

## Artículo de revisión

# VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y FERTILIDAD

<sup>1</sup>Carlos Andrés Fandiño Rodríguez, <sup>2</sup> Jimmy Castañeda Castañeda, <sup>3</sup>Katherin Delgado Olmos, <sup>4</sup>Ivonne Díaz Yamal, <sup>5</sup>Fernando Gómez Corredor, <sup>6</sup>Ramón Eduardo Sotolongo León

- 1 Ginecólogo y Obstetra, Epidemiólogo clínico, Fellowship en Salud Reproductiva y Humana - Fundación Universitaria Sanitas.  
2 Ginecólogo y Obstetra, Medicina Reproductiva y Endoscopia - Clínica de Marly. Docente Especialización en Salud Reproductiva y Humana - Fundación Universitaria Sanitas. Unidad de Fertilidad Procreación Médicamente Asistida.  
3 Médico residente III año de Ginecología y Obstetricia - Fundación Universitaria Sanitas.  
4 Ginecólogo y Obstetra, Especialista en Medicina Reproductiva - Coordinadora de Especialización en Salud Reproductiva y Humana - Fundación Universitaria Sanitas. Unidad de Fertilidad Procreación Medicamente Asistida.  
5 Ginecólogo y Obstetra, Medicina Reproductiva y Endoscopia - Clínica de Marly. Docente Especialización en Salud Reproductiva y Humana - Fundación Universitaria Sanitas. Unidad de Fertilidad Procreación Medicamente Asistida.  
6 Ginecólogo y Obstetra, Medicina Reproductiva - Clínica de Marly. Docente Especialización en Salud Reproductiva y Humana - Fundación Universitaria Sanitas. Unidad de Fertilidad Procreación Médicamente Asistida.

## RESUMEN

**Introducción:** la conservación de fertilidad entre parejas con diagnóstico de infección por VIH plantea varias inquietudes. La siguiente revisión pretende brindar información útil al personal de salud en la asesoría a este grupo de pacientes. **Objetivo:** realizar una revisión de la literatura disponible acerca de las diferentes opciones existentes para la conservación de fertilidad y planeación de una gestación entre parejas con diagnóstico de infección por VIH. **Materiales y métodos:** búsqueda de la literatura disponible en las bases de datos PubMed/Medline y Embase bajo los términos: VIH, terapia antiretroviral, embarazo, fertilidad, técnicas de reproducción asistida; se incluyeron artículos publicados entre 1994 y 2012. **Resultados:** la evidencia disponible establece que la infección por VIH altera las tasas de fertilidad. Las diferentes técnicas de reproducción asistida para lograr una gestación han demostrado ser efectivas en la disminución del riesgo de transmisión viral. **Conclusiones:** las parejas serodiscordantes y seroconcordantes para infección por VIH pueden beneficiarse de la implementación de técnicas de reproducción asistida en la planeación de un embarazo, la cual dependerá de diferentes factores, incluyendo cual de los miembros de la pareja ostenta la calidad de seropositivo.

**Palabras clave:** VIH, embarazo, fertilidad, inyección intracitoplasmática de espermatozoides, inseminación

## HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND FERTILITY

### ABSTRACT

**Introduction:** fertility preservation among couples diagnosed with HIV infection raises several questions; the following review is intended to provide useful information to health workers in advising this group of patients. **Objective:** aim of this article is to review the available literature about the different options for fertility preservation and planning a pregnancy among couples with a diagnosis of HIV infection. **Materials and methods:** a search of the literature available in PubMed / Medline and Embase databases with the MeSH terms HIV, antiretroviral therapy, pregnancy, fertility and assisted reproductive technic; which included articles published between 1994 to 2012. **Results:** the available evidence establishing that HIV infection disrupts fertility. The different assisted reproductive techniques to achieve conception have been proven to be efficient decreasing the risk of viral transmission. **Conclusions:** HIV seroconcordant and serodiscordant couples can benefit from assisted reproductive techniques in planning a pregnancy, which depend on different factors, including which of the partner holds seropositive quality.

**Keywords:** HIV, pregnancy, fertility, sperm injections, intracytoplasmic, insemination.

### INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una condición crónica que afecta un número importante de parejas con deseo de concepción, siendo este potencialmente transmisible entre sus miembros o al producto de la gestación.

La perspectiva en el manejo de estas parejas ha cambiado y se plantea en la actualidad una postura de acompañamiento en la búsqueda de una gestación en la que la tasa de transmisión de la infección sea la menor posible; esto bajo el amparo legal definido por los principios de igualdad y no discriminación, permitiendo que este grupo de pacientes pueda beneficiarse de técnicas de reproducción asistida, manteniendo un margen de seguridad adecuado para la pareja y el producto del embarazo.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura disponible en las bases de datos PubMed/Medline y Embase bajo los términos: VIH, terapia antiretroviral, embarazo, fertilidad, técnicas de reproducción asistida; que incluyó artículos publicados entre 1994 y 2012. Se seleccionó literatura sobre VIH y fertilidad y estudios que emplearan técnicas de reproducción asistida con evaluación de la transmisión horizontal y vertical de la infección.

### Reseña histórica

La infección por el VIH ha venido en constante aumento desde los primeros casos reportados en 1981. Durante algunos años fue considerada como una barrera para la concepción. En 1985, el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) recomendaba a las mujeres infectadas posponer el embarazo por los potenciales riesgos perinatales (1). Posteriormente el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomendó a los médicos educar a las pacientes en prevención del embarazo y planteó la terminación de la gestación como una opción. En la década de los noventa el Comité de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) sugirió informar a las parejas sobre los riesgos en el uso de esperma potencialmente infectado, y asesorar sobre alternativas como donación de gametos o adopción (2). En 2001, el CDC modificó su recomendación a los profesionales sugiriéndoles una postura de acompañamiento en la decisión de procrear expresada por los pacientes (3). Para el año 2006 la ASRM recomendó la implementación de técnicas de reproducción asistida (TRA) como fertilización in vitro (FIV) y/o inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI), previo lavado seminal como alternativa de manejo para las parejas infectadas (4).

## Epidemiología

En el mundo aproximadamente 34 millones de personas conviven con el VIH (1). Según datos del CDC, se estima que cerca de 1.1 millones de americanos son portadores del virus y el 21% de estas personas desconocen estar infectadas. Para el 2010 fueron diagnosticados 2.7 millones de casos nuevos (5), con una expectativa de vida aproximada de 23 años posterior al diagnóstico (6). Ante este panorama es cada vez mayor el número de parejas donde al menos uno de los dos integrantes posee la característica de portador, entre estas hasta una tercera parte anhela ser padres. Chen y colaboradores encontraron aproximadamente 1.421 parejas infectadas; de ellas, el 29% deseaba tener hijos en algún momento de su vida (5).

En Colombia la prevalencia de adultos infectados entre 15 y 49 años se estima en 0.5% de la población; el grupo etario más afectado corresponde al de los 20 a 39 años con más de la mitad de casos (52,7%) (5,6).

## Aspectos legales

La política nacional se acoge a los lineamientos internacionales en el reconocimiento de los derechos sexuales y reproductivos como derechos humanos, defendiendo la integridad y la capacidad del individuo a ejercer su derecho de procrear y decidir libremente habiendo obtenido la información necesaria y sin ser objeto de discriminación (7). En los Estados Unidos, bajo el amparo del Acta de Americanos con Discapacidad formulada en 1990, se obligó a los centros asistenciales a brindar atención a los pacientes con VIH que incluyó los centros de fertilidad. En la actualidad éstos ofrecen TRA con adecuadas tasas de seguridad; sin embargo, el número de parejas con al menos uno de sus miembros infectados por el VIH que se acerca a estas instituciones es en general bajo, siendo menos del 1% del total de la población allí atendida (8).

## Técnicas de reproducción asistida y seropositividad

El Comité de Ética del ACOG recomienda ofrecer la realización de TRA a parejas VIH seropositivas, haciendo énfasis en una adecuada evaluación y remisión al cuidador con mayor experiencia en el campo (9). Por otro lado, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) puso en consideración ofrecer técnicas de reproducción a parejas seroconcordantes teniendo en cuenta

la posibilidad de la crianza del producto de la gestación hasta la edad adulta (8).

## Abordaje de parejas que se someterán a TRA

La valoración inicial para parejas con infección por VIH de uno o ambos miembros debe enfocarse en:

- Estado serológico de cada uno de los integrantes.
- Promoción de sexo seguro.
- Asesoría pre concepcional.
- Ausencia de enfermedad activa que defina SIDA.
- Recuento CD4 > 350 cel/ $\mu$ L.
- Carga viral no detectable.
- Si el paciente recibe terapia antiretroviral: evitar medicación teratogénica.
- Examen físico normal.
- Prueba cutánea con tuberculina, radiografía de tórax.
- Estado de inmunización.

Los estudios que deben realizarse a ambos miembros de la pareja incluyen: función hepática, tamizaje para hepatitis viral y otras enfermedades de transmisión sexual (10).

## Infección por VIH y fertilidad

Son diferentes los mecanismos que involucran al VIH con problemas de fertilidad. El hombre infectado puede desarrollar hipogonadismo por incremento en los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales, disminución en los niveles de testosterona, alteraciones en el espermograma con disminución de la motilidad, concentración espermática y alteración en la forma (11), además de orquitis y leucospermia. A nivel funcional se describe disminución de la libido e impotencia, disfunción eréctil y disfunción eyaculatoria hasta en un 60% de los pacientes.

La medicación antiretroviral se ha asociado principalmente a disfunción eréctil secundaria a neuropatía axonal sensorial por efectos tóxicos mitocondriales, aunque esta relación no es clara; se han postulado factores psicógenos y uso de fármacos adyuvantes, como ketoconazol y anti-depresivos (12,13,14).

En las mujeres seropositivas se ha descrito una reducción en la fecundabilidad hasta del 26% asociada a enfermedad sistémica, estrés, pérdida de peso, abuso de drogas y lipodistrofia, que afectan la función ovárica; obstrucción tubárica y disminución en la frecuencia coital. Algunos estudios han

encontrado que factores como un recuento de CD4 bajo, la carga viral alta y el antecedente de abuso de sustancias psicoactivas, podrían tener relación con el deterioro en la fertilidad de estas pacientes (15,16).

En cuanto a la terapia antiretroviral, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y la Zidovudina producen aumento del estrés oxidativo a nivel mitocondrial por inhibición de la replicación del DNA mitocondrial, con alteración en la producción de gametos siendo estos efectos más marcados sobre el ovocito que sobre el espermatozoide. Otros mecanismos que influyen sobre la fertilidad en pacientes con terapia antiretroviral son la alteración en la capacidad de implantación embrionaria (17) y el aumento en las tasas de aborto (18).

También se ha descrito un aumento en la incidencia de parto pretérmino principalmente con la utilización de inhibidores de proteasa, además de acidosis láctica, alteración de la función hepática, e incremento en la incidencia de diabetes gestacional en usuarias de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (19,20).

En un pequeño porcentaje de recién nacidos puede encontrarse acidosis láctica severa, falla multisistémica y anemia por alteración del DNA con el uso de análogos nucleósidos (21,22,23).

## MANEJO

Deben considerarse cuatro puntos importantes para la adecuada asesoría y manejo de pacientes infectados por VIH frente a la planeación de una gestación, que son los siguientes: 1) Salud pre concepcional, 2) Transmisión de madre a recién nacido, 3) Transmisión entre miembros de la pareja 4) Manejo de problemas de fertilidad.

Los individuos portadores del VIH en edad fértil deben recibir asesoría en salud reproductiva incluyendo anticoncepción y planeación del embarazo tan pronto sea realizado el diagnóstico, así como información sobre los posibles efectos de la medicación prescrita sobre una futura gestación (24).

En los estudios se ha descrito que el riesgo de la transmisión heterosexual es relativamente baja, aumentando esta probabilidad a mayores concentraciones plasmáticas de VIH en la pareja infectada, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, infección, inflamación o abrasiones en el área genital, el tipo de contacto sexual (oral, anal, vaginal) y cual integrante de la pareja es el afectado (2). La transmisión del VIH a una pareja no infectada se estima

entre 1 en 500 a 1.000 episodios de relaciones sexuales sin protección (25), siendo menor en parejas serodiscordantes donde la mujer es seropositiva con tasas de serconversión entre 0,03% a 0,09% (24,26).

La OMS recomienda el tratamiento a la pareja VIH positiva, así no haya alteración manifiesta del sistema inmune. Se debe seguir el fundamento teórico del tratamiento como prevención, evidenciado en los resultados del estudio HPTN 052, en el cual se demostró un 96% de reducción en la transmisión de VIH a la pareja no infectada (27).

Con el actual manejo antiretroviral también se logra reducir el porcentaje de transmisión vertical, anteriormente de 1 en cada 4 embarazos a menos de 2% si se asocia una intervención cesárea en la atención del parto (28).

El manejo a este grupo de pacientes debe ser provisto en instituciones con infraestructura adecuada para proporcionar la evaluación, el tratamiento y el seguimiento más efectivos (29).

### 1.1 Mujer seropositiva con pareja seronegativa

En parejas serodiscordantes con seropositividad del miembro femenino, el riesgo de transmisión al hombre se puede evitar mediante una técnica de reproducción asistida de baja complejidad como la inseminación homóloga.

La Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia recomienda que las mujeres portadoras del virus, sin criterios para inicio de tratamiento antirretroviral por su condición de salud, se benefician de su inicio antes de embarazarse o lo más pronto posible (durante el primer trimestre), con el régimen más seguro para la gestación, disminuyendo el riesgo de transmisión a la pareja seronegativa y al producto de la gestación, o la superinfección en parejas seroconcordantes (24).

### 1.2 Hombre seropositivo con pareja seronegativa

Cuando hay una relación sexual vaginal sin protección entre una pareja serodiscordante, con hombre seropositivo que no recibe terapia antiretroviral, el riesgo de transmisión del VIH a su pareja femenina no infectada se estima alrededor del 0,1% al 0,3% por relación sexual no protegida en una pareja estable monógama sin abuso de drogas intravenosas y que no participen en ninguna otra actividad de alto riesgo para la infección (30). Un factor importante es la carga viral del semen, la cual no se asocia con la carga viral sérica y el uso de TAR no garantiza un semen libre de virus (19).

Dentro de las técnicas que se pueden citar para disminuir la posibilidad de transmisión encontramos:

**Coito programado:** se basa en el uso de preservativo excepto en el momento de la ovulación, lo cual parece reducir, pero no eliminar el riesgo en comparación con su uso exclusivo, con tasas de seroconversión alrededor de 4% (11), haciendo de esta una práctica no segura; sin embargo, estudios en parejas seropositivas con carga viral no detectable muestran tasas cercanas a cero. Por ser esta una práctica sin un nivel de evidencia suficiente, no se recomienda su implementación.

**Inseminación con semen donante:** fue durante muchos años una alternativa segura para la búsqueda de embarazo en este grupo de pacientes; sin embargo, no permite conservar la carga genética de la pareja (31).

**Inseminación con semen lavado:** el lavado de semen es un proceso mediante el cual los espermatozoides son separados del componente no celular del líquido seminal, asumiendo que la célula espermática no se encuentra contaminada al carecer del receptor CD4 sobre su membrana y la no expresión de correceptores CCR5-CXCR4, que favorecen la fusión viral con células blanco (31,32). Sin embargo, ensayos in vitro han descrito interacción del espermatozoide con otras glicoproteínas del virus tales como la gp120, y p24, permitiendo pensar en la posibilidad de transmisión por interacción con receptores alternos (33,34). En 1992, Semprini y cols reportaron haber usado técnica de lavado seminal con posterior detección viral mediante PCR, siendo positiva en menos del 1% del total de la muestra (11).

Existen diferentes técnicas para preparación del semen, dentro de las cuales la técnica de doble gradiente y swim-up pareciera ser la que aporta mejores resultados en la eliminación del virus de las muestras seminales. No obstante, una revisión sistemática publicada por la colaboración Cochrane refiere que faltan más estudios para determinar la superioridad de una técnica sobre otra (35,36).

La evaluación cuantitativa del VIH antes y después del lavado de semen permite remover hasta el 99% del virus en las muestras examinadas, pero nunca se logra una eliminación en su totalidad (37). Por esta razón, algunos centros realizan la identificación del virus mediante técnica de PCR para validar la muestra (38).

La recomendación actual es realizar la inseminación con semen homólogo, previo lavado entre 3 a 6 ciclos antes

de considerar otro método; se aconseja la realización de PCR en estas muestras para disminuir la posibilidad de utilización de especímenes contaminados; de no ser posible el embarazo, o existir un factor de infertilidad asociado se podría ofrecer una técnica de alta complejidad (39,40,41).

La realización de FIV/ICSI en teoría disminuye la exposición de la mujer no infectada al virus, pero está asociado a mayor riesgo de complicaciones derivadas del procedimiento, como embarazo múltiple o síndrome de hiperestimulación ovárico (42), además de limitaciones en su realización dada en algunos países por el costo que conlleva este tipo de procedimientos (43). La técnica empleada dependerá también de la experiencia de cada centro (44).

Debe recomendarse en cualquiera de los casos el inicio de terapia antiretroviral antes de la concepción, así no exista una indicación establecida con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión a la pareja (24).

### 1.3 Pareja seroconcordante para infección por VIH

En este caso puede recomendarse la adopción o el someterse técnicas de reproducción asistida teniendo en cuenta los conteos de carga viral (si estos están en niveles indetectables) y la condición clínica.

Es importante aconsejar la realización de técnicas de lavado de esperma en este grupo de pacientes, ya que si bien la posibilidad de primo infección no existe, si la de infección cruzada por otras cepas resistentes, favoreciendo así la aparición de mutaciones virales y resistencia a los antiretrovirales (24,45,46).

Toda decisión acerca del uso de terapia antiretroviral y otros medicamentos debe ser consultada con un experto o especialista en VIH (24).

Posterior al nacimiento, el infante con riesgo de exposición al VIH debe recibir quimioprofilaxis con Zidovudina durante 6 semanas (47).

### Adopción

Una opción para este grupo de pacientes que deseen no incurrir en los riesgos que podría suponer la utilización de células contaminadas por el virus es la adopción; sin embargo, no es tan frecuente debido a la complejidad en su gestión, la demora en su consecución, las consideraciones éticas que plantea y la negativa de muchos países a conceder adopciones a parejas infectadas por el VIH (48).

## MANIPULACIÓN DE MUESTRAS EN LABORATORIO

El manejo y congelamiento de las muestras, gametos y embriones de pacientes infectados con el VIH amerita un especial cuidado para evitar el riesgo de contaminación cruzada, prefiriendo su realización en compartimentos aislados en tanques diferentes para cada tipo de infección. Es importante tener en cuenta las medidas universales en materia de seguridad biológica para protección del personal que manipula dichas muestras (49,50).

## RESULTADOS

La evidencia disponible establece que la infección por VIH altera la fertilidad en hombres y mujeres a través de diversos mecanismos. Las diferentes técnicas de reproducción asistida deben ser ofrecidas a las parejas seropositivas por el proveedor con mayor experiencia en el área con el objetivo de mejorar las tasas de embarazo y disminuir el riesgo de transmisión vertical u horizontal.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos con la presente revisión, se considera importante la adecuada asesoría de las parejas con diagnóstico de infección por VIH en al menos uno de sus miembros ante el deseo de una gestación, con el objetivo de disminuir tasas de seroconversión y mejorar las de embarazo. Hay que tener en cuenta que el manejo debe ser provisto por personal idóneo. En la actualidad se cuenta con múltiples técnicas que brindan unos niveles de seguridad adecuados para el manejo de este grupo de pacientes, los cuales se encuentran al alcance de la población que así lo requiera.

## CONCLUSIONES

Cada vez es mayor el número de pacientes en edad reproductiva infectados por el VIH, con deseo de experimentar una paternidad biológica. En la actualidad las técnicas de reproducción asistida han permitido la consecución de embarazos con conservación de la carga genética de cada uno de los miembros integrantes de la pareja, bajo unos parámetros aceptables de seguridad en cuanto a la posibilidad de transmisión, ya sea de índole vertical u horizontal para la infección por VIH.

Debe tenerse en cuenta que la infección por VIH, así como su tratamiento puede generar un detrimento en las tasas de fertilidad de este grupo de pacientes, debido a múltiples factores, entre los que se encuentra las alteraciones en la salud de los individuos ocasionadas por el propio virus, como las causadas por las infecciones oportunistas, así como el impacto de la terapia antiretroviral sobre los gametos, con un mayor compromiso del ovocito sobre el espermatozoide.

Es importante analizar cada caso por separado al momento de determinar que técnica de reproducción asistida es más favorable para la pareja. Es indispensable conocer el estado de portador de cada uno de los individuos que la conforman, evaluar si existe seroconcordancia o no respecto a la infección y cuál de los integrantes de la pareja ostenta el carácter de seropositividad.

Parece que el escenario de mayor complejidad estaría dado por aquellas parejas serodiscordantes, en las cuales el miembro masculino es el portador, ya que los procesos implican la utilización de material y/o gametos posiblemente contaminados, para ser transferidos a una mujer seronegativa. Sin embargo, la inseminación con técnicas como el lavado del semen mediante doble gradiente y swim up asociado a la realización de PCR en la muestra resultante pareciera ser una técnica de baja complejidad segura sin reporte de seroconversión a la fecha. De no ser posible la realización de PCR en la muestra espermática, es aconsejable recurrir a técnicas de mayor complejidad, como la inyección intracitoplasmática de espermatozoide.

En casos en los que la mujer es portadora con una pareja seronegativa, las técnicas a implementar resultan menos complejas, siendo la primera opción la inseminación con semen homólogo y así evitar un contacto de riesgo. Cuando existe seroconcordancia, las medidas deben estar dirigidas hacia la disminución en la posibilidad de reinfección y mutación viral hacia formas más resistentes.

## DECLARACIÓN CONFLICTOS DE INTERÉS

Se declara que ninguno de los autores presenta conflicto de interés en la realización del presente manuscrito.

## FINANCIACIÓN

La financiación del presente manuscrito se realizó por medios propios de los autores.

## REFERENCIAS

1. Al-Khan A, Colon J, Palta V, Bardeguez A. Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:195-200.
2. Vogler, Mary A. Harjot, Singh. Wright, Rodney. Reproduction Decision Making for Couples Affected by HIV: A Review of the Literature. *International AIDS Society—USA Topics in HIV Medicine*. Volume 12 Issue 2 May/June 2004.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR-19):1-57.
4. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Guidelines for reducing risk of viral transmission during fertility treatment. *Fertil Steril* 2006;86:s11-7.4).
5. Ministerio de Protección Social y expertos. Estimación de la Epidemia VIH/SIDA en Colombia.. Bogota. Agosto 2005.
6. Ministerio de Protección Social. Informe mundial de avances en la lucha contra el Sida. Colombia 2012 .
7. Programa conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/Sida – ONUSIDA. Ministerio de protección social, Colombia. Modelo de gestión integral de servicios de salud sexual y reproductiva y prevención de la infección por VIH. Guía técnica del proyecto INTEGRA. 2007.
8. Zutlevics, Tamara. Should ART be offered to HIV-serodiscordant and HIV-seroconcordant Couples: an ethical discussion? *Human Reproduction* No.8 pp. 2006; 21: 1956–1960.
9. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Committee Opinion No. 389, December 2007. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (6):1473-1478.
10. Thornton, Alice. Romanelli, Frank. Collins, Jana. Reproduction Decision Making for Couples Affected by HIV: A Review of the Literature. *Reproduction Decision Making* 2004; 12 ( 2).
11. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertility and Sterility*. 2010; 94 (1)
12. Vitaly A. Kushnir, M.D.,a and William Lewis, Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertility and Sterility*. 2011; 96( 3).
13. Tindall B, Forde S, Goldstein D, Ross MW, Cooper DA. Sexual dysfunction in advanced HIV disease. *AIDS Care* 1994; 6:105–7.
14. Collazos, Julio; Martínez, Eduardo; Mayo, José; Ibarra, Sofía. Sexual Dysfunction in HIV-Infected Patients Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy. November 1, 2002 - Volume 31 - Issue 3.
15. Waters L, Gilling C, Boag F. HIV infection and subfertility. *International Journal of STD & AIDS* 2007; 18: 1–6.
16. Chirgwin KD, Feldman J, Muneyyirci-Delale O, Landesman S, Minkoff H. Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1996;12:489–94.
17. Van Blerkom J. Mitochondria in human oogenesis and preimplantation embryogenesis: engines of metabolism, ionic regulation and developmental competence. *Reproduction* 2004;128:269–80.
18. Massad LS, Springer G, Jacobson L, Watts H, Anastos K, Korn A, Cejtin H, Stek A, Young M, Schmidt J, Minkoff H. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *AIDS* 2004; 18(2):281-286.
19. Parveen Reshi Iqbal M. Lone, Human immunodeficiency virus and pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* (2010) 281:781–792.
20. Mirpuri, Julie . Issues of Prematurity and HIV Infection. *Clin Perinatol* 37 (2010) 887–905.
21. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003;17:1769–85.
22. Lewis W. Mitochondrial dysfunction and nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy: experimental clarifications and persistent clinical questions. *Antiviral Res* 2003;58:189–97.
23. Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics* 2004; 114:e598–603
24. Loutfy MR, Margolese S, Money DM, Gysler M, Hamilton S, Yudin MH. Canadian HIV Pregnancy Planning Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(6):575–590.
25. Mandelbrot L, Heard I, Henrion-G\_eant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997; 349:850–1.
26. Fakoya A, Lamba H, Mackie N, Nandwani R, Brown A, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Medicine* (2008), 9, 681–720.
27. Cohen M; Chen Y et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.
28. Byrne, Laura. Fakoya, Ade. Harding, Kate. HIV in pregnancy: an international perspective. *RCOG*. 2012; 14:17–24.
29. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril* 2002;77(2):218-222.
30. Semprini AE, Fiore S (2004) HIV and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:257–262.
31. Ahizechukwu, Eke. Chikelue, Oragwu. Sperm washing to prevent HIV transmission from HIV infected men but allowing conception in sero-discordant couples. *The Cochrane Library* 2011, Issue 4.
32. Ruibal M, Larcher JS. Riesgo de transmisión del HIV en parejas serodiscordantes en tratamiento de fertilidad. *Reproducción* 2009; 24: 115-127.
33. Cadavid, Angela. Virus of Sexual transmission: Semen and virus relationship. *Walter Cardona Maya\*, María Teresa Rugeles\*\**. *Actas Urol Esp*. 2012; 34(10).
34. Cardona, Walter. Interacción entre espermatozoides humanos y el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Urol Esp*; 33(3).
35. Politch J, Xu C, Tucker L, Anderson D. Separation of human immunodeficiency virus type 1 from motile sperm by the double tube gradient method versus other methods. *Fertility and sterility* Vol. 81, no. 2, february 2004.
36. Eke AC, Oragwu C, Sperm washing to prevent HIV transmission from HIV infected men but allowing conception in sero-discordant. couples (Review).

- The Cochrane Collaboration. 2011, Issue 4.
37. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S156-62.
  38. Benoît Lesage, Anne-Sophie Vannin, Serena Emiliani, Laurent Debaisieux, Yvon Englert, et al. Development and evaluation of a qualitative reverse-transcriptase nested polymerase chain reaction protocol for same-day viral validation of human immunodeficiency virus type 1 ribonucleic acid in processed semen. *Fertility and sterility*. Vol. 86, No. 1, July 2006.
  39. Semprini AE, Bujan L, Englert Y, Smith CG, Guibert J, et al. Establishing the safety profile of sperm washing followed by ART for the treatment of HIV discordant couples wishing to conceive. *Hum Reprod*. 2007 Oct;22(10):2793-4.
  40. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, et al. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1 serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2007;22(3):772-777.
  41. Bujan L, Pasquier C, Labeyrie E, et al. Insemination with Isolated and Virologically Tested Spermatozoa is a Safe Way for Human Immunodeficiency Type 1 Virus- Serodiscordant Couples with an Infected Male Partner to Have a Child. *Fertil Steril* 2004;82(4):857-862.
  42. Jauregui Rueda, H, Pasqualini S. 3° International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and treatment. Rio de Janeiro, Julio 2005.
  43. Anderson, Deborah. Joseph A. Politch, Harvard Medical School. Providing Fertility Care to HIV-1 Serodiscordant Couples: A Biologist's Point of View. *The American Journal of Bioethics*. 2003; 3( 1): 47-48.
  44. Partisani, Ohl J., Wittemer C, et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 2005;20(11):3136-3140.
  45. Fakoya, A, Lamba, H, Mackie, R et al. BHIVA Pregnancy Guidelines. [www.bhiva.org/guidelines/2005/pregnancy/Pregnancy2005.doc](http://www.bhiva.org/guidelines/2005/pregnancy/Pregnancy2005.doc)
  46. Smith DM, Wong JK, Hightower GK, Ignacio CC, Koelsch KK, Petropoulos CJ, et al. HIV drug resistance acquired through superinfection. *AIDS* 2005;19:1251-6.
  47. Mark Mirochnick, Brookie M. Best, Diana F. Clarke. *Antiretroviral Pharmacology: Special Issues Regarding Pregnant Women and Neonates*. *Clin Perinatol* 37 (2010) 907-927.
  48. Hernández, Núñez. Reproducción en parejas serodiscordantes para el VIH. Aproximación a la situación actual. *J. Familiar Medicine*. 2003; 13( 2).
  49. Benifla JL, Letur-Ko'nirsch H, Collin G et al. (2000) Safety of cryopreservation straws for human gametes or embryos: a preliminary study with human immunodeficiency virus-1. *Hum Reprod* 15,2186-2189.
  50. Carole Gilling-Smith, Serena Emiliani, Paula Almeida, Corinne Liesnard. Laboratory safety during assisted reproduction in patients with blood-borne viruses. *Human Reproduction* 2005; 20(6 ): 1433-1438.