

Lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes para su uso en técnicas de reproducción humana asistida

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes para su uso en técnicas de reproducción humana asistida

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2014

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotecak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª marzo 2014

Tirada: 80 ejemplares

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14, 7.ª - 48010 Bilbao

Impresión: ONA Industria Gráfica, S.A.
Polígono Agustinos, c/ F – 31013 Pamplona

NIPO: 680-14-069-9 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Depósito legal: VI 340-2014

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA) en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

López de Argumedo González de Durana M, Gutiérrez Iglesias A, Galnares Cordero L. Lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes para su uso en técnicas de reproducción humana asistida. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores

Marta López de Argumedo González de Durana. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritz. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Asun Gutiérrez Iglesias. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritz. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Lorea Galnares Cordero. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritz. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Revisión del Informe

Arantxa Arrillaga Arrizabalaga. Plan del Sida e Infecciones de transmisión sexual. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud

José Antonio Castilla Alcalá. Embriólogo. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.

Declaración de conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: **Marta López de Argumedo González de Durana** y **Asun Gutiérrez Iglesias** (Osteba).

Documentación: **Lorea Galnares Cordero** (Osteba).

Coordinación y Gestión administrativa: **Rosana Fuentes Gutiérrez** (Osteba).

Edición y difusión: **Asun Gutiérrez Iglesias** y **Ana Belén Arcellares Díez** (Osteba).

Este documento completo está disponible en

http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/osteba_publicacion/es_def/adjuntos/lavado_seminal.pdf

Autora para correspondencia

osteba5-san@ej-gv.es; Marta López de Argumedo

Agradecimientos

A **José María Aritzeta Iraola** del Servicio de Ginecología y Obstetricia–Unidad de Reproducción Asistida del Hospital de Galdakao-Usánsolo (Bizkaia) por su colaboración en este proyecto proporcionando información sobre la actividad de lavado de semen en la CAPV y por su disponibilidad para aclarar todas las dudas.

A **Carmen Mar Medina** del laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos – Laboratorio de Andrología del Hospital de Galdakao-Usánsolo (Bizkaia) por su colaboración en este proyecto proporcionando información sobre el lavado de semen en la CAPV para el cálculo de los costes.

A **Daniel Zulaica Aristi**, coordinador del Plan del Sida del Gobierno Vasco por su ayuda proporcionando información de gran utilidad para la elaboración de este informe.

A **Susana Gárate Pérez y Beatriz Sánchez Sastre** del Servicio de Contabilidad Analítica del Hospital de Galdakao-Usánsolo (Bizkaia) por su colaboración en este proyecto proporcionando información sobre el coste del lavado de semen en la CAPV.

Índice

Abreviaturas	11
Resumen estructurado	13
Laburpen egituratua	17
Structured summary	21
I. Introducción	25
I.1. Descripción de la patología objeto de estudio	25
I.2. Alternativas reproductivas de las parejas VIH discordantes	26
I.3. Descripción de la intervención a estudio	26
I.4. Justificación del proyecto de investigación	29
II. Objetivos	31
II.1. Preguntas de investigación	31
III. Metodología	33
III.1. Metodología aplicada para responder a las preguntas 1 a 5	33
III.2. Metodología aplicada para responder a la pregunta de investigación 6	34
IV. Resultados	35
IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	35
IV.2. Resultados sobre la efectividad del lavado de semen para su uso en TRHA para reducir la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes	40
IV.2.1. Resultados relativos a la pregunta 1: ¿El lavado de semen con TRHA reduce el riesgo de transmisión del VIH en parejas serodiscordantes	40
IV.2.2. Resultados relativos a la pregunta de investigación 2: ¿Qué aporta el lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en las que el hombre con infección VIH presenta carga viral baja o indetectable?	55

IV.2.3. Resultados relativos a la pregunta de investigación 3: ¿Qué aporta el lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en las que el hombre está en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)?	57
IV.2.4. Resultados relativos a la pregunta de investigación 4: ¿Está indicada la profilaxis pre-exposición con anti-retrovirales en el miembro no infectado de la pareja serodiscordante?.	60
IV.2.5. Resultados relativos a la pregunta de investigación 5: ¿Cuál es el riesgo del «coito programado» (coito sin protección sólo en el momento de la ovulación) en parejas serodiscordantes?	61
IV.3. Resultados sobre el impacto económico de la incorporación en la cartera de prestaciones el lavado de semen para su uso en técnicas de reproducción humana asistida para disminuir la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes	63
IV.3.1. Resultados relativos a la pregunta de investigación 6: ¿Cuál sería el impacto económico de una hipotética incorporación de este procedimiento en la cartera de prestaciones sanitarias del SNS?	63
V. Discusión	69
Limitaciones del estudio	71
VI. Conclusiones	73
VII. Recomendaciones	75
VIII. Referencias	77
IX. Anexos	85
Anexo IX.1. Descripción detallada de la metodología	85
IX.1.1. Metodología para abordar las preguntas de investigación 1 a 5	85
IX.1.2. Metodología para abordar la pregunta de investigación 6	91
Anexo IX.2. Estudios excluidos y razones de exclusión	96
Anexo IX.3. Características de la RS seleccionada para su análisis y actualización	97

Abreviaturas

ADECES:	Asociación pro derechos civiles económicos y sociales
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ARN:	Ácido ribonucleico
ARV:	Antiretroviral drug
AVAC:	Años de Vida Ajustados por Calidad
CAPV:	Comunidad Autónoma del País Vasco
CD4:	(cúmulo de diferenciación 4 o cluster of cuadruple differentiation, en inglés)
DNA:	Deoxyribonucleic acid
FTC:	Emtricitabina
GeSIDA:	Grupo de Estudio de Sida
GPC:	Guía de práctica clínica
HAART:	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV:	Human immunodeficiency virus
HL:	Hormona luteinizante
ICSI:	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (del inglés intracytoplasmic sperm injection)
INe:	Instituto Nacional de Estadística
IPC:	Índice de precios al consumo
ITS:	Infección de transmisión sexual
IUI:	Inseminación intrauterina (del inglés intrauterine insemination)
IVF:	Fertilización in vitro (del inglés in vitro fertilisation)
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa, (del inglés Polymerase Chain Reaction)

PrEP:	Profilaxis pre-exposicion
RNA:	Ácido ribonucleico (del inglés Ribonucleic acid)
RS:	Revisión Sistemática
SEGO:	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SEIP:	Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) 2012.
SIDA:	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SPNS:	Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida
TARGA:	Tratamientos antirretrovirales de gran actividad
TDF:	Tenovir disoproxil fumarato
TNF:	factor de necrosis tumoral (del inglés tumor necrosis factor)
TRHA:	Técnicas de reproducción humana asistida
VHB:	Virus de la hepatitis B
VHC:	Virus de la hepatitis C
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana

Resumen Estructurado

Título: Lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes para su uso en técnicas de reproducción humana asistida.

Autores: López de Argumedo M, Gutiérrez A, Galnares L.

Palabras clave: sperm washing, HIV infections, insemination, risk, transmission, IUI, ICSI, IVF

Fecha: septiembre 2013

Páginas: 97

Referencias: 77

Lenguaje: castellano y resumen en castellano, euskera e inglés

D.L: VI 19-2014

Introducción

La introducción de los Tratamientos Antirretrovirales de Gran Actividad (TARGA) ha retrasado e incluso evitado la progresión del SIDA, consiguiendo alargar la supervivencia y la calidad de vida de las personas afectadas por el VIH-1. Estos avances han cambiado el concepto de una enfermedad asociada a un rápido desenlace por el de una enfermedad de desarrollo crónico, con una expectativa de vida parecida a la de otras patologías crónicas. Así pues, debido a los cambios de comportamiento de la enfermedad, con una mayor estabilidad de la infección y una mejora en las expectativas de vida, muchos individuos seropositivos se plantean la posibilidad de tener descendencia.

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

Objetivos

1. Evaluar la efectividad del lavado de semen para su uso en TRHA en la reducción del riesgo de transmisión del VIH en parejas serodiscordantes.
2. Valorar la efectividad del lavado de semen con TRHA en los casos en los que el hombre presenta baja carga viral.
3. Valorar la efectividad del lavado de semen con TRHA en los casos en los que el hombre está en Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).
4. Estimar la efectividad y seguridad de la profilaxis pre-exposición con antirretrovirales en el miembro no infectado de la pareja serodiscordante.

5. Conocer el riesgo de transmisión que implica el «coito programado» en parejas serodiscordantes.
6. Analizar el impacto económico de la incorporación de este procedimiento a la cartera de prestaciones sanitarias del SNS.

Estos objetivos se concretan en las siguientes preguntas de investigación:

2.1.1. ¿El lavado de semen con TRHA reduce el riesgo de transmisión del VIH en parejas serodiscordantes?

2.1.2. ¿Qué aporta el lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en las que el hombre con infección VIH presenta carga viral baja o indetectable?

2.1.3. ¿Qué aporta el lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en las que el hombre recibe tratamiento con TARGA?

2.1.4. ¿Está indicada la profilaxis pre-exposición con antiretrovirales en el miembro no infectado de la pareja serodiscordante?

2.1.5. ¿Cuál es el riesgo del «coito programado» (coito sin protección sólo en el momento de la ovulación) en parejas serodiscordantes?

2.1.6. ¿Cuál sería el impacto económico de la incorporación de este procedimiento en la cartera de prestaciones sanitarias del SNS?

Metodología

1. Metodología aplicada para responder a las preguntas 1 a 5: se ha buscado la evidencia disponible con mayor nivel de calidad, no teniendo en cuenta en el análisis los datos provenientes de estudios considerados de calidad metodológica baja.

2. Metodología aplicada para responder a la pregunta de investigación 6: se ha realizado una estimación del coste económico del lavado seminal en parejas VIH serodiscordantes junto a las Técnicas de Reproducción Humana Asistida (TRHA): Inseminación intrauterina (IUI) y Fertilización in Vitro (IVF-ICSI).

Análisis económico: SI NO **Opinión de Expertos:** SÍ NO

Resultados y Discusión

Los procedimientos de lavado reducen la presencia de VIH en el semen y con ello reducen el riesgo de transmisión de la infección, sin embargo no lo eliminan completamente.

Los estudios publicados aportan información sobre al menos 7.400 ciclos de lavado de semen con IUI ó IVF/ICSI no habiéndose detectado ningún caso de seroconversión en las mujeres ni en los recién nacidos, considerándose por ello que el riesgo de transmisión es muy bajo.

La carga viral es un importante predictor del riesgo de transmisión heterosexual del VIH-1 que disminuye de forma significativa con cargas menores de 1.500 copias/ml de ARN VIH-1.

El tratamiento con terapia TARGA del hombre en las parejas VIH serodiscordantes reduce significativamente la transmisión de la infección.

No existe unanimidad en cuanto a la TRHA más recomendable a utilizar en parejas VIH serodiscordantes Algunos autores abogan por la utilización del IUI por ser una técnica sencilla y barata, mientras que otros autores recomiendan aplicar IVF/ICSI a pesar de su mayor coste por considerar que puede disminuir el riesgo de transmisión al reducir el contacto de la mujer con el semen.

Sobre la indicación del lavado de semen en parejas serodiscordantes existen dos puntos de vista. Así, algunos autores plantean ofrecer lavado de semen con TRHA únicamente a las parejas que no cumplen ciertas características como son: buena adherencia al tratamiento, menos de 50 copias/ml de carga viral en plasma o ausencia de otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), así como las que manifiestan preocupación por el potencial riesgo de transmisión mediante la concepción natural. Para las parejas que cumplen estas condiciones proponen recurrir a la concepción natural mediante «coito programado» (coito sin protección en el momento de la ovulación). Otros expertos consideran que no debe plantearse la concepción natural como la primera opción reproductiva en estas parejas al no estar descartado el riesgo de transmisión y existir acceso a las TRHA.

El coste en el año 2012 del lavado seminal en cada procedimiento de TRHA varía entre 282€ y 335€, dependiendo si se realiza con congelación o no. El coste de cada ciclo completo del procedimiento (lavado de semen, estimulación ovárica y TRHA) es de 1.327€ y 5.432€ en función si se aplica IUI o IVF-ICSI respectivamente .

El impacto económico del lavado de semen en la cartera de prestaciones sanitarias en el SNS en el año 2012 se estima en 1.091.465€ si se aplica IUI ó IVF-ICSI en función de las condiciones de fertilidad de la pareja y de 1.347.146 € si se realiza IVF-ICSI a todas las parejas que cumplen los requisitos de selección.

En el análisis de sensibilidad univariante realizado se observa que, si se varía el número de ciclos por pareja, el coste anual del escenario 1 (a un 76% de las parejas serodiscordantes que solicitan lavado seminal se les realiza el tratamiento por medio de la técnica IUI y al 24% la IVF/ICSI) disminuye un 15% (1,75ciclos/ pareja). En cambio, si se aumenta a 3 el número de ciclos por pareja, el coste anual del escenario 1 se incrementa en un 54% y en un 66,67% el escenario 2 (a todas la parejas serodiscordantes que solicitan lavado seminal se les realiza el tratamiento por medio de la técnica IVF/ICSI).

Laburpen egituratua

Izenburua: Semena garbitzea GIBagatik serodiskordante diren bikoteetan, laguntza bidezko giza ugalketako teknikak erabiltzeko.

Egileak: López de Argumedo M, Gutiérrez A, Galnares L

Gako-hitzak: sperm washing, HIV infections, insemination, artificial, IUI, ICSI, FIV

Data: 2013ko iraila

Orrialdeak: 97

Erreferentziak: 77

Hizkuntza: gaztelania; laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez

L.G.: VI 19-2014

Sarrera

Aktibitate Handiko Tratamendu Antirretrobiralek (AHTA) atzeratu egin dute, baita saihestu ere HIESAk aurrera egitea, eta GIB-1ek kaltetutako pertsonen biziraupena luzatu eta bizi kalitatea hobetzea ere lortu dute. Lehen, berehala heriotza zekarren gaixotasun bat gaixotasun kroniko bihurtu dute aurrerapen horiek, eta, orain, beste patologia kroniko batzuek duten bizi-itxaropen bertsua du. Horrela bada, gaixotasunaren jokaerak izan dituen aldaketei esker –infekzioa egonkorragoa bihurtu da eta bizi-itxaropenak hobera egin du– seropositibo asko familia izateko aukeran ari dira pentsatzen.

GIB-1ek kutsatutako gizonen semena garbitzea teknika bat da; laguntza bidezko giza ugalketako zenbait zentrotan erabiltzen dute, espermatozoi-de mugigarriak gainerako semenetik bereizteko; modu horretan, infekzioa amari edo haurrari transmititzea galarazten da, edo transmititzeko arriskua gutxitzen.

Helburuak

1. Semena garbitzea eraginkorra den balioestea, laguntza bidezko giza ugalketako tekniketan erabiltzeko, GIBagatik serodiskordante diren bikoteetan transmisio-arriskua gutxitzeko.
2. Laguntza bidezko giza ugalketako teknikekin erabiltzeko semena garbitzea eraginkorra den balioestea, baldin eta gizonak karga biral txikia badu.
3. Laguntza bidezko giza ugalketako teknikekin erabiltzeko semena garbitzea eraginkorra den balioestea, baldin eta gizona Aktibitate Handiko Tratamendu Antirretrobirala (AHTA) egiten ari bada.

4. Antierretrobiraleekin egindako aurre-esposizio profilaxiaren eraginkortasuna eta seguritatea bikote serodiskordante baten partaide ez kutsatuengan estimatzea.
5. Koito planifikatuak bikote serodiskordanteengan ekar dezakeen transmisio-arriskua ezagutzea.
6. Prozedura hori Osasun Sistema Nazionalaren osasun-prestazioen eskaintzan sartzeak duen eragin ekonomikoa aztertzea.

Helburu horiek ikerketa-galdera hauetan gauzatu dira:

2.1.1. Laguntza bidezko giza ugalketako teknikan erabiltzeko semena garbitzeak gutxitzen du GIBa transmititzeko arriskua bikote serodiskordanteetan?

2.1.2. Zer ematen du semena garbitzeak bikote serodiskordanteen laguntza bidezko giza ugalketarako, baldin eta GIBaz kutsatutakoa gizona bada, baina karga biral baxua edo 2.1.3.. Zer ematen du semena garbitzeak bikote serodiskordanteen laguntza bidezko giza ugalketarako, gizona aktibitate handiko tratamendu antirretobirala (AHTA) egiten ari bada?

2.1.4. Antierretrobiraleekin egindako aurre-esposizio profilaxiak bikote serodiskordante baten partaide ez kutsatuengan indikatuta al dago?.

2.1.5. Zein da koito planifikatuak (babes gabekoa eta obulazio uanean soilik) bikote serodiskordanteengan ekar dezakeen transmisio-arriskua?.

2.1.6. Zer eragin ekonomikoa izango luke prozedura hori Osasun Sistema Nazionalaren osasun-prestazioen eskaintzan sartzeak?

Metodologia

1. 1-5 galderei erantzuteko metodologia hau aplikatu da: kalitate handieneko eskura dagoen ebidentzia bilatu da, eta analisirako ez dira kontuan hartu kalitate metodologiko gutxiko azterketetako datuak.

2. 6. ikerketa-galderari erantzuteko metodologia hau aplikatu da: GIBagatik serodiskordante diren bikoteetan semena garbitzeak duen kostu ekonomikoa kalkulatu da, bai eta laguntza bidezko giza ugalketako teknika hauena ere: intseminazio artifiziala (IUI) eta in vitro ernalketa (FIV-ICSI).

Analisi ekonomikoa: BAI NO **Adituen iritzia:** SÍ EZ

Emaitzak eta eztabaida

Semena garbitzeko prozedurek gutxitu egiten dute GIBaren presentzia semenean, eta, beraz, gutxitu egiten da infekzioa transmititzeko arriskua ere, baina ez du guttiz desagerrarazten.

Argitaratutako azterketek, gutxienez, IUI edo FIV/ICSI bidez semena garbitzeko 7.400 ziklori buruzko informazioa ematen dute, eta ez da bakar batean ere seroaldaketarik atzeman, ez emakumeetan ez jaioberrietan ere; horregatik uste da transmisiorako arrisku oso gutxi dagoela.

GIB-1en transmisio heterosexualerako arriskuaren iragarle garrantzitsu bat da karga birala, eta transmisio-arriskua nabarmen gutxitzen da 1.500 kopia/ml ARN GIB-1 baino gutxiago duten pertsonetan.

GIBagatik serodiskordante diren bikoteetan, gizona tratamenduan ari bada AHTA terapiarekin, infekzioaren transmisioa gutxitu egiten da.

Adituak ez dira ados jartzen GIBagatik serodiskordante diren bikoteetan laguntza bidezko giza ugalketako zein teknika erabiltzea den gomendagarriena esateko garaian. Zenbait adituk dio IUI erabiltzea dela gomendagarriena, teknika erraza eta merkea delako; beste zenbait adituk, ordea, emakumeak semenarekin ahalik eta kontakturik gutxien izatea dela dio arriskua gutxitzeko modurik egokiena, eta, beraz, FIV/ICSI aplikatzea gomendatzen dute, prozedura garestiagoa izanagatik ere.

PKG berriek proposatzen dute semena laguntza bidezko giza ugalketako teknikekin garbitzea kasu hauetan bakarrik: tratamenduarekiko atxikidura ona ez duten bikoteetan, plasman karga birala 50 kopia/ml baino gehiago den kasuetan edo sexu-transmisioko beste infekzio batzuk dituzten kasuetan, edo arrisku gutxi izanagatik ere kutsatzeko arriskua izateagatik kezkatuta ageri diren bikoteetan. Gainerako bikoteentzat gomendatzen dute babesik gabeko koitora jotzea obulazio-unean, kontuan hartuz transmisiorako arrisku gutxi dagoela egoera horietan, eta laguntza bidezko giza ugalketarako teknikekin lortutako ugalkortasun-tasak baxuak izaten direla. Beste adituen esanetan, bikote hauetan sortze naturala ez da planteiatu behar giza ugalketarako lehenengo aukera gisa, transmisio-arriskua guztiz eragozita ez dagoelako eta behin, lagundutako giza ugalketa teknikeei sarrera bermatua izanik.

Prozedura horiek Osasun Sistema Nazionalaren prestazioen eskaintzan sartzeko izango lukeen eragin ekonomikoari buruz adierazi, 2012an, semena garbituta egin diren laguntza bidezko giza ugalketako tekniken prozedura bakoitzak 282 € eta 335 € bitarteko kostua izan duela, izozketa bidez egin den edo ez kontuan hartuta. Hau da prozeduraren ziklo oso bakoitzaren kostua (semena garbitzea, estimulazio obarikoa eta laguntza bidezko giza ugalketako teknika): 1.327 € eta 5.432 €, IUI edo FIV-ICSI erabiltzen den.

Semena garbitzea Osasun Sistema Nazionalaren osasun-prestazioen eskaintzan sartzeko ekarriko lukeen eragina da 1.091.465 €, IUI edo FIV-ICSI aplikatzen den bikotearen ugalkortasun-baldintzen arabera, edo

1.347.146 €, FIV-ICSI erabiltzen bada hautaketa-baldintzak betetzen dituzten bikote guztietan.

Sentsibilitate unibariante azterketa burutu ondoren, honako hau ikus daiteke: bikote bakoitzeko ziklo kopurua desberdina bada, 1.go eszenatokiaren urteko kostua (%76 bikote diskordantei, semen garbiketa tratamendu bila doazenean, IUI teknika egiten zaienean eta gainontzeko % 24 bikotei IVF / ICSI egiten zaienean) % 15 murrizten da (1,75 ziklo / bikoteko). Aitzitik, bikote bakoitzeko ziklo kopurua 3 zikloan handitzen denean, 1. eszenatokiaren urteko kostua, % 54 igotzen da eta % 66,67, 2. eszenatokiaren kasuan (bikote diskordante guztiei, semen garbiketa bila doazenean, ICSI/ FIV tratamendua egiten zaienean).

Structured Summary

Title: Sperm washing in serodiscordant HIV couples for use in assisted human reproduction techniques.

Authors: López-Argumedo M, Gutiérrez A, Galnares L

Keywords: sperm washing, HIV infections, insemination, artificial, IUI, ICSI, IVF

Date: September 2013

Pages: 97

References: 77

Language: Spanish, abstracts in Spanish, Basque and English

Legal Deposit: VI 19-2014

Introduction

The introduction of High Activity AntiRetroviral Treatments (HA-ART) has delayed and even avoided the advance of AIDS, and has successfully lengthened the survival rate and quality of life of individuals affected by HIV-1. These advances have led us to change our conception of AIDS as a disease associated with a rapid outcome for one of a chronic disease, with a life expectancy similar to other chronic pathologies. Thus, due to changes in the behaviour of the disease, with a greater stability of the infection and an improvement in life expectancies, many seropositive individuals consider the possibility of having children.

Semen washing in men infected with HIV-1 is a technique performed in a number of assisted reproduction centres in order to separate mobile sperms from the rest of the semen and in this way eliminate or reduce the risk of transmitting the infection to the mother and baby.

Objectives

- 1) Assess the effectiveness of sperm washing for use in AHRT in reducing the risk of the HIV transmission in serodiscordant couples.
- 2) Assess the effectiveness of semen washing with AHRT in those cases in which the man presents a low viral load.
- 3) Assess the effectiveness of semen washing with AHRT in those cases in which the man is receiving high activity antiretroviral treatment (HAART).
- 4) To estimate the effectiveness and safety of pre-exposure prophylaxis with antiretrovirals in the uninfected member of the serodiscordant couple.

- 5) To know the risk of transmission of «programmed intercourse» in serodiscordant couples.
- 6) Analyse the economic impact of incorporating this procedure into the portfolio of services in the NHS.

These objectives are embodied in the following research questions:

2.1.1. Does semen washing with AHRT reduce the risk of HIV transmission in serodiscordant couples?

2.1.2. What does semen washing with AHRT contribute in serodiscordant couples in which the man infected with HIV presents a low or undetectable viral load?

2.1.3. What does semen washing with AHRT contribute in serodiscordant couples in which the man receives HAART?

2.1.4. Is pre-exposure prophylaxis with antiretrovirals in uninfected member of serodiscordant couple indicated?

2.1.5. Which is the risk of «programmed intercourse» (only unprotected intercourse at the time of ovulation) in serodiscordant couples?

2.1.6. What would the economic impact of incorporating this procedure into the portfolio of NHS services be?

Methodology

1. Methodology applied to respond to research questions 1 to 5: We looked for the highest quality available evidence, and did not take into account the data analysed in studies considered to be of low methodological quality.

2. Methodology applied to respond to research question 6: The economic cost of semen washing in serodiscordant VIH couples together with Assisted Human Reproduction Techniques (AHRT) was estimated: Artificial Insemination (IUI) and in vitro fertilisation (IVF-ICSI).

Economic analysis: YES NO **Expert opinion:** YES NO

Results and discussion

Washing procedures reduce the presence of HIV in semen and thereby reduce the risk of transmitting the infection. However, this is not completely eliminated.

Studies published on the subject provide information on at least 7,400 semen washing cycles with IUI or IVF/ICSI and not a single case of serocon-

version has been detected either in women or newly born children and it is considered therefore that transmission is very low.

Viral load is an important predictor of the risk of heterosexual transmission of HIV-1 and the risk of transmission decreases significantly in people with less than 1,500 copies/ml of HIV-1 RNA.

The treatment of the man with HAART therapy in serodiscordant HIV couples reduces the transmission of infection.

There is no unanimity with regard to the most recommendable AHRT to be used in serodiscordant HIV couples. Some authors argue in favour of the use of IUI as it is a simple, cheap technique, while other authors indicate that in order to reduce the risk it is convenient to reduce the contact of the woman with the semen as much as possible and therefore recommend the application of IVF/ICSI in spite of the additional cost of the procedure.

Recent CPGs consider offering semen washing with AHRT only to those couples who do not present a good adherence to the treatment, more than 50 copies/ml of viral load in plasma or which present other Sexual Transmission Infections (STI), or in those couples who, in spite of presenting a low risk, show a concern for the potential risk of transmission. For the remaining couples, they recommend resorting to unprotected intercourse during ovulation, bearing in mind the low risk of transmission if these conditions do not exist and the low fertility rates obtained by means of AHRT. Other experts believe that natural conception should not be considered as the first reproductive choice in these couples, not being ruled out the risk of transmission and once granted the access to AHRT.

With regard to the economic impact of the implementation of these procedures in the portfolio of NHS services, the cost in 2012 of each AHRT procedure with semen washing varies between 282 € and 335 €, depending on whether it is done with freezing or not. The cost of each complete cycle of the procedure (semen washing, ovarian stimulation and AHRT) is 1,327 € and 5,432 € depending on whether IUI or IVF-ICSI is applied.

The economic impact of the incorporation of semen washing in the portfolio of NHS services is estimated at 1,091,465 €, if IUI or IVF-ICSI is applied in accordance with the fertility conditions of the couple, and 1,347,146 € if IVF-ICSI is carried out in all couples that comply with the selection requirements.

In the performed univariate sensitivity analysis it can be observed that, by varying the number of cycles per couple, the annual cost of scenario 1 (76 % of discordant couples seeking seminal washing treatment, the techni-

que IUI is performed and in the case of 24 % the IVF / ICSI technique) was reduced by 15 % (1.75 cycles / partner). In contrast, increasing to 3 the number of cycles per couple, the annual cost of scenario 1 is increased by 54 % and 66.67 % in scenario 2 (in all discordant couples seeking for seminal washing treatment, the IVF technique / ICSI is performed).

I. Introducción

I.1. Descripción de la patología objeto de estudio

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus que se transmite por vía sanguínea, sexual o vertical (de madre a hijo). Afecta sobre todo a los linfocitos T, a los macrófagos y a las células del sistema nervioso central que tienen en común el receptor vírico, la molécula CD4.

El SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida) es la manifestación más grave de una gama de trastornos relacionados con el VIH. Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU (CDC del inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) definieron la enfermedad en el año 1982 y desde entonces se han desarrollado diversas definiciones de SIDA y diversas clasificaciones de la infección.

Se han identificado dos retrovirus, el VIH-1 y el VIH-2, causantes del SIDA en diferentes regiones geográficas. El VIH-1 es responsable de la mayoría de los casos de SIDA del hemisferio occidental, Europa, Asia y África Central, del Sur y Oriental; el VIH-2 es el principal agente del SIDA en África Occidental y parece ser menos virulento que el VIH-1. En algunas zonas de África Occidental son prevalentes ambos microorganismos.

En España en el año 2011 se notificaron 2.763 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 84,1/millón de habitantes. El 83 % eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años. La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres fue la más frecuente (54 %) seguida de la heterosexual (31 %) y la que se produce entre usuarios de drogas inyectadas (5 %). El 37 % de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. Las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en España son similares a las de otros países de Europa occidental, aunque superiores a la media del conjunto de la Unión Europea (75). Desde el inicio de la epidemia hasta 2012 se han notificado en España un total de 81.855 casos de SIDA.

La introducción de los Tratamientos Antirretrovirales de Gran Actividad (TARGA) ha retrasado e incluso evitado la progresión del SIDA, consiguiendo alargar la supervivencia y la calidad de vida de las personas afectadas.

tadas por el VIH-1. Estos avances han hecho modificar el concepto de una enfermedad asociada a un rápido desenlace por el de una enfermedad de desarrollo crónico, con una expectativa de vida parecida a la de otras patologías crónicas. Así pues, debido a los cambios de comportamiento de la enfermedad, con una mayor estabilidad de la infección y una mejora en las expectativas de vida, muchos individuos seropositivos se plantean la posibilidad de tener descendencia.

I.2. Alternativas reproductivas de las parejas VIH discordantes

Las opciones que tienen las parejas serodiscordantes en las que el hombre es VIH-1 positivo y la mujer es VIH-1 negativo para tener hijos son las siguientes (2):

- Adopción de un niño
- Técnicas de reproducción asistida con semen de donante seronegativo
- Hijos biológicos. En este caso existen diferentes alternativas, pero siempre con un riesgo potencial de transmisión de la infección a la mujer y al niño. Entre estas alternativas se encuentran:
 1. Concepción natural a través del coito no protegido (con un riesgo de transmisión horizontal que oscila entre el 0,08 % y el 0,2 %) (Mandelbrot 1997) o mediante el «coito programado» (realización del coito sin protección sólo en el momento de la ovulación) con un riesgo menor. La probabilidad de contraer la infección a través de un episodio sexual no protegido depende de diversos factores: carga viral del infectado, coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual, factores inmunitarios, etc.
 2. Lavado de semen con Técnicas (TRHA): reproducción asistida con inseminación artificial (IUI) o fertilización in Vitro (IVF).

I.3. Descripción de la intervención a estudio

El lavado de semen de los hombres infectados por el VIH-1 es una técnica que se realiza en algunos centros de reproducción asistida con el fin de separar los espermatozoides móviles del resto del semen y así eliminar o reducir el riesgo de transmisión de la infección a la madre y al bebé. Estos espermatozoides se utilizan para la inseminación de la mujer mediante inseminación

intrauterina o IUI (del inglés *Intrauterine insemination*) cuando se encuentra en proceso de ovulación o fertilización *in vitro* o IVF (del inglés *In vitro fertilisation*) con inyección intracitoplasmática de espermatozoides o ICSI (del inglés *intracytoplasmic sperm injection*). La técnica de lavado de semen se basa en la hipótesis de que el virus no esté presente en los espermatozoides, ya que no disponen de receptores CD4, por lo que no serían vehículo de transmisión del virus. A pesar de ello, algunos autores han publicado la presencia del VIH-1 en espermatozoides muertos e inmóviles (51, 64).

Augusto E. Semprini fue el precursor de la técnica de lavado de semen y publicó en el año 1992 los primeros casos de parejas serodiscordantes que tuvieron hijos mediante su aplicación (65).

La técnica de eliminación del VIH-1 consiste en aplicar a la muestra de semen un doble proceso de lavado: gradiente de densidad y *swim-up*. Estas dos técnicas se utilizan habitualmente en reproducción humana para separar y seleccionar los espermatozoides móviles aptos para fecundación. La diferencia con el lavado de semen de pacientes VIH-1 positivos es que se utilizan las dos técnicas de forma conjunta.

El procedimiento utilizado para el lavado seminal es el siguiente:

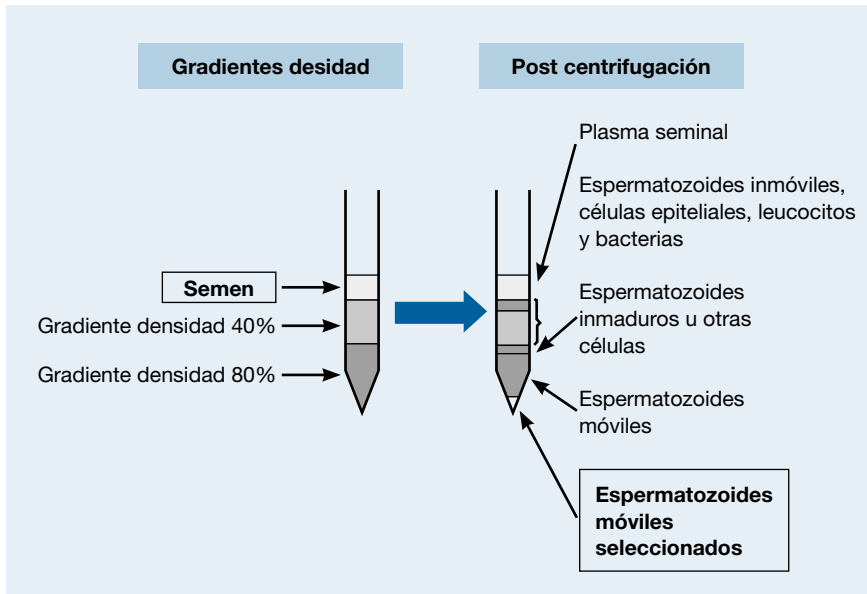
1. Obtención de la muestra de semen por masturbación después de 3-7 días sin eyaculación. El semen ha de llevarse al laboratorio durante la primera hora posteyaculación.
2. Licuefacción del semen a temperatura ambiente de 10-40 minutos.
3. Valoración del semen según los criterios de la Organización Mundial de la Salud: (43, 54): movilidad progresiva, concentración de espermatozoides por ml, viscosidad, presencia de aglutinación y presencia de células no espermáticas.
4. Separación de los espermatozoides móviles del resto de semen mediante:
 - Aplicación del gradiente de densidad.
 - Realización de uno o dos lavados con un medio de lavar espermatozoides.
 - Aplicación del *swim-up* (que se podría traducir por «nadar hacia arriba») en el sedimento (pellet) obtenido.
5. La muestra obtenida de espermatozoides se divide en varias partes para ser utilizada en:
 - Una parte para la valoración de la muestra mediante recuento de espermatozoides y porcentaje de movilidad.

- Otra parte, para determinar el VIH-1 mediante reacción en cadena de la polimerasa, (siglas en inglés PCR).
- El resto, para realizar la reproducción asistida en el caso de que la PCR sea negativa.

A continuación, se describen con más detalle las técnicas utilizadas en el lavado de semen:

A. Centrifugación con gradientes de densidad (Figura 1): la técnica consiste en formar diversas capas de diferentes densidades. Para realizar los gradientes de densidad se utiliza una solución isotónica (Percoll®d, prohibido su uso en humanos desde 1996, PureSperm®, ISolate Sil-Select Sperm-Filter®) y en el lavado estándar se hacen tres capas de concentraciones al 50 %, 70 % y 90 % para separar las diferentes fracciones celulares del semen. Se coloca 1 ml de cada concentración, de mayor a menor densidad en un tubo cónico de centrifugación de gradientes. A continuación, se pone la muestra de semen en la parte de arriba del tubo que contiene la preparación de gradientes y se centrifuga el tubo a una velocidad y un tiempo que varía según los diferentes estudios, oscilando entre 300 o 400 g durante 20 o 30 minutos. Cuando se realiza la centrifugación, cada componente del semen empieza a bajar por el gradiente hasta que llega a la zona en que la densidad de la solución es igual a su densidad.

Figura 1. Centrifugación por gradientes de densidad



La velocidad a la que sedimentan cada uno de los componentes depende fundamentalmente de su tamaño y forma. Los componentes más pequeños necesitan más fuerza de centrifugación y tiempo para llegar a la capa de la misma densidad. Después de la centrifugación los espermatozoides móviles se localizan en la capa de más densidad, es decir, en el fondo del tubo. Para recuperarlos, se sacan las capas superiores hasta llegar a la del 90 % con la ayuda de diferentes pipetas.

B. Técnica de *swim-up*: la técnica se basa en una selección de los espermatozoides móviles. El pellet recuperado con la centrifugación por gradiente de densidad se coloca en un tubo estéril con un medio de cultivo, después se pone inclinado a 45° en la incubadora, con una temperatura de 37°C y una atmósfera de CO₂ del 5 % durante una hora. Pasado este tiempo se recoge el sobrenadante donde se encontrarán los espermatozoides móviles que habrán nadado desde el pellet al sobrenadante. A continuación se recoge la parte superior del sobrenadante y se deja en el tubo la parte que toca con el pellet. La muestra obtenida se fracciona en dos partes iguales, una se utiliza para el estudio del VIH-1 por PCR y la otra se utiliza para la IUI o IVF, una vez confirmado por PCR la no evidencia del VIH-1.

En nuestro contexto lo más frecuente es realizar centrifugados con gradiente, seguido de dos lavados y finalmente *swim-up*.

C. Detección del VIH-1 en las muestras obtenidas por lavado de semen: la posible presencia del VIH-1 se estudia mediante pruebas que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa ó PCR (del inglés *polymerase chain reaction*), que amplifica enzimáticamente secuencias específicas del material genético, por lo que permite la cuantificación del ADN y del ARN del HIV de la muestra (carga proviral y viral). Se determina tanto si hay partículas libres ARN del virus como de la forma proviral ADN (virus integrado en el genoma de la célula infectada). Aunque las técnicas disponibles inicialmente (primera generación) detectaban sólo a partir de 10.000 copias/ml, las técnicas más utilizadas en la actualidad tienen un límite inferior de detección de 20 y 50 copias/ml. En el contexto español es más frecuente la detección de RNA, indicador utilizado para los controles externos (49).

I.4. Justificación del proyecto de investigación

El principal riesgo que plantea la reproducción de las parejas VIH serodiscordantes es el riesgo de transmisión de la infección viral a la pareja durante el coito. Esto podría tener consecuencias importantes tanto para la mujer, como para el bebe o feto, en el caso de que ésta se quedase embar-

zada. Se ha venido utilizando en los últimos años el lavado de semen seguido de Técnicas de Reproducción Humana Asistida (TRHA) para disminuir el riesgo de infección. A la hora de decidir si el lavado de semen con TRHA es la alternativa más adecuada en las parejas VIH serodiscordantes es importante tener en cuenta tanto la efectividad de esta técnica para disminuir el riesgo de transmisión de la infección por VIH, así como las condiciones en las que se aplica.

II. Objetivos

Los objetivos planteados en este informe son los siguientes:

1. Evaluar la efectividad del lavado de semen para su uso en TRHA para la reducción del riesgo de transmisión del VIH en parejas serodiscordantes.
2. Valorar la efectividad del lavado de semen con TRHA en los casos en los que el hombre presenta baja carga viral.
3. Valorar la efectividad del lavado de semen con TRHA en los casos en los que el hombre sigue Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad (TARGA).
4. Estimar la efectividad y seguridad de la profilaxis pre-exposición con antiretrovirales en el miembro no infectado de la pareja serodiscordante.
5. Conocer el riesgo de transmisión que implica la concepción natural con «coito programado» en parejas serodiscordantes.
6. Analizar el impacto económico de la incorporación de este procedimiento a la cartera de prestaciones sanitarias del SNS.

II.1. Preguntas de investigación:

Estos objetivos se concretan en las siguientes preguntas de investigación:

2.1.1. ¿El lavado de semen con TRHA reduce el riesgo de transmisión del VIH en parejas serodiscordantes?

2.1.2. ¿Qué aporta el lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en las que el hombre con infección VIH presenta carga viral baja o indetectable?

2.1.3. ¿Qué aporta el lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en las que el hombre recibe TARGA?

2.1.4. ¿Está indicada la profilaxis pre-exposición con antiretrovirales en el miembro no infectado de la pareja serodiscordante?

2.1.5. ¿Cuál es el riesgo de la concepción natural con «coito programado» (coito sin protección sólo en el momento de la ovulación) en parejas serodiscordantes?

2.1.6. ¿Cuál sería el impacto económico de este procedimiento en la cartera de prestaciones sanitarias del SNS?

III. Metodología

III.1. Metodología aplicada para responder a las preguntas 1 a 5

Se ha realizado una búsqueda de la evidencia disponible de mayor nivel de calidad. No se ha tenido en cuenta en el análisis los datos provenientes de estudios considerados de calidad metodológica baja.

a) Para las preguntas para las que existan Revisiones Sistemáticas (RS) previas de alta calidad, se ha optado por aplicar una estrategia de análisis y actualización de la evidencia aportada por las mismas siguiendo los criterios propuestos por la Colaboración Cochrane en su Manual 5.1.0. (15).

Para ello se han llevado a cabo las siguientes fases:

1. Búsqueda bibliográfica de RS que aborden la pregunta de investigación.
2. Análisis de su calidad metodológica.
3. Selección de la/s RS de alta calidad metodológica y publicación más reciente.
4. Análisis y lectura crítica de los estudios aportada por la/s RS seleccionadas.
5. Actualización de la evidencia aportada por estas RS mediante búsqueda bibliográfica y lectura crítica de estudios publicados con posterioridad a la RS.

b) Para aquellas preguntas para las que no se han encontrado revisiones sistemáticas de buena calidad, se ha realizado una búsqueda *de novo* y se han seleccionado aquellos estudios que aportan mayor nivel de evidencia en base a su diseño (de más a menos nivel de evidencia: ensayos clínicos aleatorizados, estudios controlados no aleatorizados, estudios de cohortes, estudios caso-control, series de casos) y en base a su correcto desarrollo metodológico.

III.2. Metodología aplicada para responder a la pregunta de investigación 6

Se ha realizado una estimación del coste económico del lavado seminal en parejas VIH serodiscordantes junto a las TRHA: IUI y IVF-ICSI, para lo cual la población a estudio tanto de la CAPV como del Estado Español se ha obtenido del Instituto Nacional de Estadística (INE) según padrón continuo a 1 de enero de 2012.

La actividad de los lavados seminales que se recoge es durante el año 2012, de ahí que no se aplique ninguna tasa de descuento.

La perspectiva del estudio es la del Financiador, por lo que los costes directos que se han incluido son los que se les puede generar al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, dicho procedimiento junto a las TRHA (IUI y IVF-ICSI) en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se han planteado dos posibles escenarios económicos en función de cómo se incorporaría el procedimiento del lavado seminal junto a las TRHA (IUIy IVF-ICSI).

Se ha realizado un Análisis de Sensibilidad Univariante de las variables de incertidumbre que pueden afectar a los resultados obtenidos con los valores base del estudio.

Finalmente la valoración de los costes están referenciados a precios del 2012.

El método empleado para contestar a cada pregunta de investigación se describe detalladamente en el Anexo IX.1.

IV. Resultados

IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

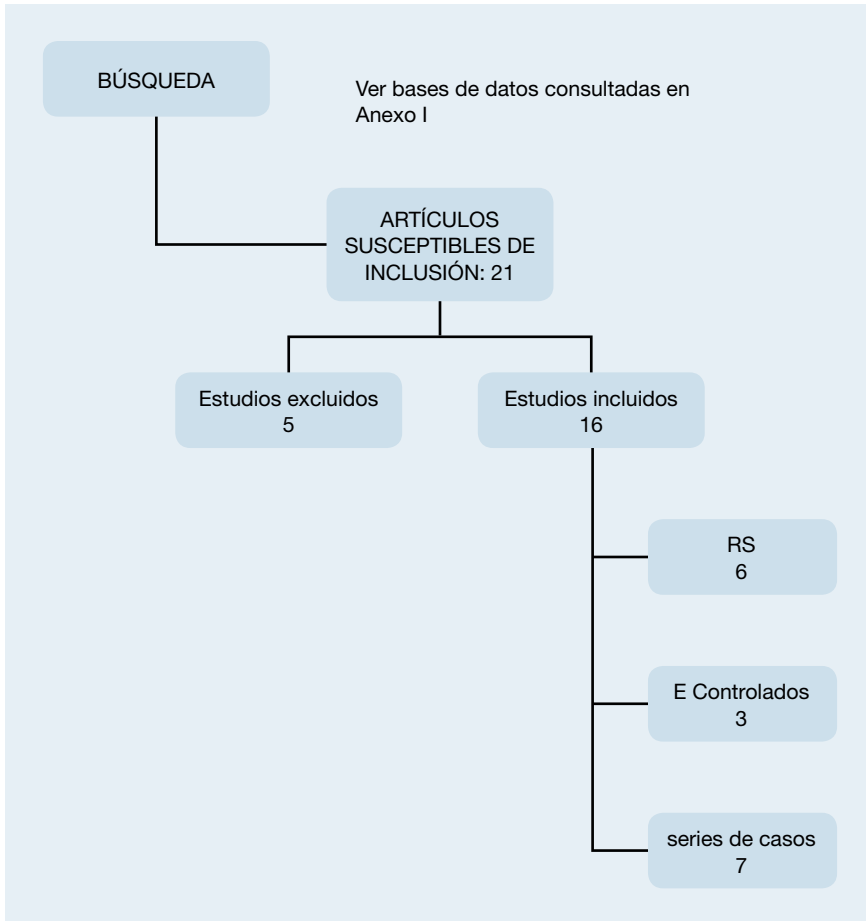
La búsqueda bibliográfica ha dado como resultado la siguiente relación de estudios:

Tabla 1. Tipos de estudios encontrados en la búsqueda bibliográfica

Tipo de publicación	Nº de artículos	Referencias
Revisiones sistemáticas	6	(21, 46, 48, 60, 69, 76)
Análisis coste-efectividad	0	—
Ensayos clínicos aleatorizados	0	—
Estudios controlados no aleatorizados	3	(32, 40, 52)
Series de casos	7	(5, 9, 36, 56, 58, 63, 74)
Artículos de opinión	2	(67, 68)
Encuestas	2	(45, 70)
Revisiones narrativas	1	(30)

De estos estudios se han seleccionado aquellos que cumplen alguno de los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión establecidos y descritos en el Anexo IX.1.

Figura 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica



La relación de estudios excluidos y las causas para ello se resumen en el Anexo IX.2.

- **Selección de las RS que aportan la mejor evidencia disponible**

Cinco RS han analizado la efectividad del lavado de semen para disminuir la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes (21, 46, 60, 69, 76). En función de su calidad valorada según los criterios de la aplicación validada FLC 2.0 (www.lecturacritica.com), estas RS se han clasificado de la siguiente forma: una RS de calidad baja (21), tres de calidad media (60, 69, 76), y una de calidad alta (46) (Tabla 2). En la tabla 3 se resumen las principales características de las RS analizadas.

Tabla 2. Valoración de la calidad de las Revisiones sistemáticas que analizan la efectividad del lavado de semen para reducir la transmisión del VIH

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Conflictos de interés	Validez externa	EVALUACION GLOBAL
Savasi 2012 (60)	REGULAR	REGULAR	REGULAR	REGULAR	MAL	REGULAR	MEDIA
Eke 2011 (21)	REGULAR	MAL	REGULAR	REGULAR	MAL	REGULAR	BAJA
Vitorino 2011 (76)	BIEN	REGULAR	REGULAR	BIEN	MAL	REGULAR	MEDIA
NICE 2012 (46)	BIEN	BIEN	REGULAR	BIEN	BIEN	BIEN	ALTA
SOGC 2012 (69)	BIEN	BIEN	REGULAR	REGULAR	REGULAR	REGULAR	MEDIA

Tabla 3. Resumen de las revisiones sistemáticas que analizan la efectividad del lavado de semen para reducir la transmisión del VIH

Referencia	Objetivos	Bases de datos consultadas	Fecha de búsqueda	Resultados	Conclusiones	Calidad
Savasi et al. 2012 (69)	Evaluar las técnicas disponibles para minimizar el riesgo de transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) para personas infectadas con el VIH.	MEDLINE, EMBASE y PubMed.	Hasta diciembre 2007.		El lavado de semen se debe de plantear como la primera opción para las parejas HIV serodiscordantes. Otras alternativas son: el coito programado y quimioterapia pre-exposición.	MEDIA

Referencia	Objetivos	Bases de datos consultadas	Fecha de búsqueda	Resultados	Conclusiones	Calidad
Eke et al. 2011 (21)	Determinar los beneficios del lavado de semen para prevenir la transmisión del VIH y para permitir una concepción en parejas serodiscordantes.	Cochrane HIV/AIDS Group Controlled Trials Register (10 de noviembre de 2010), el Registro Cochrane, Central de ensayos controlados, MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, AIDsearch, revistas africanas en línea (AJOL), América Latina y Caribe salud ciencias literatura (LILACS) y INDEX MEDICUS.	10 noviembre 2010.	Se identificaron 44 estudios, sin embargo ninguno cumplió con los criterios de inclusión.	Ningún ensayo controlado aleatorio ha evaluado el beneficio o el riesgo del lavado de espermatozoides para prevenir la transmisión del VIH de los hombres infectados por el VIH, pero permitiendo la concepción en parejas serodiscordantes.	BAJA
Vitorino et al. 2011 (76)	Evaluar la seguridad y efectividad de las técnicas de reproducción asistida en parejas VIH serodiscordantes.	5 bases de datos (no especificados).	Diciembre 2007.	ICSI: 20.6% No se detectaron seroconversiones a lo largo de 6 meses de seguimiento ni en mujeres ni en neonatos.	La evidencia acumulada indica que el lavado de semen es una técnica segura y efectiva para evitar la transmisión horizontal y vertical del VIH en parejas serodiscordantes.	MEDIA
NICE 2012 (46)	Evaluar la efectividad del lavado de semen para reducir la transmisión viral.	Biblioteca Cochrane, MEDLINE (versión de Ovid), EMBASE (versión de Ovid), el Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), British Nursing Index, 23 y PsychInfo también se realizaron, como fue la base de datos de resúmenes y revisiones de efectividad.	30 noviembre 2011.	Se han incluido 12 estudios de cohortes de calidad baja o muy baja.	En las parejas en las que siguen tratamiento antiretroviral o tienen menos de 40 copias/ml y no hay otras infecciones sexuales se puede considerar el coito no protegido por la muy baja probabilidad de transmisión. En los demás casos, se puede indicar el lavado de semen.	ALTA

Se ha seleccionado la guía de práctica clínica publicada por National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido (46) para su actualización por ser la de mayor calidad metodológica y por aportar la evidencia más reciente.

IV.2. Resultados sobre la efectividad del lavado de semen para su uso en TRHA para reducir la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes

IV.2.1. Resultados relativos a la pregunta 1: ¿El lavado de semen con TRHA reduce el riesgo de transmisión del VIH en parejas serodiscordantes?

La evidencia que analiza la efectividad del lavado de semen con TRHA para disminuir el riesgo de transmisión horizontal del VIH ha sido analizada desde dos puntos de vista:

1. Carga viral en la fracción de espermatozoides móviles.
2. Seroconversión en mujeres y recién nacidos tras la aplicación de técnicas de reproducción asistida con lavado de semen.

IV.2.1.1. Carga viral en la fracción de espermatozoides móviles

Siete estudios han analizado la carga viral de VIH en el semen tras un proceso de lavado (23, 32, 37, 47, 58, 65, 77). Dos de los estudios son estudios controlados no aleatorizados (32, 77) y el resto son series de casos. Todos los estudios fueron considerados de calidad media (Tabla 4).

El conjunto de estos estudios engloba los resultados de un total de 1.166 parejas VIH serodiscordantes (3.426 ciclos) a las que se realizaron procedimientos de lavado de semen junto TRHA.

Los métodos para el lavado de semen aplicados en los diferentes estudios fueron heterogéneos en relación a los medios de lavado utilizados y al tiem-

po de centrifugado, aunque en todos ellos se realizaron tres fases para el lavado: 1. selección de los espermatozoides por densidad de gradiente. 2. repetición del lavado en los espermatozoides migrados. 3. *swim up* de los espermatozoides.

Las técnicas empleadas en los estudios para la determinación de VIH en el semen fueron también heterogéneos, lo que implica que presentaban diferentes umbrales de detección del virus y por tanto sensibilidad.

Como resultado global, los porcentajes de las muestras en las que se detectó presencia de VIH en el semen tras la realización de lavado de semen variaron desde 0% hasta el 10% (Mediana: 4%) (Tabla 3).

En el estudio publicado por Semprini *et al.* (65) se determinó el porcentaje de muestras en las que se detectó VIH en función de las fases del lavado realizadas. A medida que se realizaron más etapas del lavado de semen se descubrió VIH en menor número de muestras: tras la primera migración por gradiente se descubrió VIH en el 10% de las muestras, tras el segundo centrifugado en el 4,2% y tras el *swim-up* no se reveló la presencia de virus VIH en ninguna de las muestras.

Tabla 4. Estudios que analizan la carga viral en el semen tras procedimiento de lavado

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Semprini 1992 (65)	<p>Objetivos: Evaluar la factibilidad de eliminar la parte infectiva del esperma de pacientes VIH positivos por centrifugado por gradiente, lavados repetidos y <i>swirn-up</i> para eliminar las células infectadas por VIH.</p> <p>Diseño: Serie de casos no controlado.</p> <p>Periodo de realización: No figura.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 85 parejas serodiscordantes analizadas, 29 mujeres recibieron inseminación (59 ciclos).</p> <p>Características participantes: 29 parejas, los hombres no eran drogodependientes al menos desde hace 3 años, edad media de 31 años y de 30 para las mujeres.</p> <p>72 en clase II, 31 en clase III y 7 en clase IV.</p>	<p>Lavado: Dilución en Menezo R2 y centrifugación a 400 g durante 30 minutos. Resuspensión y centrifugado durante 10 minutos. Incubación en Menezo B2 y incubado a 37°C para <i>swirn-up</i>.</p> <p>Determinación VIH: Inmunofluorescencia para detectar AC antiVIH antes del lavado. Umbral de detección: no consta</p>	<p>Resultados: VIH en semen: Tras el gradiente 10% de las muestras fueron VIH +. Tras el centrifugado 4,2% Tras el <i>swirn-up</i> 0%.</p>	<p>Conclusiones: La ausencia de células infectadas por VIH en la fracción final de espermatozoides indica que esta técnica elimina la fracción infectada.</p>	<p>Los autores recomendarían limitar la inseminación a una única junto a estimulación ovárica por ciclo para minimizar el riesgo de infección en 50 veces aunque el semen contuviese virus VIH.</p>	MEDIA
Marina 1998 (37)	<p>Objetivos: Usar el semen en hombres seropositivos con VIH1 para inseminar a sus parejas no infectadas.</p> <p>Diseño: Serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: No consta.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 63 pacientes VIH +, 107 muestras de semen fueron lavadas.</p> <p>Características participantes: Edad media 31,9 años, 76,4% recibían tratamiento antiretroviral. La edad media de las mujeres era 28,8 años.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: Centrifugado a 400 g 10 minutos. El sobrenadante fue resuspendido en Percoll (50%, 70%, 90%) 20 minutos. Se utilizó el resultante del gradiente 90%. Luego <i>swirn-up</i> incubados a 45° a 37°C con aire con 5% CO2 durante 1 hora.</p> <p>Determinación VIH: PCR para detectar ARN y DNA VIH1 (amplificación de zona gag). Si el semen es negativo se insemina. Umbral de detección: 200 copias ARN/ml y al menos 10 células infectadas.</p>	<p>Resultados: VIH en semen: Se encontro semen positivo con PCR en el 5,6% de las muestras.</p>	<p>Conclusiones: El análisis con PCR en las fracciones de semen obtenido tras lavado parece prevenir la infección en mujeres inseminadas.</p>	<p>PCR sensibilidad de 200 copias/ml para ARN y al menos 10 células infectadas por el virus. Comentan que es posible que pocos espermatozoides que contienen VIH no hayan sido detectados. La sensibilidad aumentaría mucho si se utilizan primers para las zonas pol y env en vez de zona gag que han utilizado en el estudio por disponibilidad.</p>	MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Garrido 2004 (23)	<p>Objetivos: Determinar la eficiencia del lavado de semen en términos de presencia o ausencia de carga viral VIH y VHC tras el lavado de semen. Determinar los resultados de las TRHA con ICSI en parejas serodiscordantes. Analizar las tasas de seroconversión.</p> <p>Diseño: Serie de casos no controlado.</p> <p>Periodo de realización: Octubre 2001 a octubre de 2003.</p>	<p>Número de participantes / grupo: Ns/No aplicable.</p> <p>Características participantes: 18 VIH positivos, 33 con VIH/VHC y 40 parejas con hombres VHC y problemas de fertilidad. Edad media 36.6 años (25-47 años).</p>	<p>Intervención: Lavado: Triple gradiente de concentración (90, 70, 45% Puresperm) centrifugado durante 20 min a 300g. Se realiza dos veces el centrifugado. Se añade <i>swimm-up</i>.</p> <p>Determinación VIH: PCR método Nuclisense. Se analizan dos muestras a la vez: 1 de las muestras tras el lavado y otra infectado con VIH. En ambas se realiza la transcripción de ARN del VIH para detectar regiones genéticas gag y pol. Umbral de detección: 1 copia virus.</p>	<p>Resultados: VIH en semen: VIH n=26; ARN + 2 (7,7 %) DNA+ 0 VIH/VHC n=52; VIH ARN + 4 (7,7 %) VIH DNA 2 (5,8%) VHC ARN +: 6 (11%) VHC n=56; ARN VHC +: 4 (6,7%)</p>	<p>Conclusiones: El lavado de semen utilizado con PCR anidado e ICSI es el método más seguro y razonable para tratar a las parejas VIH y VHC serodiscordantes que desean tener descendencia.</p>	<p>Los autores atribuyen la alta tasa de muestras VIH positivas tras el lavado (10%) a la alta sensibilidad de la prueba PCR anidado. En otros estudios los métodos empleados no eran tan sensibles de ahí la menor tasa de detección.</p> <p>Sobre las TRHA, los autores atribuyen a la IU problemas como la necesidad de obtener los resultados del lavado el mismo día, el bajo número de inseminaciones y el mayor riesgo de infección por exposición a mayor número de espermatozoides. Como ventajas su menor precio.</p> <p>Ventajas del ICSI: mayor seguridad y mejor relación coste-efectividad.</p>	MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Savasi 2007 (68)	<p>Objetivos: Evaluar la seguridad del lavado de semen y de las TRHA en parejas serodiscordantes con hombre VIH +.</p> <p>Diseño: serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: Enero 2002 a enero 2006.</p>	<p>Número de participantes / grupo: n=741; 2.683 procedimientos.</p> <p>Características participantes: Edad media: 41 +/- 4; 86% terapia antiretroviral, carga viral > 50 copias 64%, coinfección con VHC 59%, coinfección VHB 40%.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: Gradiente 40-80%. Tras la centrifugación se resuspende en 3 ml de medio fresco y se centrifuga a 400 g durante 10 minutos. Luego se incubó a 37° C durante 1 h. Tras el <i>swim-up</i> se analiza el sobrenadante. El semen sobrante se almacena a 4° C.</p> <p>Determinación VIH: PCR para cuantificación del ARN. Umbral de detección era de 50 copias de ARN/ml.</p>	<p>Resultados: VIH en semen: 4% de las muestras presentaron VIH+.</p>	<p>Conclusiones: El lavado de semen se ha probado como una alternativa segura en una serie larga de parejas serodiscordantes. La tasa global de embarazo (70,3%) independientemente de la TRHA aplicada justifica el esfuerzo por lograr un embarazo seguro.</p>	<p>Los autores apuntan que la buena efectividad y relativo bajo coste de la LUJ, la convierte en la alternativa de elección excepto para mujeres mayores de 40 años, si no existe otros problemas reproductivos.</p>	MEDIA
Kashima 2009 (62)	<p>Objetivos: estudio controlado no aleatorizado.</p> <p>Diseño: Evaluar la efectividad y seguridad de las técnicas de reproducción asistida. Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 23 parejas grupo intervención/ 261 grupo control.</p> <p>Ciclos 38.</p> <p>Características de los participantes: Grupo intervención: edad media 32,3 +/- 5 años. No hay datos grupo control.</p>	<p>Intervención grupo experimental: Lavado de semen: solución Percoll con un gradiente de densidad continua de 30%-90% y centrifugada, más <i>swim-up</i>.</p> <p>Determinación VIH: Se detectó ARN y DNA mediante PCR anidado.</p> <p>Intervención grupo control: Parejas a las que se realizaron técnicas de reproducción asistida.</p> <p>Periodo de seguimiento: 1, 2, 3 meses tras la aplicación de la técnica. A los niños al nacer o más tarde. A las parejas controles de forma aleatorizada. Umbral de detección: 1 copia virus</p>	<p>Resultados: VIH en semen: No se detectó ARN ni DNA VIH en ninguna de las 36 muestras de espermatozoides analizadas.</p>	<p>Conclusiones: La tecnología utilizada en este estudio proporciona resultados prometedores para las parejas VIH serodiscordantes, permitiendo concebir de manera efectiva y segura. En el futuro se hace necesario aumentar el número de pacientes examinados para elucidar plenamente la eficacia y seguridad de esta técnica.</p>	<p>Justifican la utilización de otras técnicas distintas de IUJ (IVF o ICS)) para disminuir el riesgo de transmisión.</p>	MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Nicopoulos 2010 (47)	<p>Objetivos: Definir si existen predictores clínicos para el éxito de la IU con lavado de semen en hombres VIH positivos.</p> <p>Diseño: Serie de casos retrospectivo.</p> <p>Periodo de realización: 1999-2008.</p>	<p>Número de participantes / grupo: n=245 parejas, 439 ciclos de IU.</p> <p>Características participantes: 245 parejas. Edad 37,9 años (24-66) hombres y 33,8 (21-43) mujeres.</p> <p>En tratamiento 164 (66,9%) de los hombres, CD4 media 409 (20-1207), carga viral indetectable 63,5%, Detectable 36,5% (rango 67-570.000).</p>	<p>Intervención: Periodo de seguimiento: Seguimiento a los 3 y 6 meses tras intervención y tras nacimiento.</p> <p>Número de pérdidas: No.</p>	<p>VIH en semen De los 437 ciclos 16 (3,7%) fueron positivos para VIH.</p>	<p>Conclusiones: El lavado de semen es la opción más segura para las parejas VIH serodiscordantes con hombre VIH positivo independientemente de la carga viral y del TAAR.</p> <p>Los factores más importantes para la efectividad y seguridad del lavado de semen con TRHA son la edad materna y la calidad del semen, más que el factor VIH.</p>		MEDIA
Wu 2011 (77)	<p>Objetivos: Estudio controlado no aleatorizado.</p> <p>Diseño: Presentar los datos clínicos de 14 parejas serodiscordantes y compararlos con otros dos grupos.</p> <p>Periodo de realización: 2005-2009.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 14 lavado de semen (G1), 68 semen congelado (G2), 36 extracción testicular (G3), 22 ciclos.</p> <p>Características de los participantes: Edad media: G1 35,7 +/- 5,7; G2 33,3 +/- 4,9; G3 31,2 +/- 4,2.</p>	<p>Intervención grupo experimental: Lavado de semen: centrifugado de gradiente de 3 capas (50, 70, 90%) (Spermgrad). El restante se centrifuga otra vez a 300g durante 20 min. Luego se elimina lo del 50, 70%. El sobrenadante se pone con 0,5 ml de medio fluido y se incuba a 37°C 1 hora. Tras el <i>swim-up</i> se recupera entre 1,4 y 1,6 ml de cada tubo.</p> <p>Determinación VIH: Uno de los tubos se analiza para valorar VIH ARN con sensibilidad de 40 copias/ml. Se analizó VIH DNA. Se analizaron AC anti VIH en las mujeres antes del procedimiento y posteriormente a los 6 meses y en los niños al nacer.</p>	<p>Resultados: VIH en semen: Sólo 1/14; 7,1% presento carga viral detectable en plasma (100% en tratamiento antiretroviral).</p>	<p>Conclusiones: Estos datos preliminares indican buenos resultados de las técnicas de reproducción asistida en parejas VIH serodiscordantes. Se necesitan series de pacientes más grandes para confirmar la seguridad de la técnica.</p>	<p>Desde el punto epidemiológico parece que el riesgo es muy bajo pero no desde el punto de vista molecular. La explicación puede residir en la limitada exposición que se somete a las mujeres.</p>	MEDIA

En resumen, los resultados de estos estudios revelan que si bien los procedimientos de lavado reducen la presencia de VIH en el semen, y con ello reducen el riesgo de transmisión de la infección, sin embargo no lo eliminan completamente.

IV.2.1.2. Seroconversión en mujeres y recién nacidos tras la aplicación de técnicas de reproducción asistida con lavado de semen

Ocho estudios aportan información sobre la seroconversión en mujeres y en sus hijos tras la aplicación de TRHA con lavado de semen (11, 12, 32, 37, 41, 58, 63, 77).

El riesgo de infección por VIH a través del semen se relaciona, entre otros factores, con el número de veces que la mujer se expone al contacto con el semen. Es por ello que este riesgo varía en función de la TRHA que se aplique. Con el fin de determinar la influencia de las diferentes TRHA en la transmisión de la infección, se ha analizado de forma independiente la seroconversión en las mujeres y en los recién nacidos en función del uso de IUI ó IVF-ICSI.

IV.2.1.2.1 Seroconversión mediante la utilización de lavado de semen con IUI

Cinco estudios han analizado el lavado de semen con IUI (11, 12, 37, 58, 63). Tres de ellos son series de casos (37, 58, 63), otro es un estudio prospectivo controlado (12), y un último un estudio retrospectivo multicéntrico (11). La calidad metodológica de los mismos es media, excepto un estudio que presenta calidad baja que no se ha tenido en cuenta en el análisis (63) (Tabla 5).

Estos estudios analizados agrupan la experiencia de 1.927 parejas VIH serodiscordantes (hombre VIH positivo y mujer negativa) que se han sometido a un total de 6.191 ciclos de lavado de semen junto con TRHA, de las cuales 5.635 fueron con IUI.

El periodo de seguimiento fue en todos los estudios de 6 meses tras la IUI, excepto en el estudio de Schuffner *et al.* (63) en el que fue de 3 meses.

Durante el seguimiento no se detectó ninguna seroconversión en las mujeres ni en los recién nacidos.

Tabla 5. Estudios que analizan seroconversión en mujeres y recién nacidos tras la aplicación de IUI y lavado de semen

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Marina 1998 (37)	<p>Objetivos: Usar el semen en hombres seropositivos con VIH1 para inseminar a sus parejas no infectadas.</p> <p>Diseño: Serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: No consta.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 63 pacientes VIH +, 107 muestras de semen fueron lavadas.</p> <p>Características participantes: Edad media 31,9 años. 76,4% recibían tratamiento antiretroviral. La edad media de las mujeres era 28,8 años.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: centrifugado a 400 g 10 minutos. El sobrenadante fue resuspendido en Percoll (50%, 70%, 90%) 20 minutos. Se utilizó el resultante del gradiente 90%. Luego <i>swim-up</i> incubados a 45° a 37°C con aire con 5% CO2 durante 1 hora.</p> <p>Determinación VIH: PCR para detectar ARN y DNA VIH1 (amplificación de zona gag). Si el semen es negativo se insemina. Sensibilidad 200 copias/ml.</p> <p>TRHA: IUI</p>	<p>Resultados: No seroconversión en las mujeres ni en los recién nacidos.</p>	<p>Conclusiones: El análisis con PCR en las fracciones de semen obtenido tras lavado parece prevenir la infección en mujeres inseminadas.</p>		MEDIA
Savasi 2007 (58)	<p>Objetivos: Evaluar la seguridad del lavado de semen y de las TRHA en parejas serodiscordantes con hombre VIH +.</p> <p>Diseño: serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: Enero 2002 a enero 2006.</p>	<p>Número de participantes / grupo: n=741</p> <p>Características participantes: Edad media: 41 +/- 4,4; 86% terapia antiretroviral carga viral > 50 copias 64%, coinfección con VHC 59%, coinfección VHB 40%</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: Gradiente 40-80%. Tras la centrifugación se resuspende en 3 ml de medio fresco y se centrifuga a 400 g durante 10 minutos. Incubación a 37° C 1 h. Tras el <i>swim-up</i> se analiza el sobrenadante. El semen sobrante se almacena a 4° C.</p> <p>Determinación VIH: PCR para cuantificación del ARN. El límite de detección era de 50 copias de ARN/ml.</p> <p>TRHA: IUI en las parejas sin problemas de fertilidad y IVF/CSI en el resto.</p> <p>Periodo de seguimiento: A las mujeres 2 semanas antes de la inseminación, 2-3 semanas, 3 y 6 meses tras el tratamiento.</p>	<p>Resultados: Ninguna mujer resultó infectada.</p>	<p>Conclusiones: El lavado de semen se ha probado como una alternativa segura en una serie larga de parejas serodiscordantes. La tasa global de embarazo (70,3%) independientemente de la TRHA aplicada justifica el esfuerzo por lograr un embarazo seguro.</p>	<p>Los autores apuntan a que la buena efectividad y relativo bajo coste de la IUI, la convierte en la alternativa de elección excepto para mujeres mayores de 40 años, si no existe otros problemas reproductivos.</p>	MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Bujan 2007 (11)	<p>Objetivos: Examinar la seguridad y efectividad de las TRHA usando lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes.</p> <p>Diseño: multicéntrico retrospectivo.</p> <p>Periodo de realización: 1989 a 2003.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 1.039 parejas serodiscordantes con un total de 3.390 ciclos (2.840 IUI, 107 IVF, 394 ICSI) y 49 transferencia de embriones congelados.</p> <p>Características participantes: Parcialmente.</p>	<p>Intervención: Participan 8 centros europeos, el lavado de semen se realizó con 3 etapas en la mayoría de los centros (excepto 2 centros).</p> <p>Determinación de VIH: no específica.</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses tras la inseminación.</p> <p>Número de pérdidas: 7,1% se perdieron en el seguimiento a los 6 meses.</p>	<p>Resultados: De un total de 1.036 parejas se realizaron 3.390 ciclos con un resultado de 580 embarazos. No se identificó seroconversión en los 3.272 ciclos que tuvieron seguimiento. El riesgo de transmisión de VIH fue alrededor de 0 (IC 95%: 0%-0,9%).</p>	<p>Conclusiones: Este primer estudio multicéntrico retrospectivo sobre reproducción asistida seguida al lavado de semen demuestra que el método es efectivo y que reduce significativamente el riesgo de transmisión a las mujeres.</p>	<p>Comentarios: No hay datos.</p>	MEDIA
Bujan 2007 (12)	<p>Objetivos: Estudio controlado prospectivo.</p> <p>Diseño: Investigar la efectividad del lavado de semen y la IUI en parejas VIH serodiscordantes.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Número de participantes / grupo: Grupo intervención: 84 Parejas de HIV-1 serodiscordantes. Se realizaron un total de 294 ciclos de inseminación intrauterina.</p> <p>Grupo control: 191 parejas para donación de semen con inseminación intracervical y 90 con inseminación intrauterina.</p> <p>Características de los participantes: Asintomáticos. La media de tiempo desde el diagnóstico de seropositividad para VIH-1 fue de 10,7 años. 81 (96,4%) pacientes recibían HAART con más de 2 fármacos diferentes y 3 pacientes (3,6%) recibían ninguno. El recuento de CD4 + T-cell medio fue 610+/-243 mm³.</p>	<p>Intervención grupo experimental: Centrifugación de gradiente de densidad diferenciada sobre 50, 70 y 90% de PureSperm1 (JCD S.A., Lyon, Francia) y después de dos lavados con BMI medio (Elios Biomedica, París, Francia) la fracción 90% espermatozoides fue sometido a swim-up con medio de 1,1 mL y se incubó a 37,8 en 5% de CO2 durante 60 min en un tubo en un ángulo de 45°.</p> <p>Una alícuota que contenga por lo menos 2 millones de espermatozoides fue congelada en -80°C hasta estudios virológicos.</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses a las mujeres</p>	<p>Resultados: No hubo ninguna seroconversión, Antigenemia p24 y proyección del anticuerpo del VIH-1 o HIV-1 ARN permanecían negativos a los 6 meses en todos los pacientes no embarazados y después del parto para las madres.</p>	<p>Conclusiones: Este estudio demuestra que el lavado de semen y la IUI son altamente efectivos en la reproducción de parejas serodiscordantes.</p>	<p>Comentarios: No hay datos.</p>	MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Schuffner 2011 (63)	<p>Objetivos: Atender hombres VIH+ cuyas mujeres son VIH - y desean tener hijos.</p> <p>Diseño: Serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 10 parejas.</p> <p>Características participantes: No.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: aislamiento de los espermatozoides móviles por centrifugado por gradiente discontinuo, repetido una vez más y luego <i>swim-up</i>. Método de inseminación: una fracción del volumen final se analizó mediante método ultrasensible para ARN VIH-1 con un umbral de detección de 50 copias. El resto se congela y se utiliza para TRHA si los niveles de VIH se encuentran por debajo de los límites de detección de la prueba. TRHA: estimulación ovárica más inseminación intrauterina. Periodo de seguimiento: 1 y 3 meses tras la inseminación.</p>	<p>Resultados: Seroconversión: ninguna mujer ni recién nacido seroconversión durante el seguimiento. Fertilidad: 4 embarazos de 10 inseminaciones.</p>	<p>Conclusiones: El lavado de semen y la inseminación intrauterina son opciones seguras para parejas VIH serodiscordantes a las que se les puede ofrecer altas probabilidades de obtener un embarazo.</p>	<p>Comentarios: No hay datos.</p>	<p>BAJA</p>

IV.2.1.2.2. Seroconversión mediante la utilización de IVF/ICSI con lavado de semen

La evidencia sobre efectividad del lavado de semen junto con IVF/ICSI en la reducción del riesgo de seroconversión de la mujeres y recién nacidos se basa en la información aportada por siete estudios (11, 32, 41, 52, 56, 58, 77). Dos de ellos son series de casos (41, 58), tres estudios controlados no aleatorizados (32, 52, 77) y dos estudios retrospectivos (11, 56). Todos ellos tienen una calidad media (Tabla 6).

Estos estudios ofrecen información sobre 983 ciclos de IVF/ICSI con lavado de semen. En algunos de estos estudios (Mencaglia 2005, Sauer 2009) no se realiza determinación de VIH en semen antes de la realización del IVF/ICSI ni de la transferencia de embriones por no disponer de método que analice la presencia de VIH en un único espermatozoide.

Durante el seguimiento (rango de 3 a 9 meses) tras la aplicación del lavado de semen con IVF/ICSI no se detectó ningún caso de seroconversión en las mujeres ni en los recién nacidos.

Tabla 6. Estudios que analizan seroconversión en mujeres y recién nacidos tras la aplicación de IVF/ICSI y lavado de semen

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Mencaglia 2005 (41)	<p>Objetivos: Exponer los resultados del protocolo de IVF/ICSI en parejas serodiscordantes con hombres infectados por VIH y/o VHC.</p> <p>Diseño: Serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: Enero 2001 a Diciembre 2003.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 43 parejas (25 VIH y 10 VIH/VHC). 78 ciclos ICSI.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen con dos fases de centrifuga por gradiente (90, 70, 45%) más <i>swim-up</i>. ICSI a todas las mujeres previa estimulación ovárica. No se hace determinación de VIH en los espermatozoides empleados en el ICSI por no existir método para ello.</p> <p>Periodo de seguimiento: Cada 3 meses durante el embarazo y a los meses 1 y 3 en los recién nacidos. Si no había embarazo a los 3 y 6 meses tras lavado e ICSI.</p> <p>Número de pérdidas: No.</p>	<p>Resultados: Ninguna seroconversión.</p>	<p>Conclusiones: Los datos sugieren que el lavado de semen con ICSI puede ser útil para reducir el riesgo de transmisión de VIH y VHC en parejas serodiscordantes.</p>	<p>Comentarios: No hay datos.</p>	MEDIA
Queiroz 2007 (52)	<p>Evaluar la calidad seminal de los pacientes seropositivos para VIH en los respectivos resultados de laboratorio y clínicos de ciclos de TRHA con ICSI comparados con ciclos de pacientes no infectados por VIH.</p>	<p>Grupo intervención: 11 parejas. Grupo control: 35 parejas.</p>	<p>Intervención: Lavado seminal: Centrifugación a 300g durante 8 minutos, gradiente discontinuo de diferentes densidades de 90, 45 y centrifugación a 300g durante 20 min. El precipitado obtenido fue sometido otra vez al mismo método. + <i>swim-up</i>. TRHA: estimulación ovárica + ICSI.</p> <p>Determinación VIH: PCR sensibilidad ARN VIH 1120 copias/ml.</p>	<p>Resultados: Ninguna seroconversión.</p>	<p>Conclusiones: Este estudio sugiere que el uso de la terapia antiretroviral potente y antibiótico terapia profiláctica previa acompañado de procesamiento seminal para los casos serodiscordantes en los que el hombre está infectado por VIH, demuestra excelentes resultados en la eliminación de las fuentes activas de transmisión del virus y para la obtención de gametos seguros resultando en embarazos saludables sin seroconversiones no de la madre ni del bebé.</p>		MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Savasi 2007 (68)	<p>Objetivos: Evaluar la seguridad del lavado de semen y de las TRHA en parejas serodiscordantes con hombre VIH +.</p> <p>Diseño: Serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: Enero 2002 a enero 2006.</p>	<p>Número de participantes / grupo: n=741</p> <p>2.400 ciclos/ 160 ICSI</p> <p>Características participantes: Edad media: 41 +/- 4; 86% terapia antiretroviral, carga viral > 50 copias 64%, coinfección con VHC 59%, coinfección VHB 40%.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: Gradiente 40-80%. Tras la centrifugación se resuspende en 3 ml de medio fresco y se centrifuga a 400 g durante 10 minutos. Luego se incuba a 37° C durante 1 h. Tras el <i>swim-up</i> se analiza el sobrenadante. El semen sobrante se almacena a 4° C.</p> <p>Determinación VIH: PCR para cuantificación del ARN. El límite de detección era de 50 copias de ARN/ml.</p> <p>TRHA: Se realizo IUI en las parejas sin problemas de fertilidad y IVF/ICSI en el resto. Ciclos IVF/ICSI 160.</p> <p>Periodo de seguimiento: Mujeres 2 semanas preinseminación, 2-3 semanas, 3 y 6 meses post.</p>	<p>Resultados: Ninguna mujer resultó infectada.</p>	<p>Conclusiones: El lavado de semen se ha probado como una alternativa segura en una serie larga de parejas serodiscordantes. La tasa global de embarazo (70,3%) independientemente de la TRHA aplicada justifica el esfuerzo por lograr un embarazo seguro.</p>	<p>Los autores apuntan a que la buena efectividad y relativo bajo coste de la IUI, la convierte en la alternativa de elección, excepto para mujeres mayores de 40 años, si no existe otros problemas reproductivos.</p>	MEDIA
Bujan 2007 (11)	<p>Objetivos: Investigar la efectividad del lavado de semen y la IUI en parejas VIH serodiscordantes.</p> <p>Diseño: Retrospectivo multicéntrico.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 1.039 Parejas de HIV-1 serodiscordantes. Se realizaron un total de 3.390 ciclos (262 con ICSI).</p>	<p>Intervención grupo experimental: Centrifugación de gradiente de densidad diferenciada sobre 50, 70 y 90% de PureSperm1 y después de dos lavados con BMI1 medio la tracción 90% espermatozoides fue sometido a <i>swim-up</i>. Una alcuota que contenía por lo menos 2 millones de espermatozoides fue congelada en -80°C hasta estudios virológicos.</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses a las mujeres.</p>	<p>Resultados: No hubo ninguna seroconversión. Antigenemia p24 y proyección del anticuerpo del VIH-1 o HIV-1 ARN permanecían negativos a los 6 meses en todos los pacientes no embarazados y después del parto.</p>	<p>Conclusiones: Este estudio demuestra que el lavado de semen y la IUI son altamente efectivos en la reproducción de parejas serodiscordantes.</p>	<p>Comentarios: No hay datos.</p>	MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Kashima 2009 (62)	<p>Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de las técnicas de reproducción asistida.</p> <p>Diseño: Estudio controlado no aleatorizado.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 23 parejas grupo intervención/ 261 grupo control.</p> <p>38 ciclos IVF/ICSI</p> <p>Características de los participantes: Grupo intervención: edad media 32,3 +/- 5 años. No hay datos grupo control.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: Gradiente de densidad continua de 30%-90% con solución Percoll centrifugada, y <i>swim-up</i>. Se separaron dos muestras una para detección de VIH y otra se congeló.</p> <p>Determinación VIH: Se detectó ARN y DNA mediante PCR anidado.</p> <p>TRHA: IVF o ICSI según datos seminales.</p> <p>Intervención grupo control: Técnicas de reproducción asistida.</p> <p>Periodo de seguimiento: 1, 2, 3 meses tras la aplicación de la técnica. A los niños al nacer o más tarde.</p>	<p>Resultados: HIV-ARN y DNA fue negativo en todas las mujeres y niños durante el seguimiento. El seguimiento medio en niños fue de 58 meses.</p>	<p>Conclusiones: La tecnología utilizada en este estudio proporciona resultados prometedores para las parejas VIH serodiscordantes, permitiendo concebir de manera efectiva y segura. En el futuro se hace necesario aumentar el número de pacientes examinados para elucidar plenamente la eficacia y seguridad de esta técnica.</p>	<p>Justifican la utilización de otras técnicas distintas de IU (IVF o ICSI) para disminuir el riesgo de transmisión.</p>	MEDIA
Sauer 2009 (56)	<p>Objetivos: Revisar 10 años de experiencia en el uso del lavado de semen con IVF con ICSI.</p> <p>Diseño: Estudio retrospectivo.</p> <p>Periodo de realización: Enero 1998 a diciembre 2007.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 181 hombres VIH positivos.</p> <p>402 ciclos ICSI (355 fresco y 65 congelado).</p> <p>Características participantes: No hay datos.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: centrifugado por gradiente diferencial y <i>swim-up</i>.</p> <p>Determinación de VIH: no se hace en los espermatozoides utilizados en ICSI.</p> <p>TRHA: IVF/ICSI.</p> <p>Periodo de seguimiento: No figura seguimiento.</p> <p>Número de pérdidas: 1 mujer fue eliminada por seroconversión antes del ICSI.</p>	<p>Resultados: No se produjo seroconversión en ninguna mujer, tampoco se detectó infección en ninguno de los 170 recién nacidos.</p>	<p>Conclusiones: IVF/ICSI es segura para conseguir descendencia en parejas serodiscordantes con mínimo riesgo de infección.</p>	<p>Comentarios: No hay datos.</p>	MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Wu 2011 (77)	<p>Objetivos: Estudio controlado no aleatorizado.</p> <p>Diseño: Presentar los datos clínicos de 14 parejas serodiscordantes y compararlos con otros dos grupos.</p> <p>Periodo de realización: 2005-2009</p>	<p>Número de participantes / grupo: 14 lavado de semen (G1), 68 semen congelado (G2), 36 extracción testicular (G3).</p> <p>Características de los participantes: Edad media: G1 35.7 +/- 5.7, G2 33.3 +/- 4.9, G3 31.2 +/- 4.2.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen: Centrifugado por gradiente (50, 70, 90%) (Spermigrado). Se centrifugó otra vez a 300g durante 20 min. Se eliminó el 50, 70%. Tras el <i>swim-up</i> se recupera entre 1,4 y 1,6 ml de cada tubo.</p> <p>Determinación VIH: VIH ARN con sensibilidad de 40 copias/ml. Se analizó VIH DNA.</p> <p>TRHA: Estimulación ovárica e ICSI.</p> <p>Intervención grupo control: ICSI a todos.</p> <p>Periodo de seguimiento: de 14 a 52 meses. Se analizó AC anti VIH en las mujeres antes del procedimiento y posteriormente a los 6 meses y en los niños al nacer.</p>	<p>Resultados: Ninguna seroconversión. Nacieron 9 bebés de 14 mujeres todos VIH negativos.</p>	<p>Conclusiones: Estos datos preliminares indican buenos resultados de las técnicas de reproducción asistida en parejas VIH serodiscordantes. Se necesitan series de pacientes más grandes para confirmar la seguridad de la técnica.</p>	<p>Desde el punto epidemiológico parece que el riesgo es muy bajo, pero no desde el punto de vista molecular. La explicación puede residir en la limitada exposición que se somete a las mujeres.</p>	MEDIA

IV.2.2. Resultados relativos a la pregunta de investigación 2: ¿Qué aporta el lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en las que el hombre con infección VIH presenta carga viral baja o indetectable?

No se han hallado estudios que analicen directamente los resultados del lavado de semen en función de la carga viral. No obstante, como aproximación a esta pregunta se han encontrado dos estudios que analizan de forma general el riesgo de transmisión de VIH en función de la carga viral (40, 53) (Tabla 7):

Un ensayo clínico de base poblacional publicado por Quinn *et al.* (Quinn 2000) ha analizado la influencia de la carga viral en el riesgo de transmisión heterosexual del VIH-1. En este estudio se analizaron 15.127 personas de un distrito rural de Uganda en el que se identificaron 415 parejas serodiscordantes. En total se produjeron 90 seroconversiones, de las cuales 50 se dieron en hombres seropositivos (Tasa de incidencia:12/100 personas-año). La seroconversión fue mayor en función de la carga viral y no se produjo ningún caso de infección cuando la carga viral fue menor de 1.500 copias/ml.

Otro estudio (40) ha analizado la carga viral como factor de riesgo de la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes. En este estudio se estudió una cohorte de 93 parejas analizadas en función de la carga viral. Se produjeron 6 seroconversiones durante un periodo de seguimiento de 6 años, 4 de ellas en hombres (tasa de incidencia 8,7/1.000) y 2 en mujeres (tasa incidencia 2,5/1.000; $p=0,259$). La carga viral media era significativamente menor en las personas que no transmitieron la infección que aquellas que lo hicieron (carga viral media:4.583 copias/ml vs. 24.082 copias/ml, $p=0,042$).

En resumen, los resultados de estos estudios indican que la carga viral es un importante predictor del riesgo de transmisión heterosexual del VIH-1 y que el riesgo de transmisión disminuye de forma significativa en personas con menos de 1.500 copias/ml de ARN VIH-1.

Tabla 7. Estudios que analizan el riesgo de transmisión del VIH en función de la carga viral

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Quinn 2000 (53)	Ensayo de base poblacional.	Población de 15.127 personas. Parejas serodiscordantes: 415, 228 hombre positivo, 167 mujer positiva.	Intervención: Determinación de seroconversión entre las personas seronegativas emparejadas con personas VIH +.	Resultados: Seroconversiones en 90 de 415 parejas (incidencia 11,8 por 100 personas-año). Tasa de transmisión de hombre a mujer no fue diferente de la de mujer a hombre (12 por 100 personas-año vs. 11,6 por 100 personas-año). Incidencia mayor en personas entre 15 y 19 años (15,3 por 100 personas-año), y en los no circuncidados. Mayor seroconversión en función de la carga viral en plasma. No seroconversión con carga viral menor de 1.500 copias/ml. Relación dosis-respuesta en el incremento de transmisión y la carga viral.	Conclusiones: La carga viral es el principal predictor del riesgo de transmisión heterosexual del VIH-1 y la transmisión es excepcional en personas con menos de 1.500 copias/ml de ARN VIH-1.		MEDIA
Melo 2008 (40)	56 parejas analizadas retrospectivamente y 37 prospectivamente.	Cohorte de 93 parejas heterosexuales de serodiscordantes (casos índices 67 mujeres, 72%).	Se inició tratamiento ARV en 41 personas. Seguimiento retrospectivo y/o prospectivo desde febrero de 2000 a enero de 2006.	Resultados: Se dieron 6 (6,5%) seroconversiones durante el tiempo de observación y todas en personas sin tratamiento ARV y con carga viral > 1.000 copias (p=0,042). Se dieron 6 seroconversiones en hombres y 2 en mujeres (15 vs 3%).	Conclusiones: La transmisión heterosexual es más frecuente en hombres que en mujeres infectadas por VIH y en los que presentan mayor carga viral.		MEDIA

IV.2.3. Pregunta de investigación 3: ¿Qué aporta el lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en las que el hombre está en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)?

No se ha encontrado ningún estudio que analice directamente la efectividad del lavado de semen con TRHA en parejas serodiscordantes en función del TARGA en el miembro infectado. Como aproximación a este análisis se han encontrado cinco estudios que han analizado el efecto del TARGA en la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes (Tabla 8). Estos estudios incluyen un metaanálisis de calidad media (3), un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) de buena calidad (16) y tres estudios de cohortes de calidad media (13, 18, 40).

Además, en nuestro contexto sanitario se ha realizado un estudio observacional (18) que ha analizado 476 parejas estables serodiscordantes (341 sin tratamiento, 47 con monoterapia o en tratamiento dual y 144 en tratamiento combinado) en las que se ha valorado la seroconversión durante el periodo de seguimiento. Se registraron 5 seroconversiones en esta cohorte, todas ellas en parejas en los que los casos índice no seguían tratamiento.

En un metanálisis reciente (3) se identificaron 11 estudios de cohortes que incluían un total de 5.021 parejas heterosexuales y 461 eventos de transmisión del VIH. La tasa de transmisión global de pacientes tratados con TARGA fue 0,46 (IC 95% 0,19–1,09) por 100 personas-años, basada en cinco eventos. La tasa de transmisión de una pareja seropositiva con carga viral por debajo de 400 copias/ml con TARGA fue cero (límite superior de intervalo de confianza del 97,5% de 1,27 por 100 personas-año) y 0,16 por 100 personas –año (IC 95%: 0,02-1,13) para las parejas sin TARGA.

Otro estudio realizado en nuestro contexto sanitario (13) constató que tras la introducción de TARGA se redujo significativamente la transmisión de VIH en las parejas estables serodiscordantes en 3 periodos consecutivos [incidencia de seroconversiones al VIH en parejas discordantes en la era previa al TARGA (1991-1995) 10,3%, en la era TARGA temprana (1996-1998) fue del 6,8% y en la era TARGA tardía (1999-2003) del 1,9%), lo que apunta a que el tratamiento antirretroviral tiene un gran potencial para prevenir la transmisión del VIH a las parejas sexuales.

En resumen, los resultados de estos estudios demuestran de forma consistente y significativa que existe una reducción de la transmisión de la infección en las parejas serodiscordantes en las que el caso índice se encuentra en TARGA.

Tabla 8. Estudios que analizan la efectividad del lavado de semen en función del tratamiento TARGA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD
Castilla 2005 (13)	Valorar si en ausencia de cambios en otros factores relevantes se produce una reducción de transmisión sexual del VIH tras la introducción del TARGA. Desde 1991 a 2003.	393 parejas serodiscordantes con pareja estable. En tratamiento TARGA en todos los casos índices a partir de 1997.	Historia clínica sobre antecedentes, factores de riesgo, uso de preservativo, otras infecciones de transmisión sexual.	La prevalencia de VIH en el caso no índice disminuyó del 10,3% al 1,9% en el periodo con TARGA ($p=0,0254$). La prevalencia de VIH en los casos no índices cuando el caso índice no siguió tratamiento. Fue de 8,6%, mientras que ninguna pareja se infectó si el caso índice estaba en tratamiento con TARGA ($p=0,0123$).	Tras la introducción de TARGA se ha producido una reducción importante de la transmisión de VIH en un grupo parejas estables serodiscordantes probando que este efecto no se debe a cambios en otros factores. Estos resultados sugieren fuertemente que el tratamiento antiretroviral aplicado de acuerdo a las guías actuales tiene un gran potencial para prevenir la transmisión del VIH a las parejas sexuales.	Estudio realizado en el contexto sanitario español.	MEDIA
Melo 2008 (40)	Evaluar la transmisión de infecciones de transmisión sexual y el VIH en parejas serodiscordantes en las que el caso índice recibe terapia ARV. 56 parejas analizadas retrospectivamente y 37 prospectivamente.	Una cohorte de 93 parejas heterosexuales de serodiscordantes (casos índices 67 mujeres, 72%).	Se inició tratamiento ARV en 41 personas. Seguimiento Retrospectivo y/o prospectivo desde febrero de 2000 a enero de 2006.	Se dieron 6 (6,5%) seroconversiones durante el tiempo de observación y todas en personas sin tratamiento ARV y con carga viral > 1.000 copias ($p=0,042$). 6 seroconversiones en hombres y 2 en mujeres (15 vs 3%).	Los datos sugieren un papel protector de la terapia ARV en la prevención de la transmisión heterosexual entre parejas sexuales VIH serodiscordantes.		MEDIA

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD
Cohen 2011 (16)	Ensayo controlado aleatorizado.	Se escrutaron 10.838 personas para enlazar a 1.769 parejas VIH serodiscordantes procedentes de 13 regiones en 9 países. Casos índices con recuento CD4/ml entre 350 y 550. Criterios inclusión: relación estable al menos 3 meses, 3 o más relaciones sexuales durante ese tiempo.	877 pacientes a tratamiento ARV precoz con lamivudina, zidovudina, didanosine, stavudine, combinación de lopinavir y ritonavir, una combinación de emtricitabine y tenofovir desde el principio del estudio vs 877 pacientes a tratamiento ART tardío cuando el recuento de CD4 fue < 0 = a 250. Asignación 1:1 aleatoriamente. Seguimiento medio: 1,7 años.	39 transmisiones VIH-1 (incidencia: 1,2 por 100 personas-año; IC 95%: 0,9 a 1,7); 4 en grupo de terapia temprana (incidencia: 0,3 IC 95%: 0,1 a 0,6) y 35 terapia tardía (incidencia: 2,2 por 100 personas-año IC 95%: 1,6 a 3,1). coeficiente de riesgo grupo de tratamiento precoz 0,11 (IC 95%: 0,04 a 0,32; p<0,001). 28 transmisiones estaban vinculadas con el caso índice. 1 tratamiento precoz y 27 en tardío (p<0,01). Una mayor carga viral aumentaba el riesgo.	La terapia ARV precoz tiene un beneficio clínico para las personas infectadas por VIH-1 y para sus parejas no infectadas. Estos resultados apoyan el uso del tratamiento antirretroviral como estrategia de salud pública para reducir la propagación de la infección.		ALTA
Del Romero 2010 (18)	Estudio prospectivo de cohortes.	424 parejas heterosexuales con un miembro infectado por VIH y el otro miembro sin otras fuentes de posible contagio.	341 sin TARV, 47 mono o biterapia y 144 t. combinado. N° de relaciones sin protección: global 63%, grupo sin tratamiento 55%, mono/biterapia 55%, combinado 70%.	5 seroconversiones todas en grupo sin tratamiento.	Aunque no podemos descartar la transmisión heterosexual de VIH en parejas con TARGA, estos resultados indican que este riesgo sea probablemente bajo.	Estudio realizado en el contexto sanitario español.	MEDIA
Attia 2009 (3)	RS y Metanálisis.	Búsqueda en Medline, Embase y resúmenes de congresos desde 1996-2009 de estudios longitudinales.	5 estudios de cohortes que incluyen 1.098 parejas heterosexuales en tratamiento ARV para el caso índice.	5 seroconversiones. Tasa de transmisión global 0,46 (IC 95% 0,19-1,09) por 100 personas-año.		Este estudio apoya la posición de la OMS sobre la inexistencia de suficiente evidencia que guíe sobre el papel del TARGA en la prevención de la infección por VIH.	MEDIA/ALTA

IV.2.4. Pregunta de investigación 4: ¿Está indicada la profilaxis pre-exposición con antiretrovirales en el miembro no infectado de la pareja serodiscordante?

Una reciente RS incluida en la GPC publicada recientemente por la OMS (48) sobre la aplicación de la profilaxis pre-exposición (PrEP) ha analizado su eficacia y seguridad, las preferencias y valores de la población diana, los costes y la aplicabilidad de la intervención.

En cuanto a la eficacia se han analizado los resultados del ensayo Partners PrEP (Baeten 2012) que fue el único que cumplió los criterios de selección. Este estudio a tres brazos (una dosis diaria fija de 300 mg de tenovir disoproxil fumarato (TDF) y/o 200 mg de emtricitabina FTC/TDF) para la prevención del VIH en parejas heterosexuales serodiscordantes fue realizado en 9 centros de Kenya y Uganda. La calidad de la evidencia ha sido considerada de nivel alto. Este estudio encontró que ambas formulaciones de preparación oral se asociaron con un menor riesgo de infección por VIH-1 en comparación con placebo. Esta reducción del riesgo fue del 67% para TDF (cociente de riesgo (CR): 0,33; IC 95% 0,19–0,56; $p < 0,001$) y 75% para TDF/FTC (CR: 0,25; IC 95% 0,13–0,45; $p < 0,001$). No se informó de ninguna diferencia significativa en los eventos adversos entre el TDF o el brazo TDF/FTC y el brazo de control.

Sobre los valores y preferencias de los pacientes esta GPC incluye una revisión de la literatura sobre esta cuestión. Sólo se encontró un estudio que analiza directamente las opiniones de las parejas serodiscordantes (10), aunque otros estudios habían estudiado a los adultos heterosexuales y homosexuales. La literatura existente indica aceptabilidad general de PrEP oral en general, incluso entre parejas serodiscordantes.

Sobre las implicaciones económicas la eficiencia de esta intervención ha sido estudiada mediante modelización matemática (28). En este modelo se evidenció que aunque el coste de PrEP es alto, el coste por infección evitada se compensa significativamente por los futuros ahorros que implica el tratamiento de por vida y las bajas tasas de uso del condón. Usando los datos del estudio the Partners in Prevention trial (14) el coste por infección por el VIH evitada osciló entre 6.000 US\$ y 66.000 US\$ cuando se utilizó siempre el PrEP y el ahorro por Año de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) varió desde 260 U\$ hasta 4.900 U\$. Usando datos «más clásicos» que asumen comportamientos sexuales menos arriesgados, el coste por infección por el

VIH evitado fue de ~ 0 US\$ (equilibrio) cuando se utilizó siempre el PrEP y 26.000 US\$ por cada aumento de AVAC.

Otro aspecto importante a considerar fue la viabilidad o factibilidad del tratamiento. El PrEP vía oral para parejas heterosexuales VIH serodiscordantes ha demostrado ser factible en varios entornos. Sin embargo, la adherencia a la medicación oral diaria a largo plazo puede resultar un reto en períodos más prolongados de tiempo.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos el grupo elaborador de esta GPC considera que la PrEP oral diaria (específicamente tenofovir o la combinación de tenofovir y emtricitabina) puede considerarse una posible intervención adicional para la pareja no infectada en los países donde la transmisión del VIH se produce entre parejas serodiscordantes, en los que pueden identificarse las parejas serodiscordantes y donde son necesarias opciones adicionales de prevención del VIH. Esta recomendación se basa en el balance positivo que se deriva del análisis de los beneficios y los perjuicios de esta intervención basados en pruebas de alta calidad, en la aceptabilidad de la intervención, y en su factibilidad. Sin embargo, esta recomendación se califica como «condicional» debido a la incertidumbre que existe sobre los efectos a largo plazo de TDF/FTC, el uso de los recursos, la adherencia al tratamiento y las conductas de riesgo.

IV.2.5. Pregunta de investigación 5: ¿Cuál es el riesgo de la concepción natural mediante el «coito programado» (coito sin protección durante la ovulación) en parejas serodiscordantes?

La primera experiencia de embarazos naturales en parejas serodiscordantes para el VIH se publicó en 1997 (36). Desde 1986 hasta 1996 se realizó un seguimiento de 104 embarazos consecutivos que se dieron en 92 parejas serodiscordantes. Estos embarazos dieron lugar a 92 partos y 10 muertes fetales. La mayoría de las parejas recibió consejo preconcepcional sobre el riesgo de transmisión del VIH. El conteo de CD4 estuvo disponible en 60 hombres con un valor medio de 548/ μ L (rango 7-1273) y 3 por debajo de 200/ μ L. 21 hombres recibían tratamiento en el momento de la concepción. Se aconsejó a las parejas determinar el momento de la ovulación para disminuir el riesgo de transmisión. No hubo ningún caso de seroconversión en la mujer seronegativa durante los primeros 3 meses de embarazo, aunque se registraron 4 casos de

seroconversión posteriormente (4 a los 7 meses y 2 postparto). Todos estos casos se relacionaron con un uso inconstante del condón.

Un estudio retrospectivo (5) ha estudiado una serie de embarazos naturales en parejas serodiscordantes en 3 centros de referencia españoles. Se analizaron 62 pacientes infectados por el VIH (40 varones y 22 mujeres), todos ellos con viremia indetectable y en TARGA, que lograron un embarazo con sus parejas seronegativas. Se registraron un total de 76 embarazos, de los que nacieron 68 niños; se produjeron 9 abortos espontáneos y un embarazo gemelar. No hubo ningún caso de transmisión sexual del VIH, aunque se produjo una infección neonatal en una madre seropositiva que mantuvo una viremia indetectable a lo largo de toda la gestación y en el momento del parto.

Investigadores suizos (74) han realizado un análisis que incluye a 22 parejas heterosexuales en las que el hombre era VIH positivo y la mujer VIH negativa. Las parejas fueron seleccionadas tras abandonar un programa de inseminación artificial en el que habían recibido el correspondiente asesoramiento, o bien después de la derivación por parte del médico. Todas las parejas recibieron información sobre la reducción de riesgos y se les realizaron pruebas de detección de infecciones de transmisión sexual. Los hombres con VIH recibían TARGA, tenían la carga viral indetectable en sangre, y se les aplicó una prueba para asegurar que además el VIH estuviera indetectable en el semen. A las mujeres VIH negativas se les midieron los niveles de la Hormona Luteinizante (HL) para determinar el momento de la ovulación y el periodo más favorable para concebir. Cuando los niveles de HL alcanzaron su pico, las mujeres recibieron profilaxis pre-exposición (PPRE) usando dos dosis de 300mg de TNF-alfa durante las 36 y las 12 horas previas al coito. Los resultados identificaron que los índices de embarazo fueron altos, ya que la mitad de las mujeres quedaron embarazadas después de tres ciclos. Quince de ellas (cerca del 70%) se quedaron embarazadas después de 10 intentos. Todas las mujeres dieron negativo a la determinación de anticuerpos del VIH después de tres meses de la última exposición.

En conclusión, estos estudios indican que el riesgo de transmisión del VIH es bajo entre las parejas heterosexuales serodiscordantes que intentan concebir, especialmente cuando se ha alcanzado la supresión de la replicación del VIH en la persona que lo tiene y se aplican medidas que minimizan el riesgo tales como un coito dirigido o programado y profilaxis pre-exposición. En cualquier caso, incluso bajo estas circunstancias la no protección durante el coito no está libre de riesgos, y las parejas deberían recibir consejo acerca de otras opciones para concebir, incluida la inseminación artificial, el lavado de semen y la fertilización in vitro.

IV.3. Resultados sobre el impacto económico de la incorporación en la cartera de prestaciones el lavado de semen para su uso en técnicas de reproducción humana asistida para disminuir la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes

IV.3.1. Resultados relativos a la pregunta de investigación 6: ¿Cuál sería el impacto económico de una hipotética incorporación de este procedimiento en la cartera de prestaciones sanitarias del SNS?

IV.3.1.1. Análisis de actividad

Población diana en la CAPV: En la CAPV los hombres en el rango de edad de 18-64 años es de 708.032 y mujeres en el rango de edad de 18-39 años es de 298.125 [fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE) según padrón continuo a 1 de enero de 2012] (31).

Actividad registrada en la CAPV: En 2012 el número de lavados seminales efectuados en la CAPV han sido 21, de los cuales 16 se realizaron para 16 ciclos de IUI a 6 parejas (2,67 ciclos por pareja de media) en el Hospital de Galdakao–Usánsolo, y los 5 restantes (lavado seminal con congelación) para 5 ciclos de IVF-ICSI a 5 parejas (un ciclo por pareja) que se llevaron a cabo en el mismo hospital y se derivaron al Hospital Universitario de Cruces o Donostia.

Estas parejas VIH serodiscordantes a las que se ha realizado TRHA con lavado de semen en la CAPV no son todas las parejas demandantes de esta técnica, sino aquellas que cumplen los siguientes criterios descritos en el Protocolo de Estudio y Tratamientos de Reproducción Asistida en Parejas con Enfermedades Víricas Transmisibles (VIH, VHB, VHC) de fecha 17 de Enero de 2008 consensuado por los hospitales universitarios de Galdakao-

Usansolo y de Cruces (Bizkaia). Según este protocolo sólo se realiza estas técnicas si cumplen los siguientes requisitos:

- Parejas con alta motivación de descendencia, que hayan optado por intentar concebir un hijo genéticamente propio, una vez informados de la alternativa de la donación de semen o la adopción.
- Buen estado de salud físico y psíquico.
- Evitación de las conductas de riesgo frente a infecciones o reinfecciones víricas y el consumo de tóxicos.
- Infección por VIH bien controlada, con recuento estable de CD4.
- Virus indetectable en suero o con una carga viral <1.0 copias/mL.
- Adherencia al tratamiento antirretroviral.

Estimación de la actividad estatal: Si extrapolamos esta actividad de la CAPV a nivel estatal considerando una población diana de 15.487.413 (hombres de 18 a 64 años) y de 7.158.849 (mujeres de 18 a 39 años) (Fuente: Instituto Nacional de Estadística según padrón continuo a 1 de enero de 2012) (31), el número de lavados sería de 473, de los cuales 360 utilizarían IUI y 113 ICSI (tabla 9).

Tabla 9. Lavados seminales realizados para la IUI y ICSI en el año 2012

POBLACIÓN ESTATAL	Nº LAVADOS SEMINALES	IUI (Parejas)	ICSI (Parejas)
22.646.262	473	360 (135)	113 (113)

Fuente: Elaboración propia

IV.3.1.2. Análisis de costes

Como se ha descrito en la metodología (ver Anexo IX.1.2.), al considerarse en este análisis la perspectiva del financiador, es decir, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se incluyen los costes directos que deben ser financiados por dicho Ministerio.

Por lo tanto, en relación a los costes que genera la realización de los lavados seminales junto a diferentes técnicas de TRHA (IUI y IVF-ICSI) se deben considerar los siguientes costes:

- El coste unitario del lavado seminal sin congelación para su uso con IUI es de 281,79 €. En dicho coste está incluida la prueba de detección del virus (PCR). El desglose de los costes incluidos en esta estimación se detallan en la tabla 10.
- El coste unitario del lavado seminal con congelación para su uso en IVF-ICSI es de 335,04 €. En dicho coste está incluida la prueba de detección del virus (PCR) (tabla 10).

- El coste unitario de un ciclo de IUI se estima en 709 €.
- El coste unitario un ciclo de IVF-ICSI se estima en 3.897 €.
- El coste unitario medio considerado para el tratamiento hormonal de estimulación ovárica para IUI se ha calculado en 336 €.
- El coste unitario medio estimado para el tratamiento hormonal de estimulación ovárica para IVF-ICSI es de 1.200 €.

Tabla 10. Coste unitario del lavado seminal . Año 2012

VARIABLES	LAVADO SEMINAL	LAVADO SEMINAL CON CONGELACIÓN
Personal facultativo, técnico y administrativo	91,97 €	140,22 €
Mantenimiento del equipamiento (campana de flujo laminar, centrifuga y microscopio)	8,18 €	8,18 €
Amortización del equipamiento (campana de flujo laminar, centrifuga y microscopio)	13,64 €	13,64 €
Carga viral y medios de cultivo *	168,00 €	—
Carga viral, medios de cultivo y medios de crioprotección*	—	173,00 €
TOTAL	281,79 €	335,04 €

* Están incluidos la prueba de detección del virus (PCR)

Fuente: Laboratorio de Andrología y Servicio de Contabilidad Analítica del Hospital de Galdakao – Usansolo. Bizkaia

En consecuencia, se estima que el coste de un ciclo de lavado de semen aplicado junto a IUI o IVF/ICSI (incluyendo la estimulación ovárica) es de 1.326,79 € y de 5.432,04 € respectivamente (ver tabla 11).

Tabla 11. Coste de un ciclo de lavado seminal con IUI ó IVF-ICSI. Año 2012

Costes	IUI	IVF/ICSI
Coste Unitario Lavado Seminal*	281,79 €	335,04 €
Coste Unitario Tratamiento*	709,00 €	3.897,00 €
Coste medio Medicación# (preparados hormonales)	336,00 €	1.200,00 €
TOTAL	1.326,79 €	5.432,04 €

Fuente: * Laboratorio de Andrología, y Servicio de Contabilidad Analítica del Hospital de Galdakao – Usansolo. Bizkaia. * Los precios del Servicio Catalán de Salud de 2004. # Precios de las clínicas privadas en España en el año 2012.

IV.3.1.3. Escenarios Económicos

A la hora de calcular el impacto económico que supone incorporar el lavado seminal junto a TRHA en parejas VIH serodiscordantes que potencialmente podrían solicitar dicho lavado seminal para tener hijos biológicos, partimos de dos posibles escenarios (ver anexo IX.1.2.):

- *Escenario 1:*

Sobre un total estimado para el SNS de 248 parejas demandantes, a 135 parejas se les realizaría IUI y a 113 parejas IVF-ICSI.

En relación a las 135 parejas a las que se les realiza IUI y asumiendo la realización de 2,67 ciclos por pareja de media, se realizarían 360 ciclos de IUI. Esta actividad a un coste unitario por ciclo de 1.326,79 €, supone un coste total de 477.644, 4€.

En relación a las 113 parejas a las que se les realiza IVF-ICSI y asumiendo la realización de un ciclo por pareja, se realizarían 113 ciclos de ICSI. Esta actividad a un coste unitario por ciclo de 5.432,04 € conllevaría un coste total de 613.820,52 €.

En resumen, se estima para el escenario 1 un coste total de 1.091.464,92 €

- *Escenario 2:*

En este supuesto sobre un total estimado para el SNS de 248 parejas demandantes se les realizaría a todas tratamiento por medio de la técnica IVF-ICSI. Asumiendo la realización de un ciclo de IVF-ICSI por pareja, se llevarían a cabo 248 ciclos de ICSI con lavado de semen. Siendo el coste unitario del ciclo de ICSI estimado de 5.432,04 € el **coste total de esta opción sería de 1.347.145,92 €.**

Un resumen de estos escenarios se plasma en la tabla 12.

Tabla 12. Resumen de los escenarios económicos

ESCENARIOS	COSTES(€)
ESCENARIO 1	
A las parejas serodiscordantes que han solicitado el lavado seminal (248), a un 76% (135) se les realiza el tratamiento por medio de la técnica IUI y a un 24%(113) la IVF-ICSI.	1.091.465
ESCENARIO 2	
A todas las parejas serodiscordantes que han solicitado el lavado seminal (248), se les realiza el tratamiento por medio de la técnica IVF-ICSI.	1.347.146

Fuente: elaboración propia.

IV.3.1.4. Análisis de Sensibilidad

Ante la incertidumbre que presentan algunas de las variables que se han recogido en el estudio, se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante de dichas variables, tomando los valores mínimos y máximos de los valores base. De este modo, observamos cómo influyen en los dos escenarios anteriormente mencionados.

Las variables que se han recogido en dicho análisis de sensibilidad están recogidas en la tabla A1.2. Ver Anexo IX.1.2.

Cómo resultado de variar los ciclos de media de la pareja tanto en el tratamiento de IUI como de IVF/ICSI y permaneciendo el resto de las variables constantes, se observa una clara influencia de dicha variable en los resultados del estudio.

En el caso de optar por suministrar una media de 1,75 ciclos por pareja en el tratamiento de IUI y 1 ciclo por pareja en el tratamiento IVF/ICSI, el coste anual en el 2012 del escenario 1 sería de 927.275€, es decir, un 15% menor que el coste de este escenario en el resultado del estudio, permaneciendo invariable el coste del escenario 2. En cambio si se decidiese optar por dar **3 ciclos** de media a la pareja tanto en el tratamiento de IUI como de IVF/ICSI, el coste anual en el 2012 del escenario 1 sería de 2.378.812 €, un 54% superior al coste de este escenario en el resultado del estudio, y en relación al escenario 2 el incremento sería del 66,67%.

Otra variable a tener en cuenta es el coste unitario del tratamiento de IUI y del IVF/ICSI. En el caso de considerar los valores mínimos, el coste anual tanto del escenario 1 como del escenario 2 disminuyen en un 36,56 % y 41,73 % respectivamente respecto a los valores de los resultado base.

Por el contrario si consideramos los valores máximos, el coste anual tanto del escenario 1 como del escenario 2 aumentan en un 22,95 % y 21,12 % respectivamente respecto a los valores de los resultado base.

Los costes del resto de las variables se pueden ver en la siguiente tabla 13.

Tabla 13. Resumen del análisis de sensibilidad en los dos escenarios propuestos. Costes 2012

VARIABLES	ESCENARIO 1	ESCENARIO 2
Ciclos / pareja . Valor mínimo (1,75)	927.275 €	1.347.146 €
Ciclos / pareja . Valor máximo (3)	2.378.812 €	4.041.438 €
Coste unitario lavado seminal .Valor máximo:652€	1.260.557 €	1.425.752 €
Coste unitario tratamiento.Valor mínimo: IUI(312€) - IVF/ICSI (1.630€)	692.374 €	784.930 €
Coste unitario tratamiento.Valor máximo: IUI(1.040€) -IVF/ICSI (5.720€)	1.416.624 €	1.799.250 €
Coste unitario medicación.Valor mínimo: IUI(156€) -IVF/ICSI (468€)	943.949 €	1.165.610 €
Coste unitario medicación.Valor máximo IUI(624€) -IVF/ICSI (2.600€)	1.353.345 €	1.694.346 €

Fuente: elaboración propia

V. Discusión

Considerando que el riesgo medio de transmisión del VIH en un sólo coito sin protección se encuentra alrededor del 0,1% (8), y de acuerdo al método publicado por Hanley y Lippman-Hand (29), se estima que es necesario estudiar al menos 2.275 ciclos reproductivos en parejas serodiscordantes para manifestar que el lavado de semen junto a TRHA disminuye el riesgo de contaminación de las mujeres seronegativas. Siguiendo este criterio, y teniendo en cuenta que la evidencia científica disponible sobre las seroconversiones registradas en parejas serodiscordantes engloba más de 7.400 ciclos de lavado de semen con TRHA (12 estudios), podemos asumir que la casuística analizada en esta revisión es suficiente para considerar que el lavado de semen disminuye el riesgo de transmisión en las parejas VIH serodiscordantes. Sin embargo, los resultados de los estudios que analizan la presencia de VIH en la fracción seminal resultante tras el lavado de semen revelan que aunque los procedimientos de lavado reducen la presencia de VIH en el semen y con ello reducen el riesgo de transmisión de la infección, no lo eliminan completamente. En definitiva se puede afirmar que desde el punto de vista epidemiológico el riesgo de transmisión es muy bajo, pero no se puede asegurar desde el punto de vista microbiológico.

Por otro lado, no existe unanimidad en cuanto a la TRHA (IUI o IVF-ICSI) más apropiada a emplear cuando no existe patología reproductiva en los miembros de la pareja. La mayoría de los equipos proponen usar preferentemente la IUI alegando que presentan una menor complejidad técnica, menores riesgos para la mujer y un menor coste económico. Sin embargo, otros autores aconsejan aplicar IVF-ICSI con objeto de minimizar el riesgo de transmisión, dado que esta técnica podría minimizar el riesgo de infección debido a una menor exposición al virus.

Considerando por un lado la disminución significativa del riesgo de transmisión cuando el caso índice presenta menos de 1.500 copias/ml de ARN VIH-1 y/o se encuentra en tratamiento con TARGA, algunos autores (5, 6, 7, 46, 74) han planteado limitar la aplicación del lavado de semen a las parejas con un mayor riesgo de transmisión y proponer la concepción natural mediante «coito programado» (coito sin protección sólo en el momento de la ovulación) en aquellas parejas con menor riesgo de transmisión. Así, la Guía de Práctica Clínica (GPC) publicada por NICE en el Reino Unido (46) recomienda utilizar la concepción natural mediante «coito programado» cuando se cumplen los siguientes criterios:

- El hombre presenta buena adherencia al TARGA.

- El hombre presenta menos de 50 copias /ml de carga viral en plasma durante más de 6 meses.
- No existen otras ITS.

En las parejas que aún cumpliendo estos criterios plantean preocupación o ansiedad por el riesgo de transmisión con coito vaginal sin protección, recomiendan aplicar el lavado de semen con TRHA. Estas recomendaciones concuerdan básicamente con las planteadas anteriormente por otros grupos de expertos (7, 33, 74).

Por otra parte, un documento de consenso publicado recientemente en España (26) indica que la concepción natural no debe considerarse por el momento como primera opción reproductiva a recomendar en el contexto español, teniendo en cuenta que en nuestro medio sanitario existe acceso a técnicas de reproducción asistida para parejas serodiscordantes y la discordancia entre la carga viral en plasma y en semen supone un riesgo residual de transmisión sexual aún con carga viral indetectable. En cualquier caso, en el caso que la pareja decidiese proseguir con la concepción natural aún sabiendo que no se puede garantizar la ausencia de transmisión, se recomienda que cumplan las siguientes condiciones:

- El miembro infectado de la pareja debería tener un buen cumplimiento del TARGA combinado y una carga viral indetectable durante más de 6 meses.
- Se deben realizar cultivos uretrales en el hombre y endocervicales en la mujer para descartar infecciones de transmisión sexual asociadas.
- Se recomienda realizar estudio previo de fertilidad.
- Es aconsejable restringir las relaciones sexuales no protegidas a los períodos potencialmente más fértiles, que se puede establecer mediante un test de ovulación.
- Las relaciones no protegidas no deberían prolongarse durante más de 12 meses.

Otra GPC (69) propone el siguiente protocolo de actuación:

- Derivar la pareja VIH serodiscordante a un especialista de fertilidad para considerar como primera opción el lavado de semen con IUI. (fuerza de la recomendación II-2A).
- Si la IUI es infructuosa, las parejas deben considerar la posibilidad de someterse a IVF-ICSI de espermatozoides con lavado de semen o el uso de semen de donante (fuerza de recomendación II-3A).
- Los hombres VIH-positivos que no requieren terapia de combinación antirretroviral para su propia salud deberían iniciar tratamiento antirretroviral combinado durante el período prenatal para reducir la

carga viral con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión del VIH a sus parejas VIH-negativos (fuerza de la recomendación II-3B).

Limitaciones de la revisión

- El hecho de haberse aplicado en esta revisión un método de actualización de una RS anterior, se asumen las limitaciones que ésta pudiera presentar. Con el objeto de minimizar esta limitación se ha realizado una valoración estricta de la calidad de las RS encontradas y se ha seleccionado para su actualización una RS de calidad metodológica alta.
- No ha sido posible disponer de información directa sobre el coste de la estimulación ovárica en las TRHA de entidades públicas. Por ello se ha optado por recurrir al coste medio aportado por centros privados de reproducción.
- La estimación de la actividad en el SNS se basa en los datos provenientes de parejas seleccionadas según los criterios de inclusión del protocolo clínico del centro de referencia en la CAPV, por lo que esta actividad no se ajusta a la demanda real de esta técnica. Se estima que el número de parejas demandantes será alrededor de un 30% mayor, pero al no disponer de información detallada al respecto se ha limitado el análisis económico a los casos seleccionados.

VI. Conclusiones

- El riesgo de transmisión del VIH es bajo entre las parejas heterosexuales serodiscordantes que intentan concebir cuando se ha alcanzado la supresión de la replicación del VIH en la persona que lo tiene y se aplican medidas que minimizan el riesgo tales como un «coito programado» y profilaxis pre-exposición. En cualquier caso, incluso bajo estas circunstancias la ausencia de protección durante el coito no está libre de riesgos ya que existe un riesgo residual de transmisión aun con carga viral indeterminable. Por ello, las parejas deben recibir consejo acerca de otras opciones para concebir, incluida la inseminación artificial, el lavado de semen y la fertilización *in vitro*. En el caso de los hombres infectados por el VIH con resistencia a los medicamentos antirretrovirales, el lavado de semen con TRHA es la única alternativa a considerar.
- No existe unanimidad en cuanto a la TRHA más apropiada a aplicar junto con el lavado de semen. Algunos autores abogan por la utilización de IUI por ser una técnica sencilla y barata, mientras que otros autores indican que debería aplicarse IVF-ICSI a pesar de incrementar el coste del procedimiento, para disminuir al máximo el contacto de la mujer con el semen.
- El impacto económico del lavado de semen junto a las TRHA (IUI y IVF/ICSI) en la cartera de prestaciones sanitarias en el SNS se estima en 1.091.465 € si se aplica IUI ó IVF-ICSI en función de la valoración de cada pareja y de 1.347.146 € si se aplica IVF-ICSI a todas las parejas que cumplen los requisitos para su realización.
- En el análisis de sensibilidad univariante realizado se observa que, si se varía el número de ciclos por pareja, el coste anual del escenario 1 (a un 76% de las parejas serodiscordantes que solicitan lavado seminal se les realiza el tratamiento por medio de la técnica IUI y al 24% la IVF/ICSI) disminuye un 15% (1,75ciclos/ pareja), permaneciendo invariable el coste del escenario 2 (a todas la parejas serodiscordantes que solicitan lavado seminal se les realiza el tratamiento por medio de la técnica IVF/ICSI).

En cambio, si se aumenta a 3 el número de ciclos por pareja, el coste anual del escenario 1 se incrementa en un 54% y en un 66,67% el escenario 2.

VII. Recomendaciones

Es inneludible proporcionar una completa información sobre las ventajas e inconvenientes que plantean todas las opciones reproductivas disponibles durante el asesoramiento reproductivo de las parejas VIH serodiscordantes. Es importante que las parejas VIH serodiscordantes analicen las ventajas e inconvenientes de todas las alternativas posibles, tanto la concepción natural con «coito programado», el lavado de semen con reproducción asistida, la adopción o incluso la aceptación de no tener hijos.

VIII. Referencias

1. Adeces 2011. Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011.
2. Oliva G, Pons JMV. Lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes para su uso en técnicas de reproducción humana asistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Septiembre de 2004.
3. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and metaanalysis. *AIDS* 2009; 23: 1397-404.
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *New England Journal of Medicine*. Published online ahead of press 11 July 2012, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108524>.
5. Barreiro P, Duerr A, Beckerman K, Soriano V. Reproductive options for HIV-serodiscordant couples. *AIDS Rev* 2006a; 8:158-170.
6. Barreiro P, del Romero J, Leal M, Hernando V, Asencio R, de Mendoza C et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006b; 43:324-326.
7. Barreiro P, Castilla JA, Labarga P, Soriano V. Is Natural Conception a Valid Option for HIV-Serodiscordant Couples? *Hum Reprod* 2007; 22:2353-8.
8. Baeten JM, Ovenbaugh J. Measuring the infectiousness of persons with HIV-1: opportunities for preventing sexual HIV-1 transmission. *Curr HIV Res*. 2003; 1:69-86.
9. Bourlet T, Lornage J, Maertens A, Garret AS, Saoudin H, Tardy JC et al. Prospective evaluation of the threat related to the use of seminal fractions from hepatitis C virus-infected men in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2009; 24(3):530-535.
10. Brubaker SG, Darbes L, Bukusi E, Cohen CR. Theoretical acceptability of four interventions to reduce the risk of HIV transmission among HIV discordant couples trying to conceive. In: International AIDS Society.

6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy, 2011.

11. Bujan L, Hollander L, Coudert M, Gilling-Smith C, Vucetich A, Guibert J et al for the CREAThE network. Safety and Efficacy of Sperm Washing in HIV-1-serodiscordant Couples Where the Male is Infected: Results From the European CREAThE Network. *AIDS*. 2007; 21(14):1909-1914.
12. Bujan L, Sergerie M, Kiffer N, Moinard N, Seguela G, Mercadier B et al. Good efficiency of intrauterine insemination programme for serodiscordant couples with HIV-1 infected male partner: A retrospective comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007 ; 135:76–82.
13. Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marinovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in Reducing Heterosexual Transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40 (1):96-101.
14. Celum C, Wald A, Lingappa JR, Magaret AS, Wang RS, Mugo N et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med*. 2010, 362(5):427–439.
15. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
16. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011. 365:493–505.
17. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Reproducción humana asistida: descripción de las opciones terapéuticas disponible. Lavado de semen en VIH positivos para fecundación artificial. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002.
18. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodríguez C, García S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ* 2010. 340: c2205.
19. Donnell D, Baeten J, Hendrix C, Bumpus N, Bangsberg D, Haberer J et al. Tenofovir disoproxil fumarate drug levels indicate PrEP use is strongly correlated with HIV-1 protective effects: Kenya and Uganda. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, 2012. Abstract 30.

20. Hotline Response: Sperm Washing for Preventing Viral Disease Transmission During Assisted Reproductive Procedures. © 2013 ECRI Institute.
21. Eke AC, Oragwu C. Sperm washing to prevent HIV transmission from HIV-infected men but allowing conception in sero-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD008498.
22. Feinstein S, Seidman DS. Infertility treatment in HIV serodiscordant couples. *Harefuah.* 2008; 147(1):38-42.
23. Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Human Reproduction.* 2004; 19, 2581-2586.
24. Guía práctica para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) 2012.
25. Grant R, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010, 363(27):2587–2599.
26. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. 2013. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocEmbarazoMarzo2013.pdf>
27. Grupo de Interés de Centros de Reproducción Asistida del Sistema Nacional de Salud: Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. 2002;(19)1:1-29.
28. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R, Barnabas R, de Bruyn G, Cremin I et al. Optimal Uses of Antiretrovirals for Prevention in HIV-1 Serodiscordant Heterosexual Couples in South Africa: A Modelling Study. *PLoS Med.* 2011; 8(11): e1001123. doi:10.1371/journal.pmed.1001123

29. Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA* 1983; 249:1743-1745.
30. Heracek J, Hrbacek J, Sobotka V, Kolombo I, and Urban M. HIV and male infertility disorders. *Klin Mikrobiol Infec Lek*. 2012; 18(5):150-155. <http://nuevo.sefertilidad.com/socios/grupo-centros-publicos.php>
<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe245&file=inebase&L=0>
31. Instituto Nacional de Estadística (INE): Padrón Continuo a 1 enero 2012 .Población (españoles/extranjeros) por edad(año a año) y sexo. (http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHsida_Junio2012.pdf).
32. Kashima K, Takakuwa K, Suzuki M, Makino M, Kaneko S, Kato S et al .Studies of assisted reproduction techniques (ART) for HIV-1-discordant couples using washed sperm and the nested PCR method: a comparison of the pregnancy rates in HIV-1-discordant couples and control couples. *Jpn J Infect Dis*. 2009; 62(3):173-176.
33. Labarga P, Martínez E, Soriano V, Barreiro P, en nombre del Panel Español de Estudio de Parejas VIH-discordantes *Med Clin (Barc)*. 2007;129(4):140-8.
34. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.
35. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrío E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02.
36. Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet*.1997; 349(9055):850-1.
37. Marina S, Marina F, Alcolea R, Exposito R, Huguet J, Nadal J, et al. Human immunodeficiency virus type 1 – serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998; 70:35–9.
38. Marina F. Técnicas de reproducción asistida en hombres seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH-1). [tesis doctoral]. Bellaterra: Universidad Autònoma de Barcelona; 2001.

39. Marina S, Marina F, Alcolea R, Exposito R, Huguet J, Nadal J, et al. Human immunodeficiency ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Human Reproduction*. 2006; 3:772-777.
40. Melo MA, Meseguer M, Bellver J, Remohi J, Pellicer A, and Garrido N. Human immunodeficiency type-1 virus (HIV-1) infection in serodiscordant couples (SDCs) does not have an impact on embryo quality or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. *Fertil Steril*. 2008; 89(1):141-150.
41. Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM, Consigli S, Pisoni M, Lofiego V, et al. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. *Hum Reprod*. 2005 Aug;20(20):2242-6.
42. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el SIDA. España 2008-2012. El Plan Multisectorial 2008 Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Paseo del Prado, 18. Madrid.
43. Nordic Association for Andrology (NAFA). Manual on basic semen analysis 2002. (final version 11-03-02) [monografía a internet]. [consultado el 24-02-04]. Disponible en: <http://www.ki.se/org/nafa/manual/Manual2002.pdf>
44. Navarro JL, Martínez L, Castilla JA, Hernández E. Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público. *Gac Sanit*, 2006;20(5):382-90.
45. Newmeyer T, Tecimer SN, Jaworsky D, Chihrin S, Gough K, Rachlis A et al. Case series of fertility treatment in HIV-discordant couples (male positive, female negative): the Ontario experience. *PLoS One*. 2011; 6(9):e24853 .
46. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update). National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). May 2012.
47. Nicopoulos JD, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R, and Gilling-Smith C. A decade of sperm washing: clinical correlates of successful insemination outcome. *Hum Reprod*. 2010; 25(8):1869-1876.
48. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects. © World Health Organization 2012

49. Pasquier C, Andreutti C, Bertrand E, Bostan A, Bourlet T, Molina I et al. Multicenter assessment of HIV-1 RNA quantitation in semen in the CREAThE network. *Med Virol.* 2012 Feb; 84(2):183-7.
50. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clinical Trials*, 2007, 2(5):e27.
51. Quayle AJ, Xu C, Tucker L, Anderson DJ. The case against an association between HIV-1 and sperm: molecular evidence. *J Reprod Immunol.* 1998;41(1-2):127-36
52. Queiroz P, Tanil CT, Madaschi C, Lopes DR, Iaconelli JA, Pasqualotto FF et al. Safe gametes acquisition through association of seminal processing techniques with HIV serodiscordant couples. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(4):171-176.
53. Quinn TH, Wawer MJ, Sewankando N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F et al for the Rakay Project Study Group. Viral load and heterosexual transmission of human Immunodeficiency virus type 1. *The N Engl J Med.* 2000; 342(13):921-929.
54. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. 4th edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press on behalf of World Health Organization (WHO); 1999.
55. Ryder RW, Kamenga C, Jingu M, Mbuyi N, Mbu L, Behets F. Pregnancy and HIV-1 incidence in 178 married couples with discordant HIV-1 serostatus: additional experience at an HIV-1 counselling centre in the Democratic Republic of the Congo. *Trop Med Int Health.* 2000; 5:482-487.
56. Sauer MV, Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Vardhana P, Jovanovic V et al. Providing fertility care to men seropositive for human immunodeficiency virus: reviewing 10 years of experience and 420 consecutive cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2455-2460.
57. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Human Reproduction.* 2006; 3:772-777.
58. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Human Reproduction.* 2007; 22(3):772-7.

59. Savasi, V, Parrilla, B, Ratti, M, and Ferrazzi, E. Reproductive assistance in HIV-1 discordant couples. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008; 20(3):205-210.
60. Savasi, V, Mandia, L, Laoreti, A, and Cetin, I. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. *Hum Reprod Update*. 2012.
61. Savasi V, Oneta M, Parrilla B, and Cetin I. Should HCV discordant couples with a seropositive male partner be treated with assisted reproduction techniques (ART)? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 167(2):181-4.
62. Savasi V, Mandia L, Laoreti A, and Cetin I. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. *Human Reproduction Update*. 2013; 19(2):136-150.
63. Schuffner A, Lisboa AP, Rosa VB, and Silva MM. Use of assisted reproductive technology to separate sperm from human immunodeficiency virus infected men resulting in pregnancy among serodiscordant couples. *Braz J Infect Dis*. 2011; 15(4):397-398.
64. Scofield VL. Sperm as mitogenic cofactors for HIV transmission. *Perspectives in Drug Discovery and Design*. 1996, Volume 5, Issue 1, pp 117-128
65. 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; 340(8831):1317-9.
66. Semprini AE, Fiore S, Pardi G. Reproductive counselling for HIV-discordant couples. *The Lancet*. 1997;349:1401-1402.
67. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P et al. Studies of assisted reproduction techniques (ART) for HIV-1-discordant couples using washed sperm and the nested PCR method: A comparison of the pregnancy rates in HIV-1-discordant couples and control couples, *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2009; 62:173-176.
68. Semprini AE, Macaluso M, Hollander L, Vucetich A, Duerr A, Mor G, Ravizza M, and Jamieson DJ. Safe Conception For HIV-Discordant Couples: Insemination With Processed Semen From The HIV-Infected Partner. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 8(13):145-2.
69. Canadian HIV Pregnancy Planning Guidelines. SOGC Clinical Practice Guideline. *Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34(6):575–590.
70. Sunderam S, Hollander L, Macaluso M, Vucetich A, Jamieson DJ, Osimo F et al. Safe conception for HIV discordant couples through sperm-

washing: experience and perceptions of patients in Milan, Italy. *Reprod Health Matters*. 2008; 16(31):211-219.

71. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *New England Journal of Medicine*. Published online ahead of press 11 July 2012. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110711>
72. Van LE, Repping S, Prins JM, Reiss P, and Van D. Assisted reproductive technologies to establish pregnancies in couples with an HIV-1-infected man. *Neth J Med*. 2009; 67(8):322-327.
73. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *New England Journal of Medicine*. Published online ahead of press 11 July 2012. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1202614>.
74. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure Prophylaxis and Timed Intercourse for HIV-discordant Couples Willing to Conceive a Child. *AIDS*. 2011; 25(16):2005-2008.
75. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro nacional de casos de SIDA. Actualización 30 de junio de 2012. Sistemas autonómicos de vigilancia epidemiológica centro nacional de epidemiología.
76. Vitorino RL, Grinsztejn BG, de Andrade CA, Hokerberg YH, de Souza CT, Friedman RK et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertil Steril*. 2011; 95(5):1684-1690.
77. Wu MY, Chang LJ, Chen MJ, Chao KH, Yang YS, Ho HN. Outcomes of assisted reproductive techniques for HIV-1-discordant couples using thawed washed sperm in Taiwan: Comparison with control and testicular sperm extraction/microscopic epididymal sperm aspiration groups. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2011; 110:495-500.

IX. Anexos

Anexo IX.1. Descripción detallada de la metodología

IX.1.1. Metodología para abordar las preguntas de investigación 1 a 5

1. Estrategia de búsqueda bibliográfica de Revisión Sistemática

- **Bases de datos consultadas**

Se utilizaron las siguientes bases de datos para identificar la evidencia disponible.

- PubMed [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine. [desde Enero 2008 a 15 de Febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.pubmed.gov>.

Estrategia de búsqueda:

1. S1 (sperm OR spermatozoa OR semen* OR seminal) AND (wash* OR process* OR «swim up» OR separat*)
2. S2 fertilization[mh] OR insemination, artificial[mh] OR fertiliz* OR fertilis* OR inseminat* OR «IUI» OR «ICSI» OR «IVF» OR intracytoplasmic
3. S3 «HIV» OR HIV infections[mh] OR disease transmission, infectious[mh] OR viral diseases[mh] OR hepatitis viruses[mh] OR hepatitis OR virus OR viral OR infectious OR «AIDS» OR «acquired immunodeficiency»
4. S4: S1 AND S2 AND S3

Resultados: Se identificaron 23 artículos.

- Cochrane Library [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons. [desde Enero 2008 a 15 de Febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com>.

Estrategia de búsqueda:

1. S1 (sperm OR spermatozoa OR semen* OR seminal) AND (wash* OR process* OR «swim up» OR separat*)
2. S2 fertiliz* OR fertilis* OR inseminat* OR «IUI» OR «ICSI» OR «IVF» OR intracytoplasmic
3. S3 «HIV» OR hepatitis OR virus OR viral OR infectious OR «AIDS» OR «acquired immunodeficiency»
4. S4 S1 AND S2 AND S3
5. S5 S1 AND S2
6. S6 S4 OR S5

Resultados: no se encontró ninguna publicación.

- Guidelines and Standards [Internet]. [desde Enero 2008 a 15 de Febrero de 2013].

Estrategia de búsqueda:

1. «sperm washing» or «sperm wash» or «swim up» or «swim-up»; '«semen washing» or «semen wash» or «seminal wash» or «seminal washing»
2. (sperm OR spermatozoa OR «semen*» OR seminal) AND («wash*» OR «process*» OR «swim up» OR «swim-up» OR «separat*») AND («hiv» OR hepatitis OR virus or viruses or serodiscordant or infectious or infection or infected)

Resultados

Se identificaron 6 guías de práctica clínica:

- Guidelines and Summaries from the National Guidelines Clearinghouse Centers for Disease Control and Prevention. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2012 Jul 31. Summary.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (UK). Management of HIV in pregnancy. 2010 Jun. 28 p. (Green-top Guideline; no. 39). Summary.
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Loutfy MR, Margolese S, Money DM, Gysler M, Hamilton S, Yudin MH. Canadian HIV pregnancy planning guidelines. J Obstet Gynaecol Can 2012 Jun;34(6):575-90. Summary.

- American Society for Reproductive Medicine. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012. (article in press)
- British HIV Association (BHIVA). UK Guidelines for the management of sexual and reproductive health of people living with HIV infection (2008). Note: See section 3.5.4.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (UK). Fertility (update): guideline consultation. 2012 May. See part 1.3.10 on page 26 of the NICE version. Note: This is a draft of an update to an existing NICE guidance article. The final version is not yet available.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA) website [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://www.fda.gov>.

Estrategia de búsqueda:

1. Sperm; semen; reproductive; reproduction
2. Código: MQL (media, reproductiva)

Resultados

La FDA clasifica los medios que se utilizan para los procedimientos de reproducción asistida bajo el código de productos mencionados. Hay 465 medios incluidos en este código.

- Health Devices Alerts (HDA) database [Internet]. Plymouth Meeting (PA): ECRI Institute. [desde Enero 2008 a 15 de Febrero de 2013]. Disponible en: <http://members2.ecri.org/Components/Alerts/Pages/login.aspx?Page=ALERTSEARCH>.

Estrategia de búsqueda: (sperm OR spermatozoa OR «semen*» OR seminal) AND («wash*» OR «process*» OR «swim up» OR «swim-up» OR «separat*»); «sperm washing» or «sperm wash» or «swim up» or «swim-up»; «semen washing» or «semen wash» or «seminal wash» or «seminal washing»; media AND reproductive; fertilization; media AND sperm

Resultados: no se encontró ningún documento relevante.

- Medicare Coverage Database [Internet]. Baltimore (MD): Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). [18 febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search/advanced-search.aspx>.

Estrategia de búsqueda: sperm AND wash; infertility OR fertility; HIV AND pregnancy; semen AND wash; reproduction;

Resultados: No se encontró ningún documento relevante.

- Otras bases de datos y recursos de [18 febrero de 2013]:
 - INAHTA: se obtuvo un documento relevante
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques 2004: Oliva G, Pons JMV. Lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes para su uso en técnicas de reproducción humana asistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Septiembre de 2004.
 - EUROSCAN
- **Limites**
 - Idiomas: la búsqueda se limitó a los idiomas inglés, francés, alemán, italiano, portugués y castellano.
 - Fecha de publicación: estudios publicados desde 2008 hasta marzo de 2013.
 - Además se han consultado las referencias aportadas por cada artículo recuperado y se han solicitado a los autores los estudios que no se pudieron recuperar por los servicios de bibliotecas o por Internet.

2. Criterios de inclusión

- 1. En relación a la intervención a estudio:** estudios que analicen el lavado de semen con TRHA.
- 2. En relación al diseño de los estudios:** se han incluido estudios experimentales, estudios cuasiexperimentales, revisiones sistemáticas y estudios observacionales y descriptivos.

Dadas las limitaciones éticas que plantea la aleatorización en los estudios relacionados con lavado de semen, la mayor parte de los estudios experimentales encontrados tienen un diseño antes-después, en los que cada individuo actúa como su propio control (se determina la presencia del VIH-1 en el semen antes y después de realizar el proceso de lavado).

- 3. En relación al idioma de publicación:** estudios publicados en inglés, francés, alemán, italiano, portugués y castellano.

4. **En relación a la fecha de publicación:** para la búsqueda de evidencia se han incluido estudios publicados desde 2008 hasta el 15 de febrero de 2013. Se han incluido en el análisis los estudios publicados antes de 2008 que estaban incluidos en la RS utilizada para su actualización.
5. **En relación a las medidas de resultados:** estudios que analizan la eliminación del virus de la fracción de los espermatozoides móviles de hombres VIH-1 positivos y/o la transmisión horizontal y vertical del VIH-1.
6. **Variable de resultados a analizar:**
 - i. Número y porcentaje de muestras positivas para VIH.
 - ii. Serología VIH positiva en las parejas y recién nacidos tras el lavado de semen:
 1. Mujeres con antígenos VIH positivos.
 2. Mujeres con anticuerpos VIH positivos.
 3. Recién nacidos con antígenos VIH positivos.
 4. Recién nacidos con anticuerpos VIH positivos.
 5. Cualquier combinación de las anteriores.
 - iii. Efectos adversos en las parejas tras las técnicas de reproducción asistida con lavado de semen.
 - iv. Variables económicas.

3. *Criterios de exclusión*

1. Estudios en los que se valora la efectividad únicamente en términos de fertilidad.
2. Estudios que analizan los resultados en menos de 5 parejas.

Se han seleccionado los artículos que han presentado alguno de los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

4. *Extracción de datos*

Para cada estudio se extrajeron al menos las siguientes variables:

- Nombre del autor principal y año de publicación.
- Diseño experimental del estudio: aleatorización y cegamiento en la asignación a las distintas ramas de tratamiento.
- Número de pacientes incluidos en el estudio: número de pacientes incluidos en cada rama de tratamiento y análisis por intención de tratar.
- Características basales de los pacientes: datos clínicos; edad; sexo, etc.

- Características de las intervenciones del grupo experimental: responsables del programa, frecuencia de las intervenciones, dispositivos tecnológicos empleados, facilidad de uso, etc.
- Características del grupo control.
- Medidas de resultado incluidas en el estudio.
- Principales resultados cuantitativos obtenidos.
- Conclusiones extraídas por los autores del estudio.
- Calidad del estudio.

5. Evaluación de la calidad de los estudios

Para la evaluación de la calidad de los estudios se empleó el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba). Se trata de un instrumento diseñado para trabajar la lectura crítica de distintos tipos de publicaciones, que permite valorar la calidad de la información clasificándola como: alta, media o baja. Este instrumento ha pasado un proceso de revisión externa y validación (35).

Los parámetros tenidos en cuenta para valorar la calidad de las revisiones sistemáticas fueron los siguientes:

1. Pregunta de investigación: supone la definición clara de la población objeto de estudio, la(s) intervención(es) objeto de estudio, la intervención con la que se compara y las medidas de resultado.
2. Método: a) definición clara de los criterios de inclusión y exclusión de estudios, b) búsqueda bibliográfica exhaustiva y rigurosa, c) evaluación apropiada de la calidad de los estudios incluidos en la revisión, d) exhaustividad, claridad y rigor en la extracción de los datos.
3. Resultados: a) claridad en la presentación de los resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios, b) síntesis apropiada de la evidencia: análisis de los sesgos de publicación y de la heterogeneidad de los estudios, c) resultados clínicos precisos y descripción de la magnitud del efecto.
4. Conclusiones: se tendrá en cuenta si las conclusiones obtenidas en la revisión son apropiadas y útiles y si éstas se basan en los resultados obtenidos.

A cada uno de estos criterios se le dará uno de los siguientes valores: bien, regular, mal y no aplicable. A la hora de tomar una decisión sobre la calidad de la revisión sistemática, valorándola como Baja, Media o Alta, se tendrá en cuenta el algoritmo que se presenta en la tabla A1.1.

Tabla A1.1. Algoritmo de decisión para clasificación la calidad de los estudios en la aplicación FLC 2.0

	Método BIEN	Método REGULAR	Método MAL
Resto Criterios BIEN	Calidad ALTA	Calidad MEDIA	Calidad BAJA
Resto Criterios REGULAR	Calidad MEDIA	Calidad MEDIA	Calidad BAJA
Resto Criterios MAL	Calidad BAJA	Calidad BAJA	Calidad BAJA

IX.1.2. Metodología para abordar la pregunta de investigación 6

1. Población a estudio

Parejas serodiscordantes (hombre VIH + y mujer VIH -) que potencialmente podrían solicitar la técnica de lavado seminal para tener hijos biológicos. El rango de edad considerado para el hombre abarca desde los 18 hasta los 64 años y para las mujeres desde 18 hasta 39 años. El rango de edad inferior de 18 años, tanto en el hombre como en la mujer, se ha tomado como referencia la mayoría de edad, ya que a edades inferiores estas técnicas de reproducción humana asistida por ley, no se practican en el Sistema Sanitario Público (**Ley 14/2006**, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida) (34).

En relación al límite superior, para los hombres se han considerado los límites de edad fértil en base a consulta a expertos. En cuanto para las mujeres, dicho límite se basa en los criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud en la aplicación de Técnicas de Reproducción Humana Asistida. (**Grupo de Interés de Centros de Reproducción Asistida del Sistema Nacional de Salud: Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. 2002**) (27).

2. Horizonte temporal

Se analiza la actividad que se ha realizado a lo largo del año 2012. De ahí que no se realice ningún descuento en los costes.

3. Perspectiva del estudio

La perspectiva es la del Financiador de esta técnica dentro de la cartera de servicios en el ámbito nacional, es decir, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

4. *Análisis de la actividad*

Para estimar el número de ciclos de lavados seminales que se realizan al año en parejas VIH serodiscordantes en el ámbito estatal, se ha extrapolado a nivel estatal la actividad realizada en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) en el año 2012, asumiendo una demanda equivalente. La información de actividad de la CAPV ha sido facilitada por la Unidad de Reproducción Asistida y laboratorio de andrología del Hospital de Galdakao-Usánsolo (Bizkaia), centro de referencia de la CAPV para lavado de semen.

5. *Estimación de posibles escenarios de actividad*

Considerando la alta variabilidad en la práctica clínica recogida en la literatura científica se han considerado dos posibles escenarios en la implementación de este procedimiento y por consiguiente para el cálculo de costes.

5.1. Escenario 1

Este escenario se basa en la extrapolación de la actividad registrada en la Unidad de Reproducción Asistida y laboratorio de andrología del Hospital de Galdakao-Usánsolo (Bizkaia), centro de referencia de la CAPV para lavado de semen. Esta actividad se basa en la aplicación de los siguientes criterios:

A las parejas serodiscordantes que han solicitado el lavado seminal, se les realiza IUI previo lavado de semen, siempre que cumplan los siguientes criterios:

- Parejas con alta motivación de descendencia, que hayan optado por intentar concebir un hijo genéticamente propio, una vez informados de la alternativa de la donación de semen o la adopción.
- Buen estado de salud físico y psíquico.
- Evitación de las conductas de riesgo frente a infecciones o reinfecciones víricas y el consumo de tóxicos.
- Infección por VIH bien controlada, con recuento estable de CD4.
- Virus indetectable en suero o con una carga viral <1.500 copias/mL.
- Adherencia al tratamiento antirretroviral.

En el caso de alteraciones seminales graves, otras causas femeninas de esterilidad asociadas, o fracaso de inseminación artificial se realiza IVF-ICSI.

En base a los datos aportados por la literatura científica y la consulta a expertos se estima que el 76% de los pacientes seguirá un tratamiento con IUI y el 24% con IVF-ICSI.

5.2. Escenario 2

Con el fin de minimizar la exposición de la mujer seronegativa se contempla la opción de realizar IVF-ICSI a todas las parejas serodiscordantes que solicitan lavado seminal.

6. *Análisis de Costes*

Al ser la perspectiva del estudio la del financiador, se incluirán los costes directos que se generan en los centros asistenciales públicos de la red estatal. No se incluyen los costes indirectos, ni los costes intagibles.

Dentro de estos costes directos se incluyen:

- El *coste del lavado seminal*, con su desglose de gastos de personal (facultativo, técnico y administrativo), mantenimiento y amortización del equipamiento y la carga viral y medios de cultivo (incluida la prueba de detección del virus-PRC).
- El *coste del lavado seminal con congelación*, con su desglose de gastos de personal, mantenimiento y amortización del equipamiento y la carga viral, medios de cultivo y medios de crioprotección (incluida la prueba de detección del virus-PRC).

Esta información fue facilitada por el servicio de Contabilidad Analítica del Hospital de Galdakao-Usánsolo (Bizkaia).

- Para el cálculo del *coste de la IUI y de la IVF-ICSI*, se ha optado por considerar los precios que figuran en la Orden SLT/339/2004 de 20 de septiembre según los precios unitarios de determinados procedimientos o servicios sanitarios en el ámbito del Servicio Catalán de salud del año 2004, al ser muy similares a los precios determinados por los centros de reproducción humana privados para el año 2012 en España.
- Para la estimación del *coste de los preparados hormonales* para la estimulación ovárica, ante la falta de información en el sector público al no ser de dispensación hospitalaria, se ha optado por considerar los precios medios de los centros privados.

Todos los costes referenciados están valorados en precios del 2012.

7. *Análisis de Sensibilidad*

Ante la incertidumbre que presentan algunas de las variables que se han recogido en el estudio, se ha realizado un análisis de sensibilidad de dichas variables, tomando los valores mínimos y máximos sobre los valores base. De este modo, observamos cómo influyen en los dos escenarios anteriormente mencionados.

Las variables que se han recogido en dicho análisis de sensibilidad están recogidas en la tabla A1.2.

- **Valores mínimos de las variables**

Tratamiento de la Inseminación artificial (IUI)

- *Los ciclos por pareja:* Se recoge la media de los ciclos por pareja (inferiores a 2,67 ciclos/pareja media) que presentan los estudios incluidos en el artículo de Savasi V et al «Reproductive assistance in HIV serodiscordant couple» publicado en el 2013.
- *Coste unitario lavado seminal:* No se ha observado ningún coste inferior al coste incluido en nuestro estudio .De ahí que no figure ningún valor mínimo.
- *Coste unitario tratamiento y de medicación:* recogidos del informe de ADECES(Asociación pro derechos civiles económicos y sociales) «Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011». Se han actualizado al año 2012 mediante el IPC del 4% .

Tratamiento de la IVF/ICSI

- *Los ciclos por pareja:* El valor base del estudio se parte de 1 ciclo por pareja, al no poder ser menos. No hay valor mínimo en esta variable.
- *Coste unitario lavado seminal:* No se ha observado ningún coste inferior al coste incluido en nuestro estudio . De ahí que no figure ningún valor mínimo
- *Coste unitario tratamiento:* Se recoge el coste actualizado en un hospital público extraído del artículo de Navarrrro José Luis et al. «Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público».
- *Coste medicación:* recogidos del informe de ADECES(Asociación pro derechos civiles económicos y sociales) «Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011». Se han actualizado al año 2012 mediante el IPC del 4% .

- **Valores máximos de las variables**

Tratamiento de la Inseminación artificial (IUI)

- *Los ciclos por pareja:* Se recoge del informe de ADECES(Asociación pro derechos civiles económicos y sociales) «Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011».

- *Coste unitario lavado seminal*: Se incluye el coste medio de los costes que figuran en el informe técnico de la agencia catalana actualizado a 2012. Al no hacer diferencia de costes entre los dos tratamientos, se asume el mismo coste que el que se utiliza en la técnica de IVF/ICSI.
- *Coste unitario tratamiento y de medicación*: recogidos del informe de ADECES(Asociación pro derechos civiles económicos y sociales) «Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011».
Se han actualizado al año 2012 mediante el IPC del 4%.

Tabla A1.2. Valores del Análisis de Sensibilidad. Año 2012

VARIABLES	Valor Mínimo	Valor Máximo	Fuente
IUI			
Ciclos / pareja	1,75 ^y	3	ADECES. Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011
Coste unitario lavado seminal	—	652 €	Informe técnico de la Agencia Catalana.
Coste unitario tratamiento	312 €	1.040 €	ADECES. Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011
Coste Medicación	156 €	624 €	ADECES. Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011
IVFI/ICSI			
Ciclos / pareja	—	3	Grupo de Interés de Centros de Reproducción Asistida del Sistema Nacional de Salud. Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud en la aplicación de Técnicas de reproducción humana asistida
Coste unitario lavado seminal	—	652 €	Informe técnico de la Agencia Catalana.
Coste unitario tratamiento	1.630 €*	5.720 €	ADECES. Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011
Coste Medicación	468 €	2.600 €	ADECES. Técnicas de reproducción asistida. La necesidad de ampliar la atención. España 2011

^y Ciclo medio de los estudios publicados en el artículo de Savasi V et al. «Reproductive assistance in HIV serodiscordant couple» en 2013.

* Corresponde al coste de un hospital público actualizado del año 2004 al 2012. Extraído del artículo de Navarro José Luis et al. «Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público».

8. Asunciones

Para realizar el análisis económico, se ha partido de varias asunciones:

1. La edad máxima en hombres para poder solicitar el lavado seminal y posterior tratamiento de las TRHA (IUI y IVF-ICSI) es de 64 años.
2. La demanda de solicitud de lavados seminales en el Estado Español es equivalente a los solicitados en la CAPV.
3. En la IUI a cada pareja se les hace de media 2,67 ciclos de inseminación.
4. En la IVF-ICSI a cada pareja se les hace un ciclo de Inseminación.
5. En la IVF-ICSI el lavado seminal es con congelación .
6. El coste de la IUI y de la IVF-ICSI son los precios del Servicio Catalán de Salud de 2004, que se asimilan a los precios del 2012, al ser muy semejantes a los precios de las clínicas privadas en España en el año 2012.
7. En el análisis de sensibilidad, el valor máximo de la variable «Coste unitario del lavado seminal» se utiliza el mismo coste tanto en el tratamiento de la técnica IUI como en IVF/ICSI.

Anexo IX.2. Estudios excluidos y razones de exclusión

Tabla A2.1. Estudios excluidos por no cumplir el criterio definido sobre las características de diseño de los estudios

Revisiones narrativas	Encuestas	Artículos de opinión
Heracek 2012 (30)	Newmeyer 2011 (45)	Semprini 2009 (67)
	Sunderam 2008 (70)	Semprini 2013 (68)

Anexo IX.3. Características de la RS seleccionada para su análisis y actualización

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
NICE 2012 (46)	<p>Objetivos: Determinar efectividad y seguridad del lavado de semen en parejas VIH serodiscordantes.</p> <p>Conocer el riesgo de transmisión en coito sin protección en hombres VIH positivos en tratamiento.</p> <p>Conocer el riesgo de transmisión en coito sin protección en hombres VIH positivos con baja carga viral. Conocer el riesgo de transmisión en coito sin protección en mujeres VIH negativas con tratamiento profiláctico pre-exposición.</p> <p>Periodo de búsqueda: Hasta 30 noviembre de 2011.</p>	<p>Población: Parejas VIH serodiscordantes con hombre positivo.</p>	<p>Intervención: Lavado de semen en todas sus técnicas con diferentes técnicas de reproducción asistida.</p>	<p>Comparación: Diferentes comparaciones en función del objetivo.</p>	<p>Magnitud del efecto: 9 estudios no controlados (Bujan, 2007b, Garrido, 2004, Marina, 1998, Nicopoullos, 2010, Sauer, 2007, Savasi, 1992, Semprini, 2011, Wu 2011). Estudios controlados: (Nicopoullos, 2010, Bujan, 2007, Koshima, 2009, Wu, 2011, Castilla, 2005, Melo, 2008, Quinn, 2000, Cohen, 2011).</p>	<p>Conclusiones: El lavado de semen no elimina completamente el virus del semen aunque lo reduce. En las parejas en las que siguen tratamiento antiretroviral o tienen menos de 40 copias/ml y no hay otras infecciones sexuales se puede considerar el coito no protegido en vez del lavado de semen por la muy baja probabilidad de transmisión. En los demás casos, si el virus es indetectable en semen se puede indicar el coito no protegido. Si fuese detectable se indica el lavado de semen.</p>	<p>Calidad de la evidencia: ALTA</p>

