

Osateba

OSASUNERAKO
TEKNOLOGIEN
EBALUAKETA
EVALUACION DE
TECNOLOGIAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME

Lavado seminal en VIH para fecundación artificial

I. <i>Introducción</i>	7
II. <i>Objetivos</i>	11
III. <i>Material y Método</i>	15
IV. <i>Infección de VIH-1 y SIDA: Características y situación de la epidemia en España</i>	21
V. <i>Lavado de semen en VIH-1 positivos: finalidad y descrip- ción de la técnica</i>	25
VI. <i>Estado del conocimiento acerca de la seguridad y efectividad de la técnica</i>	31
VII. <i>Situación de la técnica en España y en los países del entorno</i>	37
VIII. <i>Impactos: Éticos y sociales</i>	43
IX. <i>Discusión</i>	49
X. <i>Conclusiones</i>	55
XI. <i>Bibliografía</i>	59
XII. <i>Tablas de síntesis de la evidencia</i>	65
<i>Anexos</i>	73

AZAROA / NOVIEMBRE 2001

Este informe ha finalizado en noviembre de 2001, ha sido elaborado por:

Autores

- Flavia Salcedo Fernández
- José Asua Batarrita
- Marta López de Argumedo González de Durana
- Patxi Fuertes

Equipo investigador del proyecto:

Luis Guerra Romero
Javier Rey del Castillo
Daniel Zulaika

Financiación

Convenio de colaboración con el Instituto de Salud Carlos III y las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias a petición de la Subcomisión de Prestaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Edita:

Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria.
C/ Donostia-San Sebastián, 1
01010 Vitoria-Gasteiz
Tel.: 945019250
Fax: 945019280
e-mail: osteba-san@ej-gv.es
<http://www.euskadi.net/sanidad/osteba>

Depósito Legal

VI-494/04

Este documento debe ser citado como:

Salcedo F, Asua, J, López de Argumedo M, Fuertes P. Lavado de semen en VIH positivos para fecundación artificial. Proyecto de investigación nº 00/10014. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco 2001. Informe nº: Osteba E-01-08

Resumen

RESUMEN

El lavado de semen de hombres con infección por VIH-1, es una técnica que se realiza en algunos centros de reproducción humana asistida para separar los espermatozoides móviles, en teoría libres del virus, del resto de semen y con ello eliminar o reducir el riesgo de transmisión de la infección a la madre y al recién nacido.

Esta técnica consiste en someter al semen a un doble lavado, primero haciendo que atraviese por un gradiente de varias densidades por medio de centrifugación y luego dejando que naden hacia arriba los espermatozoides móviles que son los que se utilizan para la fecundación.

Objetivos

- 2.1. Revisar la evidencia disponible sobre la seguridad, eficacia y efectividad del lavado de semen en VIH-1 positivos para la fecundación artificial.
- 2.2. Estimar el nivel de implantación de esta técnica en España y en los países del entorno.
- 2.3. Analizar las posibles repercusiones éticas, legales, sociales y económicas, sobre la salud de la población y la organización del sistema sanitario que el uso de esta técnica puede generar.

Metodología

- Se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura utilizando como criterio de inclusión, los estudios que traten sobre el lavado de semen para la fecundación artificial. Las palabras claves empleadas para la búsqueda fueron: Sperm wash, HIV discordant, seminal wash, assisted reproduction, HIV and insemination, safety, effectiveness, review assisted reproduction and HIV y safety semen percoll.

Se han utilizado las siguientes bases de datos: INAHTA, Cochrane Library, Medline y web de temas relacionado. En el periodo 1992 a octubre de 2001. Idiomas: ingles, castellano y francés.

- Se ha realizado una encuesta por correo dirigida a los centros y servicios de reproducción asistida de España, así como un sondeo en los países del entorno para conocer el nivel de implantación de la técnica.

Resultados.

Se han identificado 11 estudios, casi todos de baja calidad metodológica. Los resultados obtenidos en ellos muestran que no se ha producido ninguna seroconversión al VIH-1 en las mujeres que se les ha realizado fecundación artificial con lavado seminal para VIH-1 positivo, ni en los recién nacidos.

A pesar de los buenos resultados clínicos quedan aspectos relacionados con la aplicación de la técnica que deben ser considerados en el diseño de futuras investigaciones que puedan confirmar la seguridad de los productos utilizados y la efectividad de la técnica.

En España se tiene conocimiento de 18 centros de reproducción asistida que ofertan el lavado seminal para VIH-1 positivos. De estos, once la conciertan con otra entidad.

En los países del entorno se dispone de información de que se está realizando la técnica en Italia, Alemania, Francia, Reino Unido, Suecia y Suiza. Casi todas las experiencias se están realizando siguiendo un protocolo de estudios y en poco lugares dentro de cada país. En ninguno de los países es una prestación del sistema sanitario público.

Según se recoge en la Ley 14/1986 General de Sanidad, en el Real Decreto 63/95 sobre ordenación

de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud, en la Ley 35/1988 sobre Reproducción Humana Asistida y en el Real Decreto 415/1997 sobre la creación de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida, la introducción de una técnica ha de ir precedida de una valoración de la misma en los aspectos de seguridad, eficacia y eficiencia, acompañada de criterios y normas para mejor orientación en su utilidad y de un seguimiento y evaluación de los resultados y complicaciones de la misma.

Por todo lo anterior se ve la necesidad de considerar al lavado de semen en VIH-1 para fecundación artificial de mujeres VIH-1 negativas, como una técnica en fase experimental, en la que la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida podría desempeñar un protagonismo en la información, aprobación y seguimiento de los estudios a realizar, ya que si bien la técnica objeto del informe no puede considerarse una técnica de reproducción asistida, es éste el marco en el que se utiliza

I. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

La introducción de la terapia antirretroviral ha cambiado significativamente la calidad de vida de las personas infectadas por el VIH-1, debido a que ha permitido una mejora en la situación inmunológica, en el pronóstico de la enfermedad y ha producido, en consecuencia, una reducción de la incidencia y de la mortalidad por SIDA.

En España hay aproximadamente entre 110.000 a 150.000 (Centro Nacional de Epidemiología, 2001; Secretaría Plan Nacional sobre Sida, 2001) personas con infección de VIH-1, de los cuales un 80% son varones, siendo el grupo de edad de 20 a 39 años el más afectado. Tomando en cuenta estos datos, el potencial de parejas serodiscordantes, donde el hombre es VIH-1 positivo y la mujer VIH-1 negativa, puede ser alto.

Debido a los cambios de comportamiento de la enfermedad, con una mayor estabilidad de la infección y una mejora en la expectativa de vida, muchas de estas parejas se pueden plantear el tener hijos.

Ante esta situación son posibles varias opciones:

- La adopción de un niño, aunque es difícil de lograr puesto que la condición de infectado suele ser motivo de rechazo de la solicitud.
- Reproducción asistida con donante de semen sano.
- Tener hijos biológicos. En este caso hay varias alternativas aunque en todas existe el potencial riesgo de transmisión de la infección a la mujer

y al recién nacido. Entre estas opciones se encuentran:

1º Concepción natural, la cual puede ser a través del coito no protegido, cuyo riesgo se ha calculado que puede ser de aproximadamente de 3 por 1000 (Marina et. al., 1999) o mediante el consejo dirigido que consiste en la realización del de coito sin protección solo en el momento de la ovulación (Mandelbrot,1997) donde el riesgo, a pesar de ser menor, sigue existiendo.

2º. Lavado de semen en VIH-1 para la fecundación artificial, utilizada desde 1988 (Semprini, 1992). Esta técnica consiste en someter el semen a un doble lavado: primero haciendo que atraviese por un gradiente de varias densidades mediante centrifugación y luego dejando que naden hacia arriba los espermatozoides móviles, que son los que se utilizan para la fecundación.

Esta técnica se basa en el supuesto de la no presencia de VIH-1 en la fracción de espermatozoides, por lo que al separarlos del resto de componentes del semen, que sí puede contener el virus, se consigue lograr una fecundación con menos riesgo de contagio para la mujer y su descendencia.

Valorar la seguridad y la efectividad de esta técnica dadas las implicaciones médicas, éticas, y legales que plantea este tratamiento a parejas serodiscordantes, son algunos de los aspectos que se abordan en este informe.

II. Objetivos

2. OBJETIVOS

Para la realización de este informe se han propuesto los siguientes objetivos:

2.1. Revisar la evidencia disponible sobre la seguridad, eficacia y efectividad del lavado de semen en VIH-1 positivo para la fecundación artificial.

2.2. Estimar el nivel de implantación de esta técnica en España y en los países del entorno.

2.3. Analizar las posibles repercusiones éticas, legales, sociales y económicas, sobre la salud de la población y la organización del sistema sanitario que el uso de esta técnica puede generar.

III. Material y Método

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Identificación y síntesis de la evidencia científica.

Partiendo de una revisión preliminar realizada, donde se constata la poca cantidad de estudios que abordan el tema, se ha priorizado la exhaustividad de la información sobre la precisión, no limitando en la estrategia de búsqueda los estudios por su diseño. La calidad será evaluada *a posteriori*.

➤ Se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura con los siguientes criterios de inclusión:

- Sobre la técnica: estudios que traten sobre el lavado de semen para la eliminación del VIH-1.
- Sobre la intervención: el lavado de semen en VIH-1 positivos para fecundación artificial.
- Sobre los resultados:
 - En relación a la seguridad: efectos adversos originados por la aplicación de la técnica.
 - En relación a la eficacia y efectividad: mujeres fecundadas con esta técnica y no contagiadas, y nacidos con esta técnica sin infección.
- Sobre el diseño de los estudios:
 - Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.
 - Ensayos controlados aleatorizados.
 - Estudios de serie de casos.

➤ Los criterios de exclusión han sido:

Estudios sobre descripción de la técnica y los estudios a propósito de un caso o anécdotas.

➤ Fecha de búsqueda: de 1992 a octubre de 2001. (Se inicia la búsqueda en 1992 ya que es el año en que se publicó el primer artículo que trata de esta técnica).

➤ Idiomas: en castellano, inglés, y francés.

➤ Fuentes de Información:

- Cochrane Library.
- INAHTA.
- Medline.
- Base de datos de literatura gris.

➤ Estrategia de búsqueda:

Las palabras claves empleadas para la búsqueda fueron:

- Sperm wash.
- HIV discordant.
- Seminal wash.
- Assisted reproduction.
- HIV and insemination
- Safety.
- Effectiveness.
- Review assisted reproduction and HIV.
- Safety semen percoll

Se realizó una búsqueda a través de las referencias de los artículos encontrados.

➤ Identificación, selección y síntesis de los estudios localizados.

Se ha analizado el título y el resumen de todos los artículos encontrados y seleccionado los que podrían ser de interés para el tema planteado. A conti-

nuación se han clasificado en según niveles de calidad de la evidencia utilizando para ello la escala de evaluación de la calidad de evidencia científica propuesta por Jovell y Navarro (*ver Anexo I*).

- Elaboración de tablas de síntesis de la evidencia científica en donde se presentan los estudios más relevantes.

3.2 Nivel de implantación de la técnica en España y en países del entorno.

Para conocer el nivel de implantación de la técnica en España y en los países del entorno se siguió el siguiente proceso:

3.2.1. En España:

1º - Sondeo realizado a los responsables de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Estado, donde se solicita información sobre el uso de la técnica en sus respectivos ámbitos de actuación.

2º - Encuesta a los centros y servicios de reproducción asistida del Estado Español que aparecen en el Registro de Centros/Servicios de la Dirección General de Salud Pública y Consumo del Ministerio de Sanidad y Consumo. Se envió por correo el cuestionario (*ver Anexo II*) a los 143 que aparecen en la guía del año 2000 (Secretaría General Técnica, 2000), la más reciente disponible en el momento de realizar la encuesta.

La información solicitada se ha centrado en tres puntos:

- a) Conocer qué centros/servicios ofertan la técnica, ya sea porque la realizan o la conciertan con otra entidad.
- b) La forma de realización de la técnica.
- c) Conocer el número de centros/servicios que tienen prevista su utilización.

La encuesta se envió el 23 de octubre de 2001, realizándose un nuevo envío el 20 de noviembre de 2001 en aquellos centros/servicios que no habían contestado. En total contestaron 73 centros/servicios. Del conjunto de los 143 cuestionarios enviados, 9 fueron devueltos por correos (destinatario desconocido). El porcentaje de respuesta ha sido del 54%.

3.2.2. Países del entorno.

Por otra parte, para saber qué países del entorno están realizando lavado de semen en VIH-1 positivos para fecundación artificial, se realizó un sondeo dirigido tanto a los miembros de la red INAHTA, como a las unidades de evaluación europeas que habían participado en el proyecto ECHTA (Coordinación Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), financiado por la Comunidad Europea. También se hizo una búsqueda por Internet y además se utilizó información de interés que se obtuvo por medio de la revisión bibliográfica.

3.3. Valoración de las repercusiones éticas, legales y sociales, así como el impacto económico y de organización sobre el Sistema Sanitario.

Para tratar estos aspectos se ha recurrido a la consulta con expertos.

3. 4. Revisión Externa.

El borrador de este documento ha sido enviado a expertos de las áreas relacionadas con el tema, que han aportado sus opiniones derivadas de sus experiencias lo que ha permitido algunos replanteamientos y la redacción definitiva tal como se presenta a continuación

*IV. Infección de VIH-1 y
SIDA. Características y
situación de la epidemia en
españa*

4. INFECCIÓN DE VIH-1 Y SIDA. CARACTERÍSTICAS Y SITUACIÓN DE LA EPIDEMIA EN ESPAÑA.

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, SIDA, es causado por un retrovirus ARN que se transmite por sangre, contacto sexual o vertical de madre a hijo. Afecta sobre todo a los linfocitos T, a los macrófagos y células del sistema nervioso central, que tienen la característica común de contener el receptor vírico, la molécula CD4.

La última revisión de la clasificación de la infección por el virus, realizada en 1993 por el CDC de Atlanta, establece nueve grupos en base a los cuadros clínicos asociados con la infección por el virus y al recuento de linfocitos T CD4+. Estas nueve categorías son mutuamente excluyentes. Por definición tiene SIDA cualquier persona con infección por el VIH-1 y con un recuento de linfocitos T CD4+ < 200/μl.

Tal como plantea la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (2001), en su Plan para el trienio 2002- 2005 la epidemia de VIH-1 y SIDA en España se ha caracterizado por:

- La rápida propagación del VIH-1 durante la década de los ochenta, sobre todo en personas usuarias de drogas de vía parenteral (UDVP).
- Tardanza en la instauración de programa de prevención dirigido a UDVP, que convirtió a España en el primer país de Europa en tasas de SIDA.
- Gran cantidad de UDVP infectados, la mayoría jóvenes sexualmente activos, lo que dio lugar a

la transmisión secundaria del VIH-1 por vía heterosexual y perinatal.

- El progresivo descenso de la transmisión desde comienzo de los noventa, por la puesta en marcha de programas de prevención y por la reducción de prácticas de riesgo sobre todo en colectivos homosexuales y en mujeres dedicadas a la prostitución. También contribuyó a esta disminución el hecho de que el número de jóvenes que se iniciaron en el consumo de drogas por vía parenteral fue significativamente menor que en años anteriores.
- La extensión de las terapias antirretrovirales de alta eficacia desde 1997, originó una mejora en la situación inmunológica, en el pronóstico y en la calidad de vida de las personas infectadas con el VIH-1. Esto se tradujo en una reducción de la incidencia de SIDA y de la mortalidad.

Todo lo anterior ha configurado un panorama en la realidad española en donde se calcula que actualmente hay entre 110.000 y 150.000 personas vivas que padecen la infección por VIH-1 (*ver Tabla 1*).

Tabla 1

Personas que viven con infección por VIH	110.000–150.000
Características de las personas que viven con VIH-1	Porcentajes
Usuarios de drogas por vía parenteral	50% - 60%
Riesgo heterosexual.	20% - 30%
Hombres con prácticas homosexuales	15% - 25%
Mujeres	20% - 24%
Niños (menores de 13 años)	< 1%

Fuente: Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Plan Multisectorial 2001-2005

*V. Lavado de semen en VIH-1
positivos: finalidad y
descripción de la técnica*

5. LAVADO DE SEMEN EN VIH-1 POSITIVOS: FINALIDAD Y DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

El lavado de semen de hombres con infección por VIH-1 es una técnica que se realiza en algunos centros de reproducción humana asistida para separar los espermatozoides móviles del resto de semen y con ello eliminar o reducir el riesgo de transmisión de la infección a la madre y al recién nacido.

El semen humano está compuesto por:

- Plasma seminal.
- Células no espermáticas: leucocitos, macrófagos y células epiteliales,
- Células gaméticas o espermatozoides: móviles e inmóviles.

Los partidarios de la técnica de lavado de semen en VIH-1 positivos se apoyan en la hipótesis de que el virus no está presente en los espermatozoides pero sí en el plasma seminal y en las células no espermáticas. Existe controversia en este sentido ya que diferentes autores (Baccetti et. al , 1994, 1998; Herrera, 1998; Quayle et. al.,1998; Alexander, 10998;Kim et. al. ,1999; Piombi y Bacceti, 2000) que han abordado la problemática de saber si el espermatozoide es vehículo o no del VIH-1, presentan estudios con resultados dispares.

El precursor de esta técnica el Dr Semprini reportó en 1992 los primeros casos de parejas serodiscordantes (hombre VIH-1 positivo y mujer VIH-1 negativa) que han concebido mediante el uso del lavado seminal.

La técnica de eliminación del VIH-1 consiste en someter a la muestra de semen a un doble proceso de lavado: con Gradiente de Pendiente y con Swim-Up.

Estas dos técnicas se utilizan de forma habitual en reproducción humana para separar y seleccionar los espermatozoides móviles, los aptos para fecundación. La novedad es que en el lavado seminal para VIH-1 positivos se utilizan las dos técnicas conjuntamente.

▪ El procedimiento utilizado para el lavado de semen consiste:

- 1) Obtención de la muestra de semen por masturbación, después de 3 ó 4 días de abstinencia
- 2) Licuefacción del eyaculado por exposición a temperatura ambiente durante 30 ó 60 minutos.
- 3) Separación de los espermatozoides móviles del resto de semen. Para ello se somete a la muestra :
 - a) Primero a Gradiente de Pendiente,
 - b) Se realiza uno o dos lavado con un medio de lavar espermatozoides.
 - c) Y luego se aplica el Swim-Up.
- 4) La muestra de espermatozoides obtenida se divide en varias partes para los siguientes usos, (Marina, [1995]):
 - a) Una parte se usa para la valoración de la muestra mediante recuento espermático y porcentaje de movilidad (en caso de no haberse realizado con anterioridad).
 - b) Otra, para la determinación del VIH-1 mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa – PCR

- c) La otra fracción para realizar la reproducción asistida, en caso de que la PCR haya sido negativa.

Aunque la cantidad usada en cada una de esas fracciones puede variar, es necesario utilizar al menos la mitad de los espermatozoides obtenidos para realizar la detección del VIH-1.

A continuación se describen con más detalle cada una de las técnicas utilizadas para el lavado seminal.

5.1. Técnica Gradiente de Pendiente.

La técnica consiste en formar diferentes capas de densidades variables. En un tubo de centrifugadora se pone la capa de mayor densidad en el fondo y sobre ésta se colocan otras capas en densidad decreciente. El número de capas, la densidad y el volumen de las mismas variará dependiendo de los componentes de la muestra a separar. Cuando se realiza la centrifugación cada componente celular comienza a descender por el gradiente hasta que llega a la zona en que la densidad de la solución es igual a su propia densidad. La velocidad a la que sedimenta cada uno de los componentes depende fundamentalmente de su tamaño y de su forma. Los componentes de menor tamaño necesitan mayor fuerza de centrifugación y mayor tiempo para alcanzar la capa de su misma densidad. (Marina, [1995])

Para conseguir la separación de los espermatozoides se pone la muestra de semen en la parte de arriba de un tubo de ensayo donde se han preparado los gradientes a diferentes porcentajes. En lavado seminal para VIH-1 se utilizan generalmente tres

capas. Aunque los porcentajes pueden ser muy variados los más usados son de 50%, 70% y 85% ó 90%.

Para realizar los gradientes se utiliza una solución que habitualmente es de partículas coloidales de sílice. Existen diferentes productos para realizar los gradientes: Percoll, Ficoll, PureSperm, etc.

Se centrifuga el tubo a una velocidad y un tiempo que varía según los diferentes estudios, oscilando entre los 300 ó 400 g durante 20 ó 30 minutos.

Después de la centrifugación los espermatozoides móviles se localizarán en la capa de mayor densidad, es decir en el fondo del tubo. Para recuperarlo se debe tener cuidado de que no se contamine con las otras capas superiores donde puede estar presente el VIH-1. Para esto se proponen diferentes procedimientos: quitar gradiente por gradiente utilizando pipetas diferentes o perforar el fondo del tubo para retirar el pellet por debajo.

Se resuspende el pellet obtenido en un medio de lavado de espermatozoides, (EARLE, Ham F10, etc). Y se vuelve a centrifugar y se retira el sobrenadante, este proceso se realiza una o dos veces. El pellet recuperado es sometido a la técnica de Swim-Up.

El Percoll, como se ha señalado antes es un producto utilizado para realizar los gradientes, se compone de partículas de sílice coloidal de 15-30 nm de diámetro recubiertas de polivinilpirrolidona. Aunque su uso ha estado muy extendido en la reproducción humana asistida, este producto ha sido retirado del

mercado americano en 1996 por problemas de seguridad (Sharma,1999).

5.2. Técnica de Swim-Up.

Esta técnica se basa en una selección de los espermatozoides por su movilidad. El pellet recuperado, tras la centrifugación en gradientes de pendiente se coloca en un tubo estéril al que se añade cuidadosamente un medio de cultivo, luego se coloca inclinado a 45° en el incubador a 37° C de temperatura en una atmósfera de CO₂ al 5% durante una hora. Transcurrido este tiempo, se recoge el sobrenadante donde estarán los espermatozoides móviles que habrán nadado desde el pellet. Del sobrenadante se recoge la parte superior dejando en el tubo la parte que contacta con el pellet.

5.3. Detección del VIH-1 en las muestras de semen lavadas.

El estudio para determinar la presencia del VIH-1 en las muestras de semen lavadas se realiza mediante pruebas que utilizan la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Existen diferentes técnicas como el AMPLICOR® y el NASBA®. Ambas están basadas en la amplificación del ARN del VIH-1 pero utilizan métodos de detección diferentes: Amplicor utiliza la colorimetría y Nasba la electroquimioluminiscencia. El nivel de detección mínimo para el NASBA es de 15 copias/ml y para el Amplicor de 200 copias/ml.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

La PCR consiste en amplificar enzimáticamente secuencias específicas del material genético a estu-

diar. En caso de presencia de ARN del VIH-1 en la muestra, éste es aislado, purificado, y convertido posteriormente a ADNc (ADN complementario) mediante una transcriptasa inversa, y amplificado usando la tecnología PCR.

El posible ADN provírico presente es aislado, purificado y amplificado del mismo modo.

Se utilizan cebadores de la región *gag* y se caracteriza el ADN amplificado con técnicas de hibridación de los ácidos nucleicos.

La técnica permite presentar resultados cualitativos del ADN, o resultados cuantitativos del ARN inicial de la muestra. Esto se consigue gracias a la coamplificación de un ARN sintético añadido a la muestra en los primeros pasos de la técnica, siendo extraído, transcrito y amplificado en paralelo al ARN del VIH-1.

*VI. Estado del conocimiento
acerca de la seguridad y
efectividad de la técnica*

6. ESTADO DEL CONOCIMIENTO ACERCA DE LA SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA

No se ha encontrado ninguna revisión sistemática que aborde el lavado de semen en VIH-1 positivos para la reproducción asistida. Dada las características del tema tampoco hay ningún ensayo clínico aleatorio controlado.

Los estudios encontrados en esta revisión son en total 11, y la mayoría son series clínicas, sin grupo control. Este tipo de diseño se corresponde con el nivel VIII de la escala de clasificación de la evidencia científica, propuesta y modificada por Jovell y Navarro, y se caracterizan por tener una pobre fuerza de evidencia.

Del total de los artículos encontrados, 7 abordan el lavado de semen desde la perspectiva de su aplicación en la fecundación artificial de parejas serodiscordantes, han sido realizados por grupos de reproducción asistida de Italia, España (Barcelona), Grecia, Inglaterra y Alemania que trabajan desde hace varios años con esta técnica, cuyo precursor es el italiano Semprini que ha comunicado su aplicación desde el año 1988. De estos artículos se incluyen cinco en la revisión. Dos han sido excluidos porque su enfoque es meramente descriptivo de sus programas de reproducción para parejas VIH-1 discordantes.

Para presentar los resultados se ha creído conveniente dividirlos de la siguiente manera:

- Aquellos que abordan el lavado de semen desde el punto de vista de su efectividad en cuanto a la eliminación del VIH-1 de la fracción de es-

permatozoides móviles que son los aptos para la fecundación.

- Aquellos que abordan el lavado de semen en VIH-1 positivos en el marco de la reproducción asistida a parejas serodiscordantes (hombres VIH-1 positivos y mujeres VIH-1 negativas) que desean tener hijos biológicos sin riesgo de transmisión para la madre y el recién nacido.

6.1. Resultados sobre los estudios que abordan la efectividad del lavado de semen para la reducción del VIH-1 de los espermatozoides móviles.

Solo se han encontrado cuatro estudios que abordan la evaluación de efectividad del lavado de semen para eliminar o reducir el VIH-1 de los espermatozoides, para ser usado en la fecundación artificial (Chrystie et. al., 1998; Kim et.al., 1999; Hanabusa et. al., 2000; Pasquier et. al, 2000). Todos ellos han sido realizados como fase previa a la implantación de programas de Reproducción Asistida con lavado seminal para parejas serodiscordantes al VIH-1. Salvo el estudio de Pasquier et. al. que trabajaron con 32 pacientes y procesaron 51 muestras de semen, los demás tenían tamaño de muestra pequeñas (12 pacientes o menos). Una descripción resumida de las características de estos estudios se puede ver en las tablas de síntesis de la evidencia presentadas al final de este documento.

Otros objetivos fueron abordados por estos estudios. El grupo de Kim et. al. se plantea también

determinar si el VIH-1 se encuentra en los espermatozoides. Chrystie et. al. comparan dos técnicas de lavado: el Percoll y el Ficoll. Y Pasquier et. al. evaluaron la eliminación de viriones del virus de la hepatitis C de los espermatozoides después del lavado seminal.

En todos los estudios se toman muestras de semen de pacientes VIH-1 positivos, y se les somete a un proceso de lavado, en unos casos (Kim,1999) con centrifugación con gradiente de pendientes de 80% y 40% en Medio Medical Isotónico, con Percoll a 56%, 64%, 72% y 80% (Habanusa) o con PureSperm a 50%, 70% y 90% (Pasquier), y en todos el proceso es seguido de Swim-Up.

En otro estudio (Chrystie) se probaron tres métodos diferentes:

Método A: gradiente discontinuo de Percoll a 50% y 90% en EBSS seguido de Swim-Up.

Método B: Gradiente discontinuo de Percoll a 50%, 90% y 100% en EBSS seguido de Swim-Up.

Método C: Ficoll en Menezo B2 y Swim-Up.

En tres de los estudios, (Kim, Hanabusa y Pasquier) se tomaron muestras de sangre a todos los participantes y se compararon los niveles del VIH-1 en sangre y semen.

Para la verificación de la presencia o ausencia del VIH-1 en las tres fracciones de semen después de lavado se utilizó en unos casos PCR y en otros NASBA. Los límites mínimos de detección de estas pruebas son variables entre los estudios, siendo el nivel de detección más bajo 20 copias/ml (Hanabusa et. al.) y 400 copias/ml (Chrystie et. al).

Para medir la eficacia del lavado, en tres de los estudios utilizaron semen de hombres negativos al VIH-1. Sometieron las muestras de semen a un medio de crecimiento de VIH-1 y luego realizaron el lavado seminal siguiendo el mismo procedimiento que en los casos de semen de pacientes VIH-1 positivos.

En cuanto a los resultados obtenidos, un estudio (Kim,1999) comunica que ha encontrado una pobre relación entre los niveles de VIH-1 en sangre y en semen. Encontraron el virus, una vez lavado y separado el semen, en el plasma seminal y en las células no germinales. Todas las fracciones de espermatozoide fueron negativas al ARN viral y al ADN proviral, tampoco encontraron niveles significativos de CD4, CCR5 o CXCR4 en los espermatozoides.

En otro estudio (Hanabusa, 2000) en uno de los 12 pacientes se detectó niveles de ARN viral y ADN proviral después del lavado con Percoll, pero cuando se realizó el Swim-Up todas las muestras fueron negativas.

En otro (Chrystie, 1998) el 40% (cuatro casos) de las muestras fueron positivas a la prueba después del lavado. Como posible explicación a este resultado se argumenta que puede ser debido a que el procedimiento de lavado no fue diseñado específicamente para eliminar el VIH-1 y que ellos están trabajando para mejorarlo empleando por ejemplo técnica de doble tubo, gradientes múltiples y lavado.

Pasquier et. al. detectaron ARN del VIH-1 en 14 de las 51 muestras de plasma seminal. En 9 de las muestras de células seminales fue detectado geno-

ma del VIH-1, pero no en la fracción de espermatozoides móviles. No encontraron correlación entre las concentraciones de ARN viral en sangre y en el plasma seminal.

En casi todos los estudios algunas muestras de los pacientes VIH-1 positivos presentaron niveles indetectables de virus antes de realizar el lavado, oscilando este dato entre un 9% (Kim), 16% (Hanabusa) y 50% (Chrystei) Como posible explicación de este resultado, algún autor plantea (Chrystie, 1998) que puede ser debido al escaso número de pacientes y a la fase de la enfermedad de los mismos.

6.2. Resultados sobre el lavado de semen en VIH-1 positivos para reproducción asistida en parejas serodiscordantes (hombres VIH-1 positivos y mujeres VIH-1 negativas).

Los resultados de los estudios son bastante homogéneos, prácticamente todos los autores aplican la técnica con ligeras variaciones, siguiendo el modelo propuesto por Semprini et. al. quienes reportaron en 1992 los primeros 29 casos de parejas serodiscordantes a los que se les realizó reproducción asistida después de someter al semen a un proceso de lavado.

Semprini et. al. aplicaron de forma seguida estas dos técnicas: primero la densidad de gradiente, utilizando Menezo B2, y en la fracción obtenida por este proceso realizaron luego el Swim-Up. Verificaron mediante inmunofluorescencia indirecta con los anticuerpos mononucleares contra el p17 de VIH-1

la ausencia de VIH-1 en las muestras de semen lavadas. Una vez descartada la presencia del VIH-1 de la fracción de espermatozoides móviles realizaron la inseminación artificial en las 29 mujeres de su estudio.

En los demás estudios (Marina, 1998 y 2000; Veiga, 1999; Loutradis, 2001) la variaciones encontradas en el procedimiento del lavado básicamente son: en los porcentajes de gradientes, algunos utilizan 50%, 70% y 90% mientras otros el 50%, 70% y 95%, en el tiempo y fuerza de centrifugación y sobre todo que se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como prueba para la detección del VIH-1 en las muestras de semen lavadas.

Semprini (1992) informa que del total de las 59 muestras de semen, ninguna dió positiva al VIH-1 después del lavado. No se dispone de más datos sobre la cantidad de muestras procesadas por este investigador en años posteriores. Otros estudios reportan entre un 3.6% y 5.6% (Marina, 2001; 1998) y 5% (Veiga, 7.7%) respectivamente, los porcentajes de muestras que han dado positiva después del lavado. Ninguno de los artículos revisados aportan datos sobre sí se midieron los niveles de VIH-1 en el semen antes de realizar el lavado.

Algunos de los estudios siguieron protocolos de investigación clínica aprobados por Comités Éticos. Sin embargo este dato no se explícita en otros.

Para la inclusión de las parejas en los estudios, los requisitos exigidos han sido:

- ♦ Desde el punto de vista de la enfermedad el criterio más importante es que el hombre esté estable en

cuanto a su infección, independientemente de su condición de infección por VIH-1 o SIDA. En algunos estudios (Marina, Viega) este criterio se fue modificando, inicialmente solo se admitían hombres que estuvieran en las categorías A1, A2, B1 y B2, según la clasificación del CDC del año 1993, pero luego se amplió a las demás categorías.

- ♦ Dado que la vía de contagio al VIH-1 ha sido preferentemente debido al consumo de drogas por vía parenteral, en la mayoría de los hombres se exigía que estuvieran libres de su adicción.

- ♦ Las mujeres debían ser seronegativas al VIH-1, tener un funcionamiento ovulatorio normal y no presentar patógenos cervicales.

- ♦ En ambos miembros de la pareja se realiza evaluación de la fertilidad y una serie de exámenes clínicos y de laboratorio.

- ♦ No se realizaron pruebas psicológicas y en todos los estudios se les informó sobre el potencial riesgo de contagio de infección en las mujeres y en los recién nacidos, firmando un documento de consentimiento informado antes de aplicar el tratamiento.

- ♦ En casi todos los estudios se realiza la estimulación ovárica de manera rutinaria, sin embargo Semprini (1992) solo la aplicaron en caso de cuatro intentos fallidos o cuando la mujer presentaba alteraciones que indicaran su uso.

En cuanto a los resultados de las técnicas aplicadas a la reproducción asistida se puede resumir que en el conjunto de los estudios revisados, se han atendido a un total de 612 parejas serodiscordantes. Se

han realizado más de 1713 ciclos de inseminación artificial y más de 76 de fecundación in-vitro con ICSI, habiendo nacido 359 niños y no se ha informado de ninguna seroconversión al VIH-1 ni en las mujeres ni en los recién nacidos¹.

¹ No se dispone de suficientes datos para calcular el número total de embarazos.

*VII. Estimación de la
implantación de la técnica
en España y en países del
entorno*

7. ESTIMACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DE LA TÉCNICA EN ESPAÑA Y EN PAÍSES DEL ENTORNO

7.1. Nivel de implantación de la técnica en España.

La técnica de lavado de semen en hombres VIH-1 positivos para fecundación artificial en sus parejas VIH-1 negativas, se está utilizando en España desde el año 1994. Actualmente se tiene información de que hay 18 Centros de Reproducción Humana Asistida que están ofertando esta técnica en España (*ver Anexo III*). De éstos, 6 centros² realizan todo el proceso, lavado seminal y técnica de reproducción asistida, un centro solo realiza el lavado³, mientras los 11 restantes tienen concertado el lavado con alguno de los otros centros⁴. Todos, a excepción de uno, son privados.

Por la información obtenida se tiene constancia de que esta técnica se está utilizando en el marco de un estudio de investigación aprobado por Comité Ético en uno de los centros. Este mismo centro realiza el lavado para seis de los centros de reproducción asistida que han contestado que conciertan esta actividad.

² De estos 6 centros, 5 han respondidos directamente a la encuesta realizada y de uno se ha obtenido información a través del sondeo realizado con los responsables de las agencias de evaluación.

³ Se trata de un centro de análisis genético que no está en la Guía de Centros de Reproducción Humana Asistida, pero que realiza el lavado seminal para dos centros que ofertan esta técnica.

⁴ Es necesario precisar que si bien 11 centros han respondido a la encuesta que conciertan el lavado seminal con otra entidad, no se ha indagado sobre las características de estos conciertos.

En otro centro se ha establecido un protocolo para el manejo de la parejas serodiscordantes. Dicho protocolo ha sido aprobado por el comité de ética y ensayos clínicos del centro y por el Departamento de Sanidad de su Comunidad Autónoma.

En cuanto a los estudios y requerimientos previos que se solicitan para la realización de la técnica, así como respecto a los criterios de inclusión de las parejas para este tratamiento, las respuestas recibidas han sido escasas pero se aprecia que existen variaciones entre los centros. En general, se realizan estudios para determinar si existen problemas de esterilidad en uno o en ambos miembros de la pareja y se valora la situación de la misma respecto al VIH-1.

Entre los estudios que se señalan están:

En el hombre:

- Test de supervivencia espermática (TSE)
- Analítica sanguínea completa, hemograma completo, bioquímica
- Hepática y renal, serología, etc.
- Frotis uretral
- Informe del Infectólogo que lleva su caso.
- En un centro, además, se solicita un informe psiquiátrico.

En la mujer: Revisión ginecológica

- Analítica sanguínea
- Analítica hormonal
- Frotis vaginal.
- Histerosalpingografía
- Rubeola y Toxoplasma (Serología)
- Determinación de carga viral por PCR previa a la fecundación artificial.

En la mayoría de los centros el criterio de inclusión más frecuente respecto a la mujer es que sea seronegativa al VIH-1⁵, y en cuanto al hombre algunos centros solo incluyen a los que están en los grupos A1, A2, B1 y B2 según la clasificación del CDC. Otros centros admiten a cualquier paciente VIH-1 independientemente de su clasificación y solo se exige que estén estables en su condición, valorándose entre otros aspectos, el que tenga una buena tolerancia al tratamiento antirretroviral, en caso de que esté en tratamiento y que no haya presentado ninguna enfermedad oportunista en los últimos seis meses, etc.

En todos los centros las parejas que van a recibir el tratamiento de reproducción asistida con lavado de semen para VIH-1 positivo tienen que dejar constancia de que han entendido los riesgos a los que se exponen y que asumen dichos riesgos. Para ello tienen que firmar un documento de Consentimiento Informado. En el *Anexo IV* se presentan modelos de Consentimiento Informado que han enviado algunos centros.

En todos los centros se realiza el mismo procedimiento de lavado que es el propuesto por Semprini y adoptado por otros grupos de reproducción asistida que están trabajando con esta técnica, es decir, gradiente de densidad seguido de Swim-Up, descri-

to en el punto 5 de este informe. De igual manera la prueba que se utiliza para la detección de VIH-1 en las muestras de semen lavado antes de la realización de la fecundación, es la PCR.

Casi todos los centros realizan tanto la Inseminación Artificial como la Fecundación in Vitro con ICSI, siguiendo los criterios indicados para cada una de estas técnicas. En dos centros solo utilizan el FIV con ICSI, independientemente de sus indicaciones y en todos los centros se realiza estimulación ovárica a la mujer.

Utilizando datos de la encuesta y de los estudios realizado en España, en cuanto a los resultados se puede decir que un total de 384 parejas han sido tratadas en España con esta técnica. Se han realizado 741 ciclos de I.A. y FIV y se han conseguido 193 embarazos y 150 nacimientos. No se ha reportado ninguna seroconversión, ni en la mujer sometida a tratamiento ni en los recién nacidos.

De los centros que han respondido la encuesta y que no realizan el lavado, 11 tienen previsto hacerlo a medio plazo; en la actualidad tres de éstos centros ofertan la técnica de forma concertada con otros centros.

Al responder a las condiciones en que la iban a realizar:

- Dos esperan a la aprobación de la técnica por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida o que haya cobertura legal.
- Uno espera a poder realizar la PCR.
- Otro espera a tener demanda, para realizarlo bajo protocolo evaluado en centros con experiencia.

⁵ Señalar que dos centros comunican que realizan reproducción asistida en mujer VIH-1+. Uno de ellos especifica que en estos casos se incluye a la mujer en un estudio que está realizando bajo protocolo de investigación aprobado por Comité Ético. Los criterios para ser incluida son tener carga viral indetectable y CD4+ por encima de 200/ml.

En el otro centro si la mujer es portadora del VIH-1 se exige que esté en condición estable y la técnica de reproducción asistida realizada es la FIV.

En ninguno de los dos centros consta los criterios que se exigen al hombre cuando la mujer es VIH-1+

- Uno con consentimiento informado de la pareja y en casos muy seleccionado de estabilidad de la pareja.
- Por último, un centro espera el informe favorable del Comité ético del centro para realizar la técnica.
- Los otros restantes no respondieron.

7.2. Nivel de implantación del lavado de semen VIH-1 en los países del entorno.

Por la información recogida, se tiene conocimiento de que el lavado de semen es una técnica que se está utilizando en algunos países del entorno siguiendo los mismos planteamiento propuestos por Semprini (1992). Casi todas las experiencias se están realizando dentro de estudios y en poco lugares, dentro de cada país. En ninguno de los países es una prestación del sistema sanitario.

A continuación se describe la forma en que se está realizando el lavado seminal en los diferentes países del entorno:

Italia.

Se dispone solo de la información comunicada por Semprini (1992) cuyo trabajo realiza desde el Hospital San Pablo de Milán y ya se ha descrito en otra parte del documento.

Bélgica.

Se tiene información de que dos centros realizan el lavado seminal, uno público y el otro privado. Si bien el gobierno belga no ha hecho ninguna declaración oficial en relación a la técnica; si se declara que no existe reembolso público. De esta manera, el coste de la técnica o es asumido por el hospital o se cobra directamente a los pacientes.

Alemania.

En este país se inició un programa (Weigel, 2000) en el año 1991 que fue suspendido por las pocas garantías de seguridad y fiabilidad que en ese momento ofrecía la técnica.

Este programa fue retomado en el año 1997, realizándose actualmente la técnica de lavado seminal en tres centros de reproducción asistida y nueve más están pensando en hacerlo. Han comunicado los siguientes resultados: desde 1991 hasta 1999 han tratado a 54 mujeres, se han producido 30 embarazos y han nacido 24 niños, sin que se produjera ninguna seroconversión ni en las mujeres ni en los recién nacidos.

Desde uno de esos centros, la clínica ginecológica del Hospital Municipal Manheim (Weigel, Sonnenberg-Schaw, 1998) han informado que en el proyecto de reproducción asistida para parejas serodiscordantes que están llevando a cabo, ofrecen apoyo médico, psicosocial y psicoterapéutico a estas parejas. En este estudio se investiga el impacto psicológico del tratamiento, embarazo y paternidad-maternidad en la parejas, así como su situación psicosocial y sus perspectivas de vida.

Francia.

En Francia se está utilizando esta técnica bajo protocolos de estudios clínicos con financiación pública al 100% y reservada su realización en centros que cuentan con una aprobación ministerial y en pacientes que responden a unos determinados criterios médicos.

Se está realizando un estudio en un centro de París y en otro de Toulouse, este último tiene la peculiaridad de que se admiten personas coinfectadas de VIH-1 y hepatitis C. En cada estudio hay un número limitado de plazas, aproximadamente 100 entre los dos y se exigen unos estrictos requisitos de entrada. Los resultados del estudio de París se esperan estén disponibles para el verano del año 2002. (EATG)

Más recientemente se ha incluido otro centro de Marsella.

Reino Unido.

Tal como se recoge en otra parte de este documento, en Inglaterra se ha realizado un estudio para evaluar la efectividad de la técnica de lavado en la eliminación o reducción del VIH-1 (Chrystie,1998).

Desde el año 1999 existe un programa de lavado seminal para parejas serodiscordantes en el Hospital Chelsea Westminster (Gilling-Smith, 2000), habiéndose realizado 40 ciclos de inseminación artificial en 19 mujeres. Se han confirmado 8 embarazos de ellos cuatro están en curso, tres han sido aborto en el primer trimestre y se ha producido un nacimiento. No se ha reportado ninguna seroconversión.

Suecia.

Por una parte hemos sido informados que en Suecia los propios grupos de fertilización in vitro han decidido centralizar el tratamiento de VIH-1 positivos en el Hospital Universitario Huddinge de Estocolmo.

Por otra parte, el director del Hospital de Karolinska declara que el Consejo Nacional de Salud Sueco hace una recomendación contraria al uso de la técnica de lavado de semen en hombre VIH-1 positivo, por ello esta técnica no está siendo utilizada.

Suiza.

En este país hay un programa parecido al alemán y está funcionando desde el año 1999.(EATG)

Del resto de los países del entorno no se dispone de información.

*VIII. Impactos: éticos, legales,
económicos y sociales*

8. IMPACTOS: ÉTICOS, LEGALES, ECONÓMICOS Y SOCIALES

8.1. Aspectos éticos.

No hacer el mal, la *No Maleficiencia*, es uno de los aspectos éticos a considerar. La posible transmisión de la enfermedad a la pareja y al feto, e incluso la posible teratogenicidad de las técnicas, serían abordables desde este principio. La necesidad de tener garantías aceptables de seguridad en la aplicación de estas técnicas es una premisa ética y científicamente necesaria.

El principio de *Justicia* ha de estar presente en el supuesto que la técnica pudiera ser ofertada desde el Sistema Público e incluirlo en su Catálogo de Prestaciones. La limitación de recursos en salud, como en cualquier otro sector, hace necesario valorar “lo que se deja de hacer” por la limitación de recursos al invertir una parte de éstos en unas prestaciones y no en otras.

Si éticamente se debe hacer el bien a las personas que lo pidan, principio de *Beneficiencia*, hay que tener presente la carga subjetiva y diferente que puede tener el concepto “bien” en cada persona. La posibilidad de tener descendencia sana, no cabe duda que puede integrarse en el concepto “bien” de numerosas personas; todo esto indefectiblemente unido al respeto de la libertad y de la conciencia de la persona y a la no interferencia en los derechos, deberes y valores de la misma.

Otro aspecto a considerar relacionado con la ética es el hecho de la posible supervivencia menor que el resto de la población de los VIH-1+ y la situación

de orfandad a la que previsiblemente se verán abocados los hijos de estas parejas, si bien teniendo en cuenta los resultados favorables de los nuevos tratamientos en cuanto al aumento de la supervivencia y la mejora en la calidad de vida de los seropositivos al VIH-1, puede tender a ser parecida la situación planteada a la del resto de la población.

8.2. Aspectos legales.

A la hora de valorar el impacto que desde el punto de vista legal puede tener el uso de la técnica de lavado de semen de hombres VIH-1 positivos para la fecundación artificial de sus parejas VIH-1 negativas el primer problema encontrado es que en España no existe una normativa específica para la evaluación y control de las técnicas de reproducción asistida (1), marco en el cual se realiza o aplica este procedimiento. Si a esto se añade que la legislación vigente, que se ocupa de este ámbito data del año 1988 se está ante una situación donde los vacíos jurídicos pueden dar pie a cualquier interpretación y actuación. (*ver Anexo V*).

La regulación general, a la que hay que acudir en vista de la poca precisión evidenciada, contempla en el artículo 110 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad que la Administración sanitaria del Estado debe valorar seguridad, eficacia y eficiencia de las tecnologías relevantes para la salud y la asistencia sanitaria.

A su vez, el Real Decreto 63/95 de 20 de enero sobre ordenación de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud, en su disposición adicional primera establece que:

1. La incorporación de nuevas técnicas o procedimientos diagnósticos o terapéuticos, en el ámbito de las prestaciones a que se refiere este Real Decreto, deberá ser valorada, en cuanto a su seguridad, eficacia y eficiencia, por la Administración sanitaria del Estado, conforme a lo previsto en el artículo 110 de la citada Ley General de Sanidad.
2. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá autorizar, por propia iniciativa o a propuesta de los correspondientes servicios de salud y con carácter previo a su aplicación generalizada en el Sistema, la utilización de determinadas técnicas o procedimientos por un plazo limitado y en la forma y con las garantías que considere oportunas.
3. Lo establecido en esta disposición se entiende sin perjuicio de la evaluación y promoción de la calidad asistencial, del fomento y realización de la investigación y de las actuaciones dirigidas a la prevención de enfermedades.

En la Disposición adicional segunda se establece que: “La incorporación de nuevas prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud, con cargo a la Seguridad Social o fondos estatales adscritos a la sanidad, se realizará mediante Real Decreto, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y dictamen del Consejo de Estado y se tendrán en cuenta su eficacia, eficiencia, seguridad y utilidad terapéuticas, las ventajas y alternativas asistenciales, el cuidado de grupos menos protegidos o de riesgo y las necesidades sociales”.

Por otro lado, la Ley 35/1988 de 22 de noviembre sobre reproducción humana asistida que regula las

técnicas, en su artículo 21.1 dice: “El Gobierno establecerá mediante Real Decreto la creación de una Comisión Nacional de Reproducción Asistida de carácter permanente, dirigida a orientar sobre la utilización de técnicas, a colaborar.....”; y en el artículo 21.2 señala que “La Comisión Nacional de Reproducción Asistida podrá tener funciones delegadas, a falta de normativa oportuna, para autorizar proyectos científicos, diagnósticos, terapéuticos, de investigación o de experimentación”.

En el Real Decreto 415/1997 de 21 de marzo, sobre creación de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, en su artículo 1 señala para ésta competencias de información y asesoramiento sobre técnicas de reproducción asistida y las actuaciones complementarias de las mismas. En el artículo 4, entre las funciones y atribuciones asignadas a la Comisión figura las de informar sobre el desarrollo y actualización de conocimientos científicos en relación con las técnicas de reproducción asistida, proponer criterios y normas para la mejor orientación en la utilización de las técnicas, y también la de elaborar e informar directrices para el seguimiento y evaluación de los resultados y complicaciones de las técnicas.

Todos estos argumentos hablan en favor de la necesidad de considerar al lavado de semen en VIH-1 para fecundación artificial de mujeres VIH-1 negativas como una técnica en fase experimental, en la que la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida podría desempeñar un protagonismo en la información, aprobación y seguimiento de los estudios a realizar, ya que si bien la técnica objeto del informe no puede considerarse una técnica de

reproducción asistida, es este el marco en el que se utiliza.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que aunque ya en el 1988 estaba prevista la creación de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida ésta no comenzó a funcionar hasta el 1997. Esto ha provocado una acumulación de temas y ha obligado a establecer prioridades para tratar los temas por parte de la Comisión.

Abordando otros aspectos del impacto legal, reseñar que el Código Penal en su artículo 157 refiere que quien por cualquier medio o procedimiento, causara en un feto una lesión o enfermedad que perjudique gravemente su normal desarrollo, o provoque en el mismo una grave tara física o psíquica, será castigado con pena de prisión e inhabilitación para ejercer cualquier profesión sanitaria.

Por otro lado hay que tener en cuenta la responsabilidad adquirida por la Administración Sanitaria competente no solo en la autorización sino en el control de los Centros y del funcionamiento de los mismos.

8.3. Impacto económico y organizativo.

Actualmente existen en España 143 centros/servicios de reproducción asistida de los que 28 son públicos y 115 privados (Secretaría General Técnica, 2000). Según informaciones provisionales parece que durante el 2001 se ha producido un aumento de centros, la mayoría privados y en Cataluña.

Se tiene información, aunque no se dispone de datos, de que en muchos de los centros públicos de reproducción humana asistida hay listas de espera, siendo en algunos casos mayor de un año el periodo de tiempo que tienen que esperar las personas que requieren de esta prestación.

Del total de centros, 18 de ellos ofertan el lavado de semen para VIH-1 positivos, y salvo uno, todos ellos son de titularidad privada.

Según el Plan Nacional de SIDA se estima que en España hay alrededor de 110.000 a 150.000 personas que padecen la infección por el VIH-1, aunque posiblemente una cuarta parte de ellas aun no han sido diagnosticadas (Secretaría Plan Nacional sobre el Sida, 2001).

El boletín epidemiológico de España (Centro Nacional de Epidemiología, 2001) ofrece una aproximación a las características de las personas con infección por VIH a través del estudio de los casos de SIDA. Según estos datos cuatro de cada cinco casos son hombres, es decir, el 80% y la gran mayoría tiene entre 20 a 39 años de edad.

Si se asume el valor medio, es decir, 130.000 personas ($110.000 + 150.000/2$) como el total de población con infección por VIH-1 y sobre esa cifra se calcula que el 80% son hombres, se obtiene que hay alrededor de 104.000 hombres VIH-1 positivos con edades comprendida entre los 20 a 39 años.

Para ajustar más la estimación de población demandante de esta técnica, se puede restar a 104.000 el 12%, que corresponde a hombres VIH-1 positivos que son homosexuales, quedando como resultado 91.500 hombres VIH-1, que serían los que poten-

cialmente se beneficiarían de la técnica del lavado seminal.

Otra manera de calcular la posible demanda es partiendo de que la seroprevalencia de VIH está entre 5 y 6 por mil habitantes de 18 a 39 años (Secretaría Plan Nacional sobre el Sida, 2001). Si se aplica esta tasa al total de población en este grupo de edad, que según el Anuario Estadístico de España del año 2000, es de 13.538.449 personas se obtiene una cifra de 81.230 personas VIH positivas en ese grupo de edad (para el valor de 6 por mil). Si se sabe que de estos el 80% son varones, el número total de potenciales demandantes de estas técnicas serían aproximadamente 65.000 hombres VIH positivos.

Claro que estas aproximaciones a la demanda previsible de la técnica de lavado seminal para VIH positivos, tendría que ajustarse sobre la base del total de parejas serodiscordantes estables existente y al número real de las mismas que desearían tener hijos biológicos.

La inclusión como prestación del lavado de semen en pacientes VIH-1 positivos supondría un aumento de nuevos pacientes y con ello una mayor demanda de estos servicios, con lo que esto supone a su vez un incremento en las listas de espera.

El coste aproximado de la técnica sería el de un tratamiento de reproducción asistida, a lo que hay que añadir los gastos que conlleva la técnica en sí y los de la prueba de detección del virus, PCR, después de lavadas las muestras de semen (aproximadamente unas 80.000 pesetas 480,41 euros. 40.000 pesetas en cada caso).

Todo lo anterior traería como consecuencia la necesidad de implantación de la técnica en más centros en el sector público, y/o el tener que concertar la técnica con los centros privados existentes.

Por todo ello, debe considerarse la repercusión en el Sistema Nacional de Salud en términos de necesidades de recursos, tanto técnicos como humanos.

IX. Discusión

9. DISCUSION

La efectividad⁶ de la técnica de lavado de semen en hombres VIH-1 positivos para la fecundación artificial debe ser expresada en función de la capacidad de la técnica de eliminar o reducir el riesgo de transmisión de la infección a la mujer y al recién nacido, es decir, en este caso, la efectividad representa la no transmisión.

Bajo este supuesto, los resultados de los estudios revisados parecen apuntar al hecho de que la técnica es efectiva, pues ningún estudio ha comunicado que se haya producido contagio del VIH-1 a las mujeres tratadas con estas técnicas, ni a su descendencia. Sin embargo, hay varios aspectos que queremos señalar y que de alguna manera matizarían la interpretación de los resultados reportados por los diferentes estudios.

1°. Se tiene conocimiento de que tan solo un 10% a un 30% de las muestras de individuos infectados por el VIH-1 contiene virus infecciosos o células infectadas (Marina, 1997) dato que podría aportar una explicación al hecho de la existente variabilidad de la transmisión o no entre parejas sexuales.

A pesar de esto, en ninguno de los estudios revisados que abordan el lavado seminal para la reproducción asistida consta información sobre los niveles de VIH-1 presente en las muestras de semen de los pacientes antes de realizar el lavado. Si de lo expresado anteriormente tomamos la probabilidad complementaria, podemos deducir que aproximadamente entre un 70% y 90% de los pacientes VIH-1 positivos pueden tener el semen negativo al virus, por lo que se puede estar produciendo un sesgo

positivo que favorece los resultados obtenidos por estos estudios en cuanto a la capacidad de la técnica para la eliminación del virus.

En prevención de esa situación sería necesario conocer los porcentajes de muestras que realmente son positivas al VIH-1 para poder valorar la capacidad real de la técnica en cuanto a la eliminación del virus.

2°. Otro aspecto a considerar, y que afecta directamente al fundamento de la técnica, es que no está claro si el VIH-1 infecta a los espermatozoides. En este sentido hay controversia, ya que los distintos estudios que han abordado el tema presentan resultados dispares.

La aparente contradicción entre los estudios que plantean que el espermatozoide es portador del VIH-1 y los resultados de los estudios revisados en los cuales se presentan valores cero de transmisión en las mujeres y en los recién nacidos, pueden estar justificado porque en estos casos se reduce el nivel de exposición al virus y no porque el VIH-1 no esté presente en los espermatozoides. En ese sentido los resultados de positividad al VIH-1 de las muestras después de lavadas en algunos estudios han oscilado entre un 3.5% , 5.6% (Marina, 2000, 1998) y 7.7% (Veiga, 1999).

Por otra parte, los hallazgos de un estudio (Baccetti, 1994) donde se ha encontrado antígeno y ARN viral en espermatozoides y en oocitos fecundados, pueden dar lugar a la posibilidad de una transmisión vertical por línea germinal (Herrera, 1998).

En caso de que se confirme que el espermatozoide puede ser vehículo del VIH-1, este hecho afectaría la efectividad de la técnica.

3°. Otro importante aspecto el de la seguridad, estaría sobre todo en relación con los posibles efectos nocivos que puedan producir las sustancias que se

⁶ La efectividad entendida como el grado en el que una intervención específica, cuando se utiliza en circunstancias rutinarias, consigue lo que se supone puede hacer (Manual de la Colaboración Cochrane, 1998)

utilizan para realizar los lavados. Esta problemática afectaría no solo al lavado seminal para parejas serodiscordantes, sino también a una serie de técnicas de reproducción asistida en la que se utilizan los mismos productos.

El debate en este sentido está en torno a que el producto denominado "Percoll", utilizado para realizar los lavados, ya en el año 1996 fue retirado del mercado americano por problemas de seguridad (Sharma, 1999). Sin embargo, este producto ha sido ampliamente utilizado y durante bastantes años, no solo por la mayoría de los estudios que hemos revisado, sino, en general en la reproducción asistida, ya que hasta su retirada, el Percoll, era uno de los productos más utilizados en todo el mundo para la separación de espermatozoides móviles.

Si bien no se tiene conocimiento sobre los posibles efectos que haya producido este producto, sí se tiene información de que el Percoll fue retirado por la propia casa comercial aduciendo que el producto no estaba autorizado para ser empleado en humanos. Esta situación plantea interrogantes en cuanto a los posibles controles a los que se someten las sustancias que son utilizadas en estas técnicas y en consecuencia a la seguridad de las empleadas actualmente.

4°. En cuanto al proceso de realización de la técnica hay algunos aspectos de los estudios sobre los que sería necesario detenerse.

Tal como se cita en la bibliografía (Marina, [1995]) se debe tener especial cuidado con la técnica de extracción cuando se recupera el pellet con los espermatozoides, después de realizar los lavados con

el gradiente de pendiente, ya que hay que atravesar los niveles de densidades más bajas que serían los que contienen los virus. La solución dada por este estudio consiste en recuperar el pellet por la parte inferior del tubo.

Por otra parte, este autor también expresa que hay que tener cuidado con la conservación de las muestras después del lavado, ya que si estas no se congelan con rapidez, se puede producir degradación de la carga viral (ARN) y dar falsos negativos en la prueba de detección del VIH-1 mediante PCR.

Por todo lo anterior, se plantea la necesidad de asegurar una adecuada experiencia del personal y un buen manejo de la técnica en su conjunto.

5°. En cuanto a que la técnica de lavado seminal proporcione una mayor garantía de no contagio que otras alternativas, hay que considerar que las parejas serodiscordantes que desean tener hijos biológicos se pueden encontrar las siguientes opciones:

- Mantener relaciones sexuales desprotegidas. Se tiene información de que el riesgo de que una mujer se contagie por el coito sin protección es de 3 por mil (Marina, 1999). Aunque, por otra parte, con los tratamientos antirretrovirales actuales y la consiguiente disminución de la carga viral, este riesgo puede ser menor.
- Consejo o coito dirigido: realización de coito no protegido solo en el momento de la ovulación. Mandelbrot (1997) ha comunicado una experiencia de diez años en la cual han conseguido 104

embarazos consecutivos en 92 mujeres, sin observar ninguna seroconversión en los tres primeros meses de embarazo, aunque si se produjo seroconversión en cuatro mujeres, dos a los siete meses de embarazo y las otras dos en el periodo postparto.

6°. Con relación al tiempo de seguimiento de las mujeres y los niños que han nacido tras la aplicación del lavado seminal, hay variaciones en cuanto a los datos aportados por los diferentes estudios revisados.

En algunos se realiza el PCR al mes de que la mujer ha sido asistida con cualquiera de las técnicas de reproducción artificial, independientemente de si ha quedado embarazada o no, a los seis meses del embarazo, en el momento del parto y a los tres y seis meses después del nacimiento.

Por ello, se hace necesario conocer cuál es el periodo de tiempo de latencia que debe ser considerado, previo y posterior al contacto antes de pasar a ser positivo al VIH-1, para valorar si una seroconversión es resultado de la exposición a esta técnica o si este cambio se debe a otra causa.

Así mismo, con el fin de poder evaluar mejor la efectividad de la técnica, se deberá conocer qué posibles cambios ocurren y cuál es el seguimiento a medio plazo tras la prueba de PCR realizada en el primer mes a las mujeres que no se quedan embarazadas o a aquellas que tienen abortos.

7°. Los embarazos múltiples son el efecto no deseado más frecuentemente asociado a las técnicas de

reproducción asistida (Jausoro, 2000) y si bien son asumido por las parejas, conllevan un importante impacto psicológico, económico y social para la pareja y su entorno (Generalitat de Catalunya, 1997). Habría que conocer el impacto añadido que este hecho tendría en las parejas serodiscordantes.

8°. En cuanto a los aspectos legales, la Ley General de Reproducción Asistida vigente, si bien en el artículo 5° apartado sexto, se exige a los donantes de semen que no padezcan enfermedades infecciosas transmisibles, no hace referencia a la condición del marido, caso en el que estarían incluidas la parejas serodiscordantes. En el apartado ocho se recoge que “las disposiciones del artículo 5° serán de aplicación al marido cuando la utilización de gametos sobrantes sea para la fecundación de otra persona distinta a la esposa”.

La autorización de la técnica del lavado seminal para VIH-1 positivo para la fecundación artificial, debería pasar por demostrar el cumplimiento de las condiciones de seguridad, eficacia y efectividad que se recogen en el artículo 110 de la Ley 14/1986, General de Sanidad.

Otra cuestión sería la decisión de su cobertura pública y la forma de organizar su financiación, dada la multitud de centros privados que actualmente realizan la técnica y solo uno público, además del previsible incremento de demanda. Esta decisión se deberá establecer sobre la base del Real Decreto 63/1995 sobre Ordenación de las Prestaciones Sanitarias

X. Conclusiones

10. CONCLUSIONES

En relación a la técnica de lavado de semen en VIH-1 positivos para la fecundación artificial, son pocos los estudios que abordan este tema y la calidad científica de su evidencia es pobre.

Por los datos obtenidos en la revisión de la literatura científica se ve la necesidad de generar nuevos estudios que aporten claridad sobre algunos interrogantes imprescindibles para poder concluir sobre la seguridad y efectividad de la técnica. Entre estas están:

- ¿Son los espermatozoides vehículo del VIH-1?
- ¿Son seguras las sustancias que se utilizan para realizar el lavado seminal?

Por otra parte, es importante determinar la presencia del VIH-1 en el semen antes de realizar el proceso de lavado, ya que de esta forma se tendría una mayor certeza de la efectividad de la técnica en la eliminación del VIH-1.

Una vez aclaradas estas cuestiones, la efectividad de la técnica del lavado de semen podría ser valorada en relación con otras opciones de las que actualmente disponen las parejas serodiscordantes (hombre VIH-1 positivo y mujer VIH-1 negativa) que desean tener hijos. De estas alternativas probablemente la que menos problema ético plantea es la del consejo dirigido, en la que para conseguir un embarazo se aconseja a la pareja que realice el coito no protegido, en situación de baja infectividad derivada de una disminución de la carga viral, solo en el momento de la ovulación de la mujer, consiguiendo de esta forma reducir el riesgo de exposición y el posible contagio.

En cuanto a los productos, debe asegurarse la utilización de aquellos que se tiene constancia de su seguridad, con la consiguiente prohibición de uso de aquellos que plantean dudas fundadas e incluso han sido retirados de algún mercado. Esta circunstancia debería aplicarse no solo a la técnica de lavado seminal sino en general en todas las técnicas de estos laboratorios de reproducción asistida.

En relación con la técnica en sí, también conviene asegurar que se realicen las manipulaciones de la forma que demuestre ser la más segura y por personal con experiencia demostrada.

Por la información obtenida se conoce que en España existen 18 centros que ofertan la técnica de lavado seminal, la mayoría son privados salvo uno que es de titularidad pública. Además otros once centros expresan estar interesados en realizarla.

España es, después de Italia, el país que cuenta con el mayor número de casos declarados de parejas serodiscordantes al VIH-1 atendida con la técnica de lavado seminal. Si bien en Italia esta técnica se realiza sobre todo en un centro en Milán, en España hay 7 centros que realizan ellos mismos el lavado seminal, aunque esta cifra llega a 18 cuando se incluye aquellos que ofertan el lavado por medio de concierto con otros centros o laboratorios.

En cuanto a la situación en el entorno europeo, si bien esta técnica se realiza en otros países, según se desprende de la información obtenida, se observa que en ninguno de ellos es una prestación pública, y que en algún caso como en Francia los centros donde se realizan lo están haciendo bajo protocolo de estudio y con aprobación ministerial.

XI. Bibliografía

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Alcorta Idiaquez I. *El tratamiento jurídico de la Reproducción Asistida: Técnicas, finalidades y usuarios*. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco. Donostia, 2001.
2. Alexander NJ. *HIV and germinal cells: how close an association?* J Reprod Immunol 1998 Dec;41(1-2):17-26.
3. Baccetti B. Et al. *HIV-particles in spermatozoa of patients with AIDS and their transfer into the oocyte*. The Journal of Cell Biology, Vol 127, nº 4 november 1994. 903-914.
4. Baccetti B, Benedetto A, Collodel G, di Caro A, Garbuglia AR, Piomboni P. The debate on the presence of HIV-1 in human gametes. J Reprod Immunol 1998 Dec;41(1-2):41-67.
5. Ball SC. *Addressing the issue of childbearing in heterosexual couples discordant for HIV*. AIDS Read 2000 Mar;10(3):144-5.
6. Beenstock S. *Washing power*. Nurs Stand 1999 Oct 13-19;14(4):18.
7. Centro Nacional de Epidemiología. *Vigilancia Epidemiológica del Sida en España. Situación a 30 de junio de 2001*. Boletín epidemiológico semanal Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2001, Semana 29-30.
8. Chrystie I.L., Mullen J.E., Braude Peter R., et al. *Assisted conception in HIV discordant couples: evaluation of semen processing techniques in reducing HIV viral load*. Journal of Reproductive Immunology 41 (1998) 301-306
9. Brechard N, Galea P, Silvy F, Amram M, Chermann JC. *[Study of HIV localization in sperm]*. Contracept Fertil Sex 1997 May;25(5):389-91. French.
10. Coll O, Vidal R, Martinez de Tejada B, Ballesca JL, Azulay M, Vanrell JA: *Management of HIV serodiscordant couples. The clinician point of view*. Contracept Fertil Sex 1999 Jun;27(6):399-404.
11. Edlin BR, Holmberg SD. *Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners*. Lancet 1993 Feb 27;341(8844):570-1.
12. EATG: European Aids Treatment Group: <http://www.eatg.org>
13. Gilling-Smith C. *HIV prevention: Assisted Reproduction in HIV-Discordant Couples*. AIDS Read 2000 Oct;10(10):581-7.
14. Generalitat de Catalunya, Departament de sanitat i Seguretat Social: *Conclusiones de la Conferencia de Consenso Técnicas de Reproducción Asistida y Embarazo Múltiple Identificación Prevención de Riesgo*, 1997.
15. Greacen T, Brechard N. *[Study of HIV isolation in sperm]*. Contracept Fertil Sex 1997 Oct;25(10):802. French.
16. Hanabusa H, Kuji N, Kato S, Tagami H, Kaneko S, Tanaka H, Yoshimura Y. *An evaluation of semen processing methods for eliminating HIV-1*. AIDS 2000 Jul 28;14(11):1611-6.
17. Henrion R, Mandelbrot L, Firtion G, Cremieux N, Henrion-Geant E. *[HIV seropositivity and desire for children]*. Contracept Fertil Sex 1993 Mar;21(3):217-21. French.
18. Herrera M., *Compartimentación del VIH-1 en semen: detección en fluido seminal, células mononucleadas y espermatozoides*. Pub. Of Seisida, Vol. 9, nº 3, marzo 1998, 124-126.

19. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, De José MI, Domingo P et al. *Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH-1 en la mujer embarazada*. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, junio de 2001. 57p.
http://www.msc.es/sida.
20. Jausoro Zubiaga, A. *Reproducción Humana Asistida: Descripción de las opciones terapéuticas disponibles*. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba). Septiembre de 2000. (In press)
21. Kim LU, Johnson MR, Barton S, Nelson MR, Sontag G, Smith JR et al. *Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children*. AIDS 1999 Apr 16;13(6):645-51.
22. Lasheeb AS, King J, Ball JK, Curran R, Barratt CL, Afnan M, Pillay D. *Semen characteristics in HIV-1 positive men and the effect of semen washing*. Genitourin Med 1997 Aug;73(4):303-5.
23. LOUTRADIS D, Drakakis P, Kallianidis K, Pat-suola 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 Jan;75(1):210-2.
24. Mandelbrot L., Heard I., et al, *Natural conception in HIV- negative woman with HIV - infection*. The Lancet. Vol 349, March 22, 1997 850-851
25. Manual de la Colaboración Cochrane (versión española de "The Cochrane Collaboration Handbook") [actualización de septiembre 1997]. Sabadell: Centro Cochrane Español;1998.
26. Marina F., et al, *Reproducción asistida en hombres seropositivos al VIH-1*. Revista de Asociación para el estudio de la Biología de la reproducción. Julio 1999
27. Marina S. et al IAC en parejas serodiscordantes al VIH-1.
28. Marina S., et al, *Reproducción asistida en parejas serodiscordantes (hombre seropositivo al VIH-1): experiencia de 118 niños nacidos sanos*. Publ. Of Seisida, Vol12, Num 4, Abril 2001, 286-289
29. 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 Nov;13(11):3247-9.
30. 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 Jul;70(1):35-9.
31. Marina S, Marina F, Alcolea R, Expósito R. *El hombre seropositivo al VIH-1*. In: Actualidad en Reproducción Humana 1997 Dec;Vol.6-Num1:23-35.
32. Matz B, Kupfer B, Ko Y, Walger P, Vetter H, Eberle J et al. *HIV-1 infection by artificial insemination*. Lancet 1998 Mar 7;351(9104):728.

33. Nahvi S, Flanigan T, Cu-Uvin S. *Processing of semen from human immunodeficiency virus-seropositive men for use in insemination of seronegative women*. Am J Obstet Gynecol 2001 Apr;184(5):1048-9.
34. Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A et al. *Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children*. AIDS 2000 Sep 29;14(14):2093-9.
35. Piombo P, Baccetti B. *Spermatozoon as a Vehicle for HIV-1 and Other Viruses: A Review*. Mol Reprod Dev 2000 Jun;56(2 Suppl.):238-42.
36. Quayle AJ, Xu C, Tucker L, Anderson DJ. *The case against an association between HIV-1 and sperm: molecular evidence*. J Reprod Immunol 1998 Dec;41(1-2):127-36.
37. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, WabwireMangen F et al. *Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1*. N Engl J Med 2000;342:921-9.
38. Ross RS, Elgas M, Roggendorf M. *HIV-1 transmission through artificial insemination*. Lancet 1998 Jun 13;351(9118):1812-3.
39. Sharma R.K., Seifarth K., Garlak D., Agarwal A., Comparison of three sperm preparation media. Int Fertil 1999, 44(3): 166-167.
40. Secretaría General Técnica. Centro de Publicaciones. *Centros de Reproducción Humana Asistida en España. 30 de Septiembre de 2000*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, septiembre de 2000.
41. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. *Infección por VIH-1 y SIDA. Plan multisectorial 2001-2005*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, julio de 2001. 78 p.
<http://www.msc.es/sida>
42. Semprini AE, Fiore S, Pardi G. *Reproductive counselling for HIV-discordant couples*. Lancet 1997 May 10;349(9062):1401-2.
43. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P et al. *Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners*. Lancet 1992 Nov 28;340(8831):1317-9.
44. Sifer C, Benifla JL, Devaux A, Blanc-Layrac G, Madelenat P, Feldmann G. *[Relationship between human immunodeficiency virus and sperm--implications in medically assisted procreation]*. Gynecol Obstet Fertil 2000 Apr;28(4):275-84. French.
45. Sonnenberg-Schwan U., Weigel M., Jaeger H., Semprini A.E., Fiore S., Savasi S., Oneta M., Persico T.; *Fatherhood in seropositive men--medical and psychosocial aspects of assisted reproduction with processed sperm*. Int Conf AIDS. 1998; 12:372 (abstract no.23155)
46. Veiga A, Coll O, Tur R et al. *Assisted reproductive technologies and HIV-1 serodiscordant couples*. Prenat Neonat Med 1999;4:357-61.
47. Weigel MM, Gentili M, Beichert M, Friese K, Sonnenberg-Schwan u. *Reproductive assistance to HIV-discordant couples--the German approach*. Eur J Med Res 2001 Jun 28;6(6):259-62.

XII. Tablas de síntesis de la evidencia científica

EFFECTIVIDAD DEL LAVADO DE SEMEN EN LA ELIMINACIÓN DEL VIH-1 (1 de 2)

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Hanabusa et al., 2000	Evaluar la efectividad de las técnicas de lavado de semen en la eliminación ARN de VIH-1 y proviral ADN del semen.	12 pacientes hemofílicos VIH-1 positivos que acuden al Hospital Ogilby. Recuento medio de CD4 328x10 ⁶ /l	Lavado de 12 muestras de semen de ptes VIH-1 (+) con Percoll (límite de detección de la prueba) a 56%, 64%, 72% y 80% seguido de Swim-Up. Determinación en las tres fracciones del semen de ARN de VIH-1 y ADN proviral por PCR después del lavado. En otra prueba se añadió 5 millones de copias de ARN de VIH-1 al semen de donantes sanos y después fue evaluado.	La centrifugación con gradiente discontinuo de Percoll redujo el ARN viral y el ADN proviral en el semen a < 50 copias/ml (límite de detección de la prueba) excepto en una muestra donde se mantuvo en 500 copias/ml. Sin embargo el proceso de lavado con Percoll seguido de Swim-Up redujo el ARN VIH-1 y ARN proviral a niveles indetectables. El semen de donantes sano a los que agregó ARN viral, después del lavado con gradiente discontinuo y continuo de Percoll dio valores de < 1 de copia x 100.000 y 1 copia x 1000 respectivamente. Se detectó ARN de virus y ADN proviral en 1 (8%) muestra de las 12 de los ptes con infección de VIH-1.	El lavado de semen con Percoll seguido de Swim-Up ofrece protección adecuada para las parejas serodiscordantes que desean tener hijos.	El estudio se realizó en el periodo de 1994 a 1998. En 2 (16%) de los 12 ptes presentaban niveles de ARN viral < 50 copias/ml en semen antes del primer lavado. (límite de detección de la prueba). A pesar de que un paciente tenía azoospermia se presenta como resultado negativo al VIH-1 en la fracción de espermatozoides.
Kim et al., 1999	Evaluar si el lavado de esperma reduce significativamente la carga viral en el semen para ser usado en inseminación artificial. Determinar donde se localiza el virus en el semen.	11 hombres VIH-1 + homosexuales atendidos en la Clínica St. Stephen de Chelsea y Hospital Westminster de Londres. El control de semen fue obtenido de hombres VIH-1 atendido en la clínica de fertilización y de trabajadores del laboratorio.	Lavado de semen por gradiente de centrifugación a 40% y 80% (medio Medical Isotomico) seguido de Swim-up. Detección por medio de PCR de ARN de VIH-1 y ADN proviral en los tres componentes del semen: plasma, células no espermáticas y espermatozoides, después del lavado y se comparó con los niveles de sangre periférica. La habilidad de los espermatozoides en ser infectados se midió mediante la presencia de receptores de VIH-1: CD4, CCR5 y CXCR4 en la superficie de los espermatozoides por citometría de flujo.	Se encuentra pobre correlación entre los niveles de VIH-1 en sangre periférica y semen. En el semen la presencia de virus se detecta en plasma (6 de 11 muestras) y células no germinales (en 4 de 11 muestras). Los espermatozoides fueron negativos al ARN viral y al ADN proviral. Los espermatozoides no manifestaron niveles significativos de CD4, CCR5 ó CXCR4.	Los resultados sugieren que el depósito primario de ARN viral en el semen es el plasma seminal y las células no espermáticas y que los niveles de ARN viral podían reducirse a niveles indetectables en la fracción de espermatozoides móviles lavada. En los espermatozoides purificados se redujo el nivel de ARN viral y ADN proviral a niveles indetectables independientemente de los niveles del virus en semen antes del lavado. Sobre la base de estos datos se recomienda el lavado de esperma para inseminación artificial como alternativa más segura que la concepción natural para parejas VIH-1 discordantes.	En 5 pacientes de 11 tienen niveles indetectables de virus antes de realizar el lavado. Sin embargo 10 de 11 tenían ADN proviral perceptible en el semen no fraccionado. 1 (9%) tenía niveles indetectables de ARN viral y ADN proviral antes del lavado.

EFFECTIVIDAD DEL LAVADO DE SEMEN EN LA ELIMINACIÓN DEL VIH-1 (2 de 2)

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Pasquier et. al. 2000	<p>Evaluar la utilización de un método para aislar espermatozoides móviles para reducir la transmisión del VIH-1 y VHC durante la inseminación artificial en parejas VIH-1 serodiscordantes en las que el varón está afectado.</p>	<p>32 varones VIH-1 positivos, clínicamente asintomáticos. Con un recuento medio de CD4 de 396*10⁶/l y un recuento medio de ARN del VIH-1 en plasma sanguíneo de 414 copias/ml.</p> <p>16 de estos pacientes infectados por VIH-1 y VHC.</p>	<p>Se aislaron los espermatozoides móviles de 51 muestras de semen por gradiente de densidad con PureSperm a 50%, 70% y 90% seguido de "swim-up". Se detectaron y cuantificaron los genomas del VIH-1 y VHC en el plasma sanguíneo y plasma seminal, y se detectaron en fracciones de células seminales obtenidas durante el aislamiento de los espermatozoides.</p>	<p>El ARN del VIH-1 se detectó en 14 (27%) de las muestras, no fue descubierto en 32 y no fue probado en 3 debido al poco volumen. Dos muestras presentaron inhibidores a la prueba de detección.</p> <p>Los genomas del VIH-1 se encontraron en el 18% de las muestras de células seminales, pero en ninguna de las fracciones de espermatozoides móviles después del "swim-up".</p> <p>No se observó correlación entre las concentraciones de ARN del VIH-1 en sangre y en plasma seminal.</p> <p>El genoma del VIH-1 se detectó de forma intermitente en pacientes que donaron más de una muestra.</p> <p>El ARN del VHC se detectó en el 20% de las muestras de plasma seminal de pacientes con viremia de VHC, pero no detectó ni en las células seminales ni en las fracciones de espermatozoides móviles.</p>	<p>La purificación de los espermatozoides móviles mediante gradiente de densidad y "swim-up" redujo los genomas de VIH-1 y VHC en el semen de los pacientes infectados a niveles indetectables.</p> <p>Este método asociado con una valoración de parejas serodiscordantes, en las que el varón está infectado, que desean tener niños.</p>	<p>En 12 muestras después de lavadas por tener poca cantidad no se pudo realizar la detección del VIH-1.</p>
Chnystie et. al., 1998.	<p>Evaluar las técnicas de procesamiento de semen para reducir la carga de VIH-1.</p>	<p>Muestras de 12 hombres VIH-1 (-) que acuden a la clínica de fertilización in vitro y de 20 hombres VIH-1 (+) que asisten al Dpto de medicina genitourinaria del Hospital St Thomas de Londres</p>	<p>Se licuaron todas las muestras, se tomo 100 µl que se agregó a 900µl de NASBA para medir el VIH-1 antes de los procesos a evaluar.</p> <p>Con el resto de la muestra se realizaron tres procesos diferentes:</p> <p>Método A: Percoll 50 y 90% en solución EBSS y Swim-Up</p> <p>Método B: Percoll 50, 90 y 100% en EBSS y Swim-Up.</p> <p>Método C: Ficoll en Menezo B2 y Swim-Up.</p> <p>Para medir la presencia del VIH-1 se utilizó la técnica NASBA (amplificación de la secuencia del ácido nucleico): OL niveles mínimo de detección: a 0.1 ml, 400 copias/ml</p> <p>OT: a 0.1 ml 400-800 copias/ml</p> <p>En las muestras de hombres VIH-1 se realizó cultivo de crecimiento celular de VIH-1 (H9/RF).</p>	<p>En el semen de hombre VIH-1 (-) en el que se realizó cultivo de crecimiento celular de VIH-1 (H9/RF) se redujeron las concentraciones de virus 1000 veces más que en las que fueron procesadas con Percoll que en las que se lavaron con Ficoll que solo disminuyó en 100 con respecto a los valores originarios.</p> <p>En los hombres VIH-1 (+) del total de las 20 muestras, 10 (50%) presentaron antes de realizar el lavado niveles por debajo del límite de detección de la prueba. De los 10 restantes 4 (40%) fueron positivos al NASBA OL y de esto solo 1 (10%) fue positivo a OT.</p>	<p>Los datos demuestran que el procesamiento del semen de los hombres VIH-1 (+) puede reducir las concentraciones de ARN de VIH-1 en la muestra de espermatozoides a niveles indetectable y que el Percoll es más eficaz que el Ficoll.</p> <p>Dado que el límite de percepción de la prueba utilizada (NASBA), es de 400 copias/ml, el hecho de que una muestra sea negativa no significa que no es infecciosa. Esto es un problema importante que debe ser comunicado a las parejas serodiscordantes que solicitan consejo para tener un embarazo.</p>	<p>Este es el único estudio que no incluye en los resultados las muestras con niveles indetectables antes de realizar los lavados.</p>

LAVADO DE SEMEN EN VIH-1 POSITIVOS PARA LA FECUNDACIÓN ARTIFICIAL (1 de 3)

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Semprini et. al. 1992	Realizar lavado de semen de hombres VIH-1 (+) para IA en sus parejas.	29 parejas serodiscordantes (hombres VIH-1(+) y mujeres VIH-1 -) Criterios de inclusión: Hombres: conteo de espermatozoides mínimo de 1.5 millones con movilidad progresiva lineal. Mujeres: Ausencia de patógenos cervicales, función ovulatoria normal	Lavado de semen con gradiente de centrifugación (Menezo B2) y Swim-Up. Detección de VIH-1 en la fracción de espermatozoides móviles con inmunofluorescencia indirecta. Realización de IA con espermatozoides con resultado negativo a la prueba.	Sobre el lavado: 59 muestras lavadas. Todas negativas después del lavado. Sobre la IA: 59 inseminaciones en 29 mujeres. 17 embarazos en 15 mujeres (2 mujeres con aborto seguido cada uno de otro embarazo). 29% de éxito de embarazo 1.9 promedio de fertilización /inseminación 10 niños nacidos: Ninguna seroconversión en mujeres (a los 6 meses en todas y en 18 mujeres siguen siendo negativas 18 meses después del primer intento de IA) Niños: todos negativos a los anti-VIH-1 y niveles de linfocitos normales.	La ausencia de seroconversión después de más de 50 tentativas de inseminación es tranquilizador. -Estos hallazgos pueden ayudar a aconsejar a las parejas serodiscordantes que desean tener hijos de forma segura.	Semprini et al. en el 1997 reportan que han realizado la técnica de lavado de semen en más de 350 parejas serodiscordantes, más de 1000 ciclos de inseminación y cerca 200 nacimientos, sin ninguna seroconversión en las mujeres y en los recién nacidos
Marina et. al. 1998	Usar el semen de hombre VIH-1 positivos para inseminación artificial en su pareja	63 parejas serodiscordantes (hombres VIH-1 positivos mujeres VIH-1negativos).	Lavado de semen con Percoll y Swim-Up. Determinación post lavado de VIH-1 en la fracción de espermatozoides móviles. Inseminación Artificial con Estimulación Ovárica con las muestras negativas	Sobre el lavado de semen: 107 muestras lavadas. PCR : 101 (94,4%) muestras negativas al VIH-1 6 (5,6%) muestras positivas al VIH-1 Sobre la IA: Nº de mujeres 63 Ciclos: 100 Embarazos: 31 Partos: 28 Embarazo/ciclo 30.7% Embarazo/mujer 49.2% Nacimientos: 37 De los 31 embarazos 10 (32%) fueron múltiples. Detección de VIH-1: Mujeres: PCR o p24 al mes y a los 3 meses después de la IA y con anticuerpos anti VIH-1 al mes de la IA. En las que tuvieron hijos PCR después del nacimiento. Niños: al poco de nacer presencia de anticuerpo anti HIV. Todos los resultados negativos.	El lavado parece prevenir la infección de VIH-1 en mujeres inseminadas. Este método hace posible que hombres VIH-1 positivos puedan tener hijos biológicos sin infectar a sus parejas.	Marina et al en 1998 reportan el primer caso de pareja serodiscordante asistida con la misma técnica de lavado pero con FIV- ICSI en su centro.

LAVADO DE SEMEN EN VIH-1 POSITIVOS PARA LA FECUNDACIÓN ARTIFICIAL (2 de 3)

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Marina et. al. 2001	Realizar Reproducción Asistida a parejas serodiscordantes (hombres VIH-1 positivos y mujeres VIH-1 negativas) que desean tener hijos biológicos sin riesgo de contagio para la mujer y el recién nacido.	332 hombres seropositivos. 299 de estos dieron muestras de semen. 273 mujeres.	Lavado de semen con PureSperm (50%, 70 y 90%) seguido de Swim-Up. Determinación mediante PCR ADN y PCR ARM de VIH-1 post lavado en la fracción de espermatozoides móviles. IA o FIV-ICSI con EO con las muestras neg.	Muestras lavadas (n = 607). Resultados de PCR ADN y ARN de VIH-1: en las muestras lavadas de semen: 96.4 % (-) y 3.6% (+) 585 (-) a ADN y ARN de VIH-1. 14 (+)ADN y (-) a ARN 7 (-) ADN y (+) a ARN 1 (+) a ambas pruebas. Sobre la IA y FIV-ICSI	Desde el punto de vista clínico ante los resultados de esta experiencia, el espermatocido no es vehículo transmisor del VIH-1 y si lo es el semen. La metodología descrita permite ayudar a hombres seropositivos a tener hijos propios y sanos.	Este artículo resume el trabajo realizado por el Instituto de Reproducción Cefer. Protocolo de estudio se modifica en el año 1998. Se incluye a hombres VIH-1 + en cualquier estadio de SIDA y se empezó a aplicar FIV-ICSI en parejas.
Veiga, 1999 ()	Describir los resultados y la seguridad de las técnicas de reproducción asistida (IA y FIV-ICSI) para la reproducción asistida de parejas VIH-1 serodiscordantes	75 parejas serodiscordantes (hombres VIH + y mujeres VIH-1 -)	Lavado de la muestra de semen con densidad de gradiente con PureSperm (50%, 70% y 95%) y Swim-Up Detección del VIH-1 con PCR en 0.7ml de la fracción de espermatozoides.	Nº de mujeres: 233 Ciclos: 458 Ciclos/mujer: 1.96 Gestaciones: 116 Gestaciones/ciclo: 25.3% Abortos: 10 Nacimientos: 86 Partos gemelares: 17 Niños nacidos: 103 Gestación en curso: 26 11 11 11 5 15 11 Mujeres: PCR 1 y 3 meses después del RA y con anticuerpos anti VIH-1 al mes de la IA. En las que tuvieron hijos PCR después del nacimiento. Niños: al poco de nacer, presencia de anticuerpos anti HIV. Todos los resultados negativos. Detección de VIH-1 por PCR (niveles de detección: 200 copias/ml) muestras lavadas (n = 209): 193 (92.2%) PCR negativas y 16 (7.7%) PCR positivas. Sobre la RA: IA FIV-ICSI Nº de mujeres: 64 11 Ciclos: 155 16 Embarazos: 32 4 Abortos: 3 0 Nacimientos: 19 4 De los 36 embarazos 9 (25%) fueron múltiples: 7 gemelares y 2 de trillizos. PCR negativos en todas las mujeres y los recién nacidos.	Aunque la infección en la mujer no puede excluirse completamente, la IA y FIV-ICSI después del lavado del espermatozoides parecen ser seguras en parejas serodiscordantes para VIH-1 que desean tener hijos biológicos.	Se evaluaron 91 parejas en el periodo del estudio (febrero de 1997 a diciembre de 1998) y se trataron 75 parejas (64 con IA y 11 con FIV-ICSI) se cancelaron 35 ciclos en IA y 3 en FIV-ICSI de los cuales 16 ciclos por dar positivo a la PCR. De los cuatro embarazos logrados por FIV-ICSI tres fueron múltiples.

LAVADO DE SEMEN EN VIH-1 POSITIVOS PARA LA FECUNDACIÓN ARTIFICIAL (3 de 3)

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Loutradis et. al. 2001	Informar dos casos de niños nacidos después FIV- ICSI en mujeres VIH-1 negativas con esperma lavado de sus maridos VIH-1 positivos.	2 parejas serodiscordantes (hombres VIH-1 positivos y mujeres VIH-1 negativas).	Lavado de semen con gradiente discontinuo de Percoll (50%, 70% y 90%) y Swim-Up. Determinación post lavado de VIH-1 en la fracción de espermatozoides móviles. Realización de FIV- ICSI, con Estimulación Ovárica con protocolo largo, con las muestras (-) de semen.	Se transfirieron tres embriones en un caso y cuatro en el otro. Embarazos: 2 Nacimientos 2 Se realizaron pruebas para detectar anticuerpos anti- IH-1 en las mujeres a los 3 y 6 meses después del traslado del embrión y al momento del nacimiento. Se realizó tanto a las mujeres como a los niños las pruebas en el momento del nacimiento, a los 3 y 6 meses. Siendo en todos los casos negativos.	En base a los resultados de estos dos casos y por lo que reportan otros investigadores se considera al ICSI un método potencialmente exitoso para lograr embarazos en parejas serodiscordantes. La ICSI involucra a un solo espermatozoide por lo que proporciona a los hombres con VIH-1 + la oportunidad de tener hijos con un mínimo de riesgo para sus parejas.	Este autor plantea que la ICSI al utilizar un solo espermatozoide ofrece mejores garantías que la Inseminación Artificial ya que disminuye más el riesgo de transmisión.

Anexos

ANEXO I

Escala de evaluación de calidad de la evidencia científica de Jovell y Navarro.

Niveles (del mayor I al menor IX)	Calidad de la evidencia	Tipo de diseño del estudio	Condiciones de rigor Científico
I	Adecuada	Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados	Análisis de datos de pacientes individuales. Metarregresión Megaanálisis. Diferentes técnicas de análisis No heterogeneidad Calidad de los estudios
II	Adecuada	Ensayos controlados y aleatorizados de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III	Buena a regular	Ensayos controlados y aleatorizados de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico. Calidad del estudio. Multicéntrico.
IV	Buena a regular	Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
V	Regular	Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados	Controles históricos.
VI	Regular	Estudios de cohorte	Multicéntrico Apareamiento Calidad del estudio
VII	Regular	Estudios casos y controles	Multicéntrico. Calidad del estudio
VIII	Pobre	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos: seguimiento de la enfermedad, vigilancia epidemiológica, registros, bases de datos. Comités de expertos, conferencias de consenso.	Multicéntrico.
IX	Pobre	Anécdotas o casos clínicos	

ANEXO II

ENCUESTA:

“LAVADO DE SEMEN EN VIH-1 POSITIVOS PARA FECUNDACIÓN ARTIFICIAL”

1- ¿ Se realiza en su centro lavado de semen en VIH-1 positivos para fecundación artificial?.

Si. (en caso de respuesta afirmativa, pasar al punto 4)

No.

2- ¿Concierta esta técnica con otra entidad?

Si. En caso afirmativo adjuntar detalles sobre:

+ La entidad concertada.

+ Condiciones de aplicación de la técnica (ver punto 4)

No.

3- ¿Tiene previsto realizar esta técnica?

Si. En caso afirmativo:

¿ Para cuándo y en qué condiciones?.

No.

4- Se ruega adjuntar detalles (o copia) de lo siguiente:

- Año de inicio de aplicación de la técnica de lavado de semen en hombres VIH-1 positivos en el centro.
- Estudios o requerimientos previos a la realización de la técnica.
- Criterios de inclusión y exclusión.
- Consentimiento informado.
- Procedimiento utilizado para el lavado de semen .
- Tipos de técnicas de reproducción asistida utilizada.
- Resultados:

Número de mujeres asistidas con esta técnica.

Total de ciclos de tratamientos de RHA.

Total de embarazos.

Número de nacidos sanos.

Otros aspectos de interés que quiera reseñar.

Gracias por su colaboración.

ANEXO III

Distribución de Centros/Servicios de RHA que ofertan lavado seminal para VIH-1 positivos por Comunidades Autónomas

Comunidad Autónoma	Nº de centros que realizan lavado seminal	Nº de centros que conciertan el lavado seminal	TOTAL
Madrid	2	4	6
Cataluña	3 ^(a)	2	5
Comunidad Valenciana		3	3
Aragón	1 ^(b)	1	2
Andalucía	1		1
Galicia	1 ^(c)		1
País Vasco		1	1
TOTAL	8	11	19

Notas: (a) En esta tabla se incluye un centro del que se dispone información de que está realizando el lavado seminal para VIH, pero que no fue incluido en la encuesta por no estar en la guía de recursos utilizada como base para la realización de la encuesta. Este centro no consta en el análisis realizado en el documento.

(b) Es un laboratorio de análisis genético.

(c) Información obtenida por el servicio de salud de la CA.

ANEXO IV

Modelos de Consentimientos Informados.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PAREJAS SERODISCORDANTES CON VARÓN VIH-1 SEROPOSITIVO INCLUIDAS EN PROGRAMA DE MICROINYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES CON TRANSFERENCIA DE EMBRIONES (ICSI-ET).

La probabilidad de transmitir el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) desde un varón seropositivo a una mujer seronegativa varían según la técnica de reproducción empleada:

- | | |
|--|--|
| a) coito natural sin preservativo:
(% probabilidades infección por coito) | 0,3 – 0,7% |
| b) inseminación intrauterina homóloga: | No hay descrita ninguna seroconversión ni infección de recién nacidos en más de 1500 casos estudiados. |
| c) ciclo FIV/ICSI | No hay descrita ninguna seroconversión ni infección de recién nacidos.
Poca experiencia acumulada |

Aunque el riesgo de seroconversión materna y de infección fetal disminuye con la utilización de técnicas de reproducción asistida, especialmente con la *Fecundación in vitro* (FIV) y más aún con la microinyección espermática (ICSI), no está demostrado que dicho riesgo pueda anularse por completo.

Considerando la información contenida en este documento, les pedimos especifiquen si aceptan o no quedar incluidos en un programa de ICSI, sabiendo que la/s muestra/s de semen serán tratadas y estudiadas convenientemente para reducir al máximo el riesgo de transmitir la infección por el VIH-1 que padece el varón.

Aceptamos ser incluidos en el programa de microinyección intracitoplasmática de espermatozoides con transferencia de embriones (ICSI-ET) tras descartar, por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), que la muestra de semen esté contaminada por VIH-1:

SI NO
(enmarque lo que proceda)

Conocemos y aceptamos que el riesgo de seroconversión materna y de Infección fetal por el virus VIH-1 tras la transferencia de embriones es muy pequeño pero que existe y se puede considerar inferior al 0.3 %. En cualquier caso, este riesgo siempre será menor que el existente en caso de coito sin preservativo:

SI NO
(enmarque lo que proceda)

Nos comprometemos a facilitar al cuerpo facultativo de.....los documentos que nos sean requeridos, en especial aquellos que hagan referencia a la evolución y diagnóstico de la infección por VIH-1.

SI No
(enmarque lo que proceda)

Nos comprometemos a que DÑA.....siga la siguiente pauta analítica tras la transferencia de embriones, así como a informar de los resultados a.....

1. Determinación en sangre periférica de carga viral y ADN provírico un mes después de la transferencia de embriones.
2. En caso de quedar embarazada, repetir analítica del apartado 1 tres meses después de aquel.
3. Repetir analítica tras el parto.

En caso de no realizarse el primer análisis un mes después de la transferencia, cualquier infección posterior por el VI.H-I no podría ser atribuida al proceso de ICSI-ET.

SI NO
(enmarque lo que proceda)

Dña..... y D..... habiendo sido debidamente informados sobre los procedimientos de reproducción asistida y sus riesgos en casos de seropositividad para VIH-1, aceptamos ser tratados por los miembros del cuerpo facultativo de.....

La esposa El Esposo

Madrid,

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LLEVAR A CABO INSEMINACIONES INTRAUTERINAS EN PAREJAS SERODISCORDANTES PARA VIH

Sr. DNI.....

Sra. DNI.....

Los abajo firmantes constituimos una pareja en la que el varón presenta anticuerpos VIH positivos siendo la mujer negativa para dichos anticuerpos. Expresamos la voluntad de tener descendencia y por este motivo queremos ser incluidos en el Programa de inseminación intrauterina con semen tratado para parejas serodiscordantes para VIH.

Somos conscientes de que conseguir una gestación en nuestro caso por medio de relaciones sexuales, comporta un riesgo de transmisión del VIH-1. Hemos sido informados de que se han desarrollado técnicas de procesamiento de las muestras de semen en el laboratorio y de inseminación intrauterina que consiguen reducir la presencia de VIH-1 en semen y por tanto, minimizar considerablemente el riesgo de transmisión.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, y el hecho de que la fiabilidad de las técnicas utilizadas (procesamiento de muestras y técnica de detección de VIH en semen) no alcanza el 100% y habiendo sido informados de otras alternativas existentes para conseguir un embarazo (inseminación artificial con semen de donante), aceptamos libremente la responsabilidad del mínimo riesgo de contagio que pueda derivarse de la práctica de dicha técnica.

Para descartar toda posibilidad de seroconversión, la paciente se compromete a realizar, tanto si se consigue el embarazo como si no se consigue, una determinación de PCR-VIH en sangre o en su defecto de Antígeno P24. Además, en caso de embarazo, adquiere el compromiso de realizar una determinación de anticuerpos VIH cada tres meses hasta el parto.

Manifestamos por tanto con nuestra firma la voluntad de ser sometidos a inseminación intrauterina con semen previamente tratado en el laboratorio y testado para los anticuerpos de VIH.

Firma de los dos miembros de la pareja

Barcelona, de de

SOLICITUD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN PAREJAS SERODISCORDANTES

El Srcon DNI nº.....
y la Sracon DNI nº.....
por el presente escrito manifiestan:

- 1º) Que el Sr..... es seropositivo al VIH y la Sra..... es seronegativa al VIH.
- 2º) Que desean tener hijos y solicitan se les efectúe técnicas de reproducción asistida (Inseminación Artificial, Fecundación in vitro, Microinyección espermática) con semen del marido en.....
- 3º) Que conocen que el semen se procesará o lavará en el laboratorio para aislar los espermatozoides móviles y que será solo ésta fracción la que se utilizará para la inseminación-microinyección.
- 4º) Que antes de efectuar la técnica de reproducción asistida se estudiará si contiene o no el VIH-1 (Virus del SIDA).
- 5º) Que la mujer ha de hacerse un análisis de sangre para investigar la presencia del VIH-1 el mismo día de la inseminación-microinyección.
- 6º) Que solo se efectuará la técnica de reproducción asistida si el estudio del VIH-1 da negativo, tanto en la sangre de la mujer como en la fracción de semen que se va a utilizar para la inseminación-microinyección.
- 7º)) Que la mujer se compromete a repetir el análisis de VIH-1 en sangre al mes de la técnica de reproducción asistida haya quedado o no gestante.
- 8º) Que las técnicas utilizadas para lavado de semen y estudio del VIH-1 en el semen una vez lavado no son 100 % seguras. La pareja por tanto asume el riesgo de que la mujer se contagie de VIH-1 mediante la técnica de reproducción asistida si bien dicho riesgo se considera mínimo, claramente inferior a que efectuasen coito sin preservativo.
- 9º) Si la mujer no se hace el análisis de VIH-1 en sangre al mes de la técnica de reproducción asistida, haya quedado o no gestante un posible contagio de la mujer al VIH-1 no podrá ser atribuido a la inseminación-microinyección.

- 10º) Que la práctica de la técnica de reproducción asistida no supone que la mujer vaya a quedar gestante. Pueden requerirse variación y puede que no se consiga el embarazo. Ello va en función del grado de fertilidad de la pareja. Que no se realizará la congelación de los embriones sobrantes por lo que solo se inseminaran los ovocitos que se considere para evitar dicha congelación
- 11º) Que conocen las repercusiones legales, éticas y biológicas y económicas de la citada técnica.
- 12º) Que han sido informados con toda claridad, y han entendido todo el proceso. En prueba de ello libremente y con total conocimiento firman este documento.

Madrid, a de de

Fdo.

Fdo.

INSEMINACION ARTIFICIAL EN PAREJA SERODISCORDANTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Don.,
mayor de edad, con domicilio en..... y con DNI o Pasaporte, nº.....

Doña.....,
mayor de edad, con domicilio en..... y con DNI o Pasaporte, nº.....

Declaramos que constituimos una pareja en la que el varón presenta anticuerpos frente al VIH, siendo la mujer negativa para dichos anticuerpos. Deseamos tener descendencia, que no puede conseguirse de manera natural por el riesgo que comporta de transmisión del VIH-1.

Con el fin de superar la esterilidad que condiciona nuestro problema y, después de valorar nuestro caso con los facultativos del centro, deseamos someternos a la técnica de inseminación artificial con semen tratado para parejas serodiscordantes para VIH. Hemos sido informados de que así se consigue reducir la presencia de VIH-1 en semen y por tanto reducir al mínimo el riesgo de transmisión.

Hemos sido informados de otras alternativas (fecundación in vitro), así como de que la fiabilidad de las técnicas no alcanza al 100% y aceptamos libremente el mínimo riesgo de contagio que pudiera derivarse de la aplicación de esta técnica.

Afirmamos que: El tratamiento y sus procedimientos nos han sido explicados a nuestra satisfacción y se nos han contestado todas las preguntas que hemos planteado al respecto. Se nos ha informado y entendemos que aunque este es el propósito del tratamiento, no es posible tener toda la garantía de conseguir un hijo y por ello no se nos han dado garantías absolutas al respecto.

Se nos ha informado y entendemos que este procedimiento puede ser cancelado en cualquier momento, sea por motivos médicos o por petición de nosotros mismos.

Se nos ha informado y entendemos que, aunque extremadamente bajo con este procedimiento, existe el riesgo de embarazo múltiple.

Se nos ha informado y entendemos que el riesgo de malformaciones o anormalidades fetales no es superior al de un embarazo normal.

De forma libre y voluntaria suscribimos lo antedicho en prueba de nuestra conformidad. en Barcelona, a.....de.....de.....de.....

ANEXO V

Normativa que regula la práctica de las Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

LEY 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida Humana (B.O.E. nº282, del 24 de Noviembre de 1988). Corrección de errores BOE nº 284 de 26 de noviembre.

LEY 42/1988, de 28 de diciembre (B.O.E. nº 314, de 31 de Diciembre de 1988) Embriones: donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos.

SENTENCIA del Tribunal Constitucional nº 116/99 de 16 de junio de 1999 contra la Ley 35/1988 de 22 de noviembre de 1988, sobre técnicas de reproducción asistida (B.O.E. nº 162 de 8 de julio de 1999).

REAL DECRETO 412/1996, de 1 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. (B.O.E nº 72, de 23 de marzo de 1996).

REAL DECRETO 413/1996, de 1 marzo, por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida. (B.O.E nº 72, de 23 de marzo de 1996).

REAL DECRETO 415/1997, de 21 marzo, por el que se crea la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (B.O.E. nº 70, de 22 de marzo de 1997).

ORDEN 25 MARZO 1996. Reproducción Asistida Humana (B.O.E. Núm.106, de 2 de mayo de 1996): Normas de funcionamiento del Registro Nacional de donantes de gametos y preembriones.

Legislación autonómica

DECRETO 58/99, de 8 de abril, por el que se crea la Comisión Canaria de Reproducción Humana Asistida. Canarias

ORDEN de 21 de abril de 1997, por la que se regula la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida. Cantabria.

DECRETO 123/1991, de 21 de mayo, sobre autorización administrativa de centros y servicios que realicen Técnicas de Reproducción Asistida. Cataluña

ORDEN de 25 de mayo de 1992, por la que se crea la Comisión Asesora sobre técnicas de reproducción humana asistida. Cataluña.

ORDEN de 7 de noviembre de 2000, por la que se modifica la composición de la comisión asesora sobre técnicas de reproducción humana asistida.

ORDEN 2541/1997, de 22 de diciembre, de la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales por la que se establece la autorización-homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida en la Comunidad de Madrid.

DECRETO 22/1991, de 9 de mayo sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. Región de Murcia.

DECRETO 396/1994, de 11 de octubre de autorizaciones de apertura, funcionamiento y modificación de centros, servicios y establecimientos sanitarios. País Vasco.