome. *Fertil Steril* 1998; 70(2): 305-14.
20. **Host E, Lindenberg S, Ernst E, Christensen F.:** Sperm morphology and IVF: embryo quality in relation to sperm morphology following the WHO and Kruger's strict criteria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(6): 526-9.
21. **Kiefer D, Check JH, Katsoff D.:** The value of motile density, strict morphology, and the hypoosmotic swelling test in in vitro fertilization-embryo transfer. *Arch Androl* 1996; 37(1): 57-60.
22. **Nagy ZP, Verheyen G, Tournaye H, Van Steirteghem AC.:** Special applications of intracytoplasmic sperm injection: the influence of sperm count, motility, morphology, source and sperm antibody on the outcome of ICSI. *Hum Reprod* 1998; 13 Suppl 1: 143-54.
23. **Ombelet W, Menkveld R, Kruger TF, Steeno O.:** Sperm morphology assessment: historical review in relation to fertility. *Hum Reprod Update* 1995; 1(6): 543-57.
24. **Ombelet W, Wouters E, Boels L, Cox A, Janssen M, Spiessens C, et al.:** Sperm morphology assessment: diagnostic potential and comparative analysis of WHO strict criteria in a fertile and a subfertile population. *Int J androl* 1997; 20(6): 367-372.
25. **Zollner U, Schleyer M, Steck T.:** Evaluation of a cut-off value for normal sperm morphology using strict criteria to predict fertilization after conventional in-vitro fertilization and embryo transfer in asthenozoospermia. *Hum Reprod* 1996; 11(10): 2155-61.
26. **Benoff S, Cooper GW, Paine T, Hurley IR, Napolitano B, Jacob A, et al.:** Numerical dose-compensated in vitro fertilization inseminations yield high fertilization and pregnancy rates. *Fertil Steril* 1999; 71(6): 1019-28.
27. **Roest J, Van Heusden AM, Zeilmaker GH, Verhoeff A.:** Treatment policy after poor fertilization in the first IVF cycle. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15(1): 18-21.
28. **Ubaldi F, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, et al.:** Indications for and results of intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Int J Androl* 1995; 18 Suppl 2: 88-90.
29. **Coates TE, Check JH, Choe J, Nowroozi K, Lurie D, Callan C.:** An evaluation of couples with failure of fertilization in vitro. *Hum Reprod* 1992; 7(7): 978-81.
30. **Lipitz S, Rabinovici J, Ben-Shlomo I, Bider D, Ben-Rafael Z, Mashiach S, et al.:** Complete failure of fertilization in couples with unexplained infertility: implications for subsequent in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1993; 59(2): 348-52.
31. **Molloy D, Harrison K, Breen T, Hennessey J.:** The predictive value of idiopathic failure to fertilize on the first in vitro fertilization attempt. *Fertil Steril* 1991; 56(2): 285-9.
32. **Khamsi F, Yavas Y, Roberge S, Wong JC, Lacanna IC, Endman M.:** Intracytoplasmic sperm injection increased fertilization and good-quality embryo formation in patients with non-male factor indications for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2001; 75(2): 342-7.
33. **Kastrop PM, Weima SM, Van Kooij RJ, Te Velde ER.:** Comparison between intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization (IVF) with high insemination concentration after total fertilization failure in a previous IVF attempt. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 65-9.
34. **Benadiva CA, Nulsen J, Siano L, Jennings J, Givargis HB, Maier D.:** Intracytoplasmic sperm injection overcomes previous fertilization failure with conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72(6): 1041-4.
35. **Ludwig M, al-Hasani S, Kupker W, Bauer O, Diedrich K.:** A new indication for an intracytoplasmic sperm injection procedure outside the cases of severe male factor infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75(2): 207-10.
36. **Mandelbaum J, Antoine JM, Plachot M, Belaisch-**

- Allart J, Salat-Baroux J.:** [Are there indications for intra-cytoplasmic sperm injection in female infertility?]. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25(7-8): 607-10.
37. **Tomas C, Orava M, Tuomivaara L, Martikainen H.:** Low pregnancy rate is achieved in patients treated with intracytoplasmic sperm injection due to previous low or failed fertilization in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13(1): 65-70.
 38. **Moreno C, Ruiz A, Simon C, Pellicer A, Remohi J.:** Intracytoplasmic sperm injection as a routine indication in low responder patients. *Hum Reprod* 1998; 13(8): 2126-9.
 39. **Ziebe S, Andersen AN, Andersen AG, Mikkelsen AL, Lindenberg S.:** Results of intracytoplasmic sperm injection in relation to indication. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76(4):335-9.
 40. **Takeuchi S, Minoura H, Shibahara T, Shen X, Futamura N, Toyoda N.:** In vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection for couples with unexplained infertility after failed direct intraperitoneal insemination. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17(9): 515-20.
 41. **Ashkenazi J, Orvieto R, Gold-Deutch R, Feldberg D, Dicker D, Voliovitch I, et al.:** The impact of woman's age and sperm parameters on fertilization rates in IVF cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66(2): 155-9.
 42. **Abdelmassih R, Solliá S, Moretto M, Acosta AA.:** Female age is an important parameter to predict treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1996; 65(3): 573-7.
 43. **Oehninger S, Veeck L, Lanzendorf S, Maloney M, Toner J, Muasher S.:** Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couples with severe male factor infertility is dependent primarily upon female and not male factors. *Fertil Steril* 1995; 64(5): 977-81.
 44. **Bar-Hava I, Orvieto R, Ferber A, Ashkenazi J, Dicker D, Ben-Rafael Z.:** Standard in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in advanced female age—what may be expected? *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(2): 93-7.
 45. **Lahtenmaki A, Reima I, Hovatta O.:** Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1995; 10(11): 2824-8.
 46. **Francavilla F, Romano R, Santucci R, La Verghetta G, D'Abrizio P, Francavilla S.:** Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and implications for treatment. *Front Biosci* 1999; 4:E9-E25.
- Límite de ciclos de tratamiento:**
1. **Matorras R.:** Registro español de FIV-ICSI. 1998. *Boletín SEF* 2001; 10(1): 23-37.
 2. **Nygren KG, Andersen AN.:** The European IVF-monitoring programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2001; 16: 384-91.
 3. **Van Steirteghem A, Nagy Z, Joris H, Janssenswillen C, Staessen C, Verheyen G, Camus M, Tournaye H, Devroey P.:** Results of intracytoplasmic sperm injection with ejaculated, fresh and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1998; 13(S1): 134-42.
 4. **Tarlatzis BC, Bili H.:** Survey on intracytoplasmic sperm injection: report from the ESHRE ICSI Task Force. *Hum Reprod* 1998; 13(S-1): 165-77.
 5. **Dor J, Seidman DS, Ben-Shlomo I, Levran D, Ben-Rafael Z, Mashiach S.:** Cumulative pregnancy rate following in-vitro fertilization: the significance of age and infertility aetiology. *Hum Reprod* 1996; 11: 425-8.
 6. **Stolwijk AM, Hamilton CJCM, Hollanders JMG, Bastiaans LA, Zielhuis GA.:** A more realistic approach to the cumulative pregnancy rate after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1996; 11: 660-3.
 7. **Land JA, Courttar DA, Evers JLH.:** Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. *Fertil Steril* 1997; 68: 278-81.
 8. **Haan G, Bernardus RE, Hollanders HMG, Leerentveld BA, Prak FM, Naaktgeboren N.:** Selective drop-out in successive in-vitro fertilization attempts: the pendulum danger. *Hum Reprod* 1991; 6: 939-43.
 9. **Bouckaert A, Psalti I, Loumaye E, De Cooman S, Thomas K.:** The probability of a successful treatment of infertility by in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 448-55.
 10. **Stolwijk AM, Wetzels AMM, Braat DDM.:** Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility. *Hum Reprod* 2000; 15: 203-9.
 11. **Hultling C, Rosenlund B, Levi R, Fridström M, Sjöblom P, Hillensjö T.:** Assisted ejaculation and in-vitro fertilization in the treatment of infertile spinal cord-injured men: the role of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 499-502.
 12. **Roest J, Van Heusden AM, Zeilmaker GH, Verhoeff A.:** Cumulative pregnancy rates and selective drop-out of patients in in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 339-41.
 13. **Engmann L, Maconochie N, Bekir JS, Jacobs HS, Tan SL.:** Cumulative probability of clinical pregnancy and live birth after a multiple cycle IVF package: a more realistic assessment of overall and age-specific success rates?. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 165-70.

14. **Osmanagaoglu K, Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Van Steirteghem A, Devroey P.:** Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients. *Hum Reprod* 1999; 14: 2651-5.
15. **Guzick DS, Wilkes C, Jones HW.:** Cumulative pregnancy rates for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 663-7.
16. **Hull MG, Eddowes HA, Faby U, Abuzeid MI, Mills MS, Cahill DJ, Fleming CF, Wardle PG, Ford WC, McDermott A.:** Expectations of assisted conception for infertility. *BMJ* 1992; 304: 1465-9.
17. **Alsaili M, Yuzpe A, Tummon I, Parker J, Martin J, Daniel S, Rebel M, Nisker J.:** Cumulative pregnancy rates and pregnancy outcome after in-vitro fertilization: > 5000 cycles at one centre. *Hum Reprod* 1995; 10: 470-4.
18. **Bergh C, Josefsson B, Nilsson L, Hamberger L.:** The success rates in a Swedish in-vitro fertilization unit: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 446-50.
19. **De Vries MJ, De Sutter P, Dhont M.:** Prognostic factors in patients continuing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment and dropouts. *Fertil Steril* 1999; 72: 674-8.
20. **Joly, Lilienfeld AM, Diamond FL, Bross IDJ.:** An epidemiologic study of the relationship of reproductive experience to cancer of the ovary. *Am. J. Epidemiol* 1974; 99: 190-209.
21. **Casagrande JT, Pike ML, Ross RK, Louis EW, Roy S, Henderson BE.:** Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1979; 2:170-2.
22. **Bamford PM, Steele SJ.:** Uterine and ovarian carcinoma in a patient receiving gonadotropin therapy: a case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 962-4.
23. **Whittemore AS, Harris R, Itnyre J.:** The Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1184-203.
24. **Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG.:** Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N. Eng J Med* 1994; 331: 771-6.
25. **Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker J.:** Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996; 65: 13-8.
26. **Nieto JJ, Crow J, Sundaresan M, Constantinovici N, Perrett CW, MacLean AB, Hardiman PJ.:** Ovarian epithelial dysplasia in relation to ovulation and nulliparity. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 344-9.
27. **Harlow BL, Weiss NS, Roth GJ, Chu J, Daling JR.:** Case-control study of borderline tumors: reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res* 1988; 48: 5849-52.
28. **Risch HA, Marrett LD, Hove GR.:** Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585-97.
29. **Shoham Z.:** Epidemiology, etiology, and fertility drugs on ovarian epithelial carcinoma: where are we today?. *Fertil Steril* 1994; 62: 433-48.
30. **Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D.:** Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354: 1573-4.
31. **Balasz J, González-Merlo J.:** Estimulación folicular ovárica y riesgo de cáncer ginecológico (con especial referencia al cáncer de ovario). *Prog Obstet Ginecol* 1999; 42: 611-42.
32. **Shushan A, Laufer N.:** Fertility drugs and ovarian cancer: what are the practical implications of the ongoing debate?. *Fertil Steril* 2000; 74:8-9.
33. **Tomazevic T, Ribic-Pucelj M.:** Microsurgery and in vitro fertilization/embryo transfer for infertility resulting from distal tubal lesions. *J Reprod Med* 1991; 36: 527-30.
34. **Herschlag A, Kaplan EH, Loy RA, DeCherney AH, Lavy GL.:** Heterogeneity in patient populations explains differences in in vitro fertilization programs. *Fertil Steril* 1991; 56: 913-7.
35. **Tan SL, Royston P, Campbell S, Jacobs HS, Betts J, Mason B, Edwards R.:** Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilization. *Lancet* 1992; 339: 1390-4.
36. **Check JH, Lurie D, Callan C, Baker A, Benfer K.:** Comparison of the cumulative probability of pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer by infertility factor and age. *Fertil Steril* 1994; 61: 257-61.
37. **Tan SL, Doyle P, Maconochie N, Edwards RG, Balen A, Bekir J, Brinsden P, Campbell S.:** Pregnancy and birth rates of live infants after in vitro fertilization in women with an without previous in vitro fertilization pregnancies: a study of eight thousand cycles at one center. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(1Pt1): 34-40.
38. **Benadiva CA, Kligman I, Davis O, Rosenwaks Z.:** In vitro fertilization versus surgery: is pelvic reconstructive surgery obsolete?. *Fertil Steril* 1995; 64: 1051-61.
39. **Templeton A, Morris JK, Parslow W.:** Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-6.
40. **Rombauts L, Dear M, Breheny S, Healy D.L.:** Cumulative pregnancy and live birth after gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 1997; 12: 1338-42.
41. **Croucher CA, Lass A, Margara R, Winston RM.:** Predictive value of the results of a first in-vitro fertilization cycle on the outcome of subsequent cycles. *Hum Reprod* 1998; 13: 403-8.
42. **Stalf T, Herrero J, Turley H, Hinz V, Müller B, Blank T, Henkel R, Schill WB, Gips H.:** Different cumulative pregnancy rates in patients with repeated

IVF or ICSI cycles: possible influence of a male factor. *Andrologia* 1999; 31:149-56.

43. **Nargund G, Waterstone J, Bland JM, Philips Z, Parsons J, and Campbell S.:** Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod* 2001; 16: 259-62.

Contraindicaciones

Enfermedades no infecciosas

1. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Ley 35/1988 de 22 de Noviembre sobre Técnicas de Reproducción Asistida. Boletín Oficial del Estado 1988;1988(282).
2. **Cabero Roura LI, Cerqueira MJ y cols.:** "Consulta preconcepcional. Asesoramiento reproductivo", en *Protocolos de Medicina materno-fetal (Perinatología)*, Ediciones Ergon S.A., 2ª Edición, 2000; 12-13.
3. **De la Fuente P.:** "Asesoramiento Reproductivo", en *Avances en diagnóstico prenatal*. SEGO. Ediciones Mayo, S.A, 1999; 125-137.
4. **Cabero Roura, LI, Cerqueira MJ y cols.:** "Fármacos y embarazo", en *Protocolos de Medicina materno-fetal (Perinatología)*, Ediciones Ergon S. A., 2ª Edición, 2000, 125-137.

Enfermedades infecciosas:

1. **Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease.** Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(RR-19): 1-39.
2. **Ministère de Emploi et de la Solidarité.** Arrêté du 12-1-1999, Journal Officiel du 28-2-99 relatif aux règles de Bonnes Pratiques cliniques et biologiques en Assistance Médicale a la Procréation. *J Offic Répub Franç* 1999; 50: 3061-3069.
3. **Ministère de Emploi et de la Solidarité.** Arrêté du 10 mai 2001 modifiant l'arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation. *J Offic Répub Franç* 2001; 112: 7735-7736.
4. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Ley 35/1988 de 22 de Noviembre sobre Técnicas de Reproducción Asistida. Boletín Oficial del Estado 1988; 1988(282).
5. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Real Decreto 412/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida y se regula la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana. Boletín Oficial del Estado 1996; 1996(72): 11253-11256.
6. **Dienstag JL.:** Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1): 66S-70S.

7. **Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Dominguez A, Salleras M, et al.:** Importance of sexual transmission of hepatitis C virus in seropositive pregnant women: a case-control study. *J Med Virol* 1997; 52(2): 164-7.
8. **Hershow RC, Riester KA, Lew J, Quinn TC, Mofenson LM, Davenny K, et al.:** Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. *Women and Infants Transmission Study. J Infect Dis* 1997; 176(2): 414-20.
9. **Hunt CM, Carson KL, Sharara AI.:** Hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89(5 Pt 2): 883-90.
10. **Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, et al.:** Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(11): 744-50.
11. **Lesourd F, Izopet J, Mervan C, Payen JL, Sandres K, Monrozies X, et al.:** Transmissions of hepatitis C virus during the ancillary procedures for assisted conception. *Hum Reprod* 2000; 15(5): 1083-5.
12. **Liou TC, Chang TT, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL.:** Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites. *J Med Virol* 1992; 37(3): 197-202.
13. **McKee TA, Avery S, Majid A, Brinsden PR.:** Risks for transmission of hepatitis C virus during artificial insemination. *Fertil Steril* 1996; 66(1): 161-3.
14. **De Vos A, Nagy ZP, Van de Velde H, Joris H, Bocken G, Van Steirteghem A.:** Percoll gradient centrifugation can be omitted in sperm preparation for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12(9): 1980-4.
15. **Levy R, Najjioullah F, Keppi B, Thouvenot D, Bosshard S, Lornage J, et al.:** Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation. *Fertil Steril* 1997; 68(5): 820-5.
16. **Levy R, Layani-Milon MP, Giscard D'Estaing S, Najjioullah F, Lornage J, Aymard M, et al.:** Screening for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to in vitro fertilization. *Int J Androl* 1999; 22(2): 113-8.
17. **Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Exposito R, Huguet J.:** Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from an HIV-1-seropositive man. *Hum Reprod* 1998; 13(11): 3247-9.
18. **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(1): 35-9.
19. **Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J, et al.:** Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000; 15(4): 810-6.

20. **Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, et al.:** Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet* 1995; 346(8968): 137-40.
21. **Pawlotsky JM.:** Assisted reproduction and viral hepatitis: the virologist's viewpoint. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25(7-8): 530-3.
22. **Van Os HC, Drogendijk AC, Fetter WP, Heijtkink RA, Zeilmaker GH.:** The influence of contamination of culture medium with hepatitis B virus on the outcome of in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(1): 152-9.
23. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents.** Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Family Foundation. *Ann Intern Med* 1998; 128(12 Pt 2): 1079-100.
24. **Prevention CfDca.** Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women Infected with HIV-1 for Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 ;47(RR-2): 1-30.
25. **Lindgren ML, Byers RH, Jr., Thomas P, Davis SF, Caldwell B, Rogers M, et al.:** Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *Jama* 1999; 282(6): 531-8.
26. **Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al.:** Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999; 353(9155): 773-80.
27. **Saba J, Team tPTS.:** Interim analysis of early efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. In: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1999; 1999. p. 212.
28. **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(20): 1409-14.
29. **Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al.:** Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9181): 795-802.
30. **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(6): 394-402.
31. **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(6): 385-93.
32. **Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, et al. Maternal Viral Load.:** Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant. *N Engl J Med* 1996; 335(22): 1621-1629.
33. **Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al.:** Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183(4): 539-45.
34. **Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al.:** Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(13): 921-9.
35. **Drapkin Lysterly A, Anderson J.:** Human immunodeficiency virus and assisted reproduction: reconsidering evidence, reframing ethics. *Fertil Steril* 2001; 75(5): 843-58.
36. **Semprini AE, Fiore S, Pardi G.:** Reproductive counselling for HIV-discordant couples. *Lancet* 1997; 349(9062): 1401-2.
37. **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(1-2): 301-6.
38. **Hanabusa H, Kuji N, Kato S, Tagami H, Kaneko S, Tanaka H, et al.:** An evaluation of semen processing methods for eliminating HIV-1. *Aids* 2000; 14(11): 1611-6.
39. **Pudney J, Nguyen H, Xu C, Anderson DJ.:** Microscopic evidence against HIV-1 infection of germ cells or attachment to sperm. *J Reprod Immunol* 1998; 41(1-2): 105-25.
40. **Pudney J, Nguyen H, Xu C, Anderson DJ.:** Microscopic evidence against HIV-1 infection of germ cells or attachment to sperm. *J Reprod Immunol* 1999; 44(1-2): 57-77.
41. **Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Patsoula E, Bletsas R, Michalakis S.:** Birth of two infants who were seronegative for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) after intracytoplasmic injection of sperm from HIV-1-seropositive men. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 210-2.