



Informe Tècnic

Rentat de semen en parelles
HIV serodiscordants per
al seu ús en tècniques de
reproducció humana assistida

IN03/2004
Setembre de 2004



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada al maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari. L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, és membre fundador de la Xarxa Internacional d'Agències d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (INAHTA), i és centre coordinador de la Xarxa de Recerca Cooperativa per a la Investigació en Resultats de Salut i Serveis Sanitaris (Red IRYSS).

Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent: Oliva G, Pons JMV. Rentat de semen en parelles HIV serodiscordants per al seu ús en tècniques de reproducció humana assistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Setembre de 2004.

Les persones interessades a rebre exemplars d'aquest document poden adreçar-se a:

Unitat de Comunicació i Gestió. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

Esteve Terradas, 30 | Recinte Parc Sanitari Pere Virgili | Edifici Mestral, 1a planta | 08023 Barcelona

Tel. 93 259 42 00 | Fax 93 259 42 01 | E-mail: direccio@aatrm.catsalut.net | <http://www.aatrm.net>

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques\1a edició, setembre de 2004, Barcelona

Disseny: Joana López Corduente

Correcció: AATRM

Impressió: AATRM

Dipòsit legal: B-51.301-2004

ISSN: 1579-4458

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.



Informe Tècnic

Rentat de semen en parelles
HIV serodiscordants per
al seu ús en tècniques de
reproducció humana assistida

Glòria Oliva
Joan MV Pons



AGRAÏMENTS

S'agraeixen els comentaris i suggeriments rebuts del Dr. Oriol Coll i del Dr. Ricard Vidal, de l'Hospital Clínic de Barcelona, a una versió prèvia d'aquest document. El contingut final de l'informe és, però, responsabilitat dels seus autors i de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

ÍNDEX

RESUM	11
INTRODUCCIÓ	13
OBJECTIU	21
METODOLOGIA	23
Disseny	23
Identificació dels estudis	23
Criteris de selecció dels estudis	23
Extracció de dades	24
Avaluació de la qualitat de l'evidència científica	24
Síntesi de les dades	24
Classificació de l'evidència científica	25
RESULTATS	27
Selecció dels estudis	27
Qualitat de l'evidència científica disponible	27
Eficàcia, efectivitat i seguretat del rentat de semen	28
DISCUSSIÓ	31
CONCLUSIONS	39
RECOMANACIONS	41
ANNEXOS	43
Annex 1. Instrument d'avaluació de la qualitat de l'estudi	43
Annex 2. Escala d'avaluació de l'evidència científica	44
Annex 3. Taula de qualitat metodològica dels estudis	45
Annex 4. Taula d'evidència científica dels estudis publicats	46
BIBLIOGRAFIA	55
LLISTA D'ABREVIACIONS	59

Introducció

L'elevada prevalença de l'HIV-1 en pacients en edat fèrtil juntament amb l'augment de l'expectativa i qualitat de vida derivades de la introducció dels tractaments antiretrovirals de gran activitat han fet que, cada vegada més, parelles en què només un dels seus membres és seropositiu (parelles serodiscordants) es plantegin tenir fills.

El rentat de semen es proposa com una opció possible en aquestes parelles en què l'home és positiu al virus i volen tenir fills biològics. La tècnica consisteix en un rentat dels espermatozoides i es recolza en la hipòtesi controvertida que els espermatozoides no són el principal reservori de l'HIV-1 i que aquest es troba principalment en el plasma seminal i en les cèl·lules no espermàtiques.

Objectiu

L'objectiu de l'estudi és analitzar l'evidència científica disponible en relació amb l'eficàcia, l'efectivitat i la seguretat del rentat de semen en homes HIV-1 positius per al seu ús en tècniques de reproducció humana assistida.

Metodologia

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de la literatura científica en les principals bases de dades biomèdiques (fins a febrer de 2004). S'ha dut a terme una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats i d'altres articles de revisió del tema. També s'ha consultat la xarxa internacional d'agències d'avaluació de tecnologies mèdiques (INAHTA), diversos motors de cerca a Internet, literatura grisa i diferents fonts d'informació útils per contextualitzar la situació actual de la tècnica a Catalunya (dades epidemiològiques de la malaltia, utilització actual de la tècnica, aspectes ètics i legals, fonamentalment).

S'han inclòs treballs originals publicats en revistes amb procés de revisió d'experts que analitzessin l'eficàcia, l'efectivitat o la seguretat de la tècnica per eliminar el virus de la fracció d'espermatozoides mòbils i/o avaluessin la transmissió horitzontal (a la parella) i vertical (de mare a fill) de l'HIV-1 amb l'aplicació de tècniques de reproducció humana assistida. S'ha valorat la qualitat metodològica dels articles identificats amb els criteris proposats per l'*Evidence Based Medicine Working Group* sobre un article de tractament o prevenció i, finalment, s'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

S'han seleccionat 16 articles: 11 són sèries clíniques i 5, estudis abans-després. De tots aquests, 9 en van valorar específicament l'efectivitat del rentat de semen en reduir o eliminar l'HIV-1 i els 7 restants van analitzar la transmissió del virus a la parella i al fill (4 d'aquests últims estudis també van aportar dades d'efectivitat de la tècnica). La majoria dels estudis es van realitzar a Europa (12/16). S'observen d'un 0-20% de resultats positius a l'HIV-1 després del rentat seminal en la fracció d'espermatozoides mòbils. En el nostre context, les mostres positives van ser d'1,3-7,7%. De les 567 parelles serodiscordants tractades amb rentat seminal, es van realitzar 1.037 cicles de reproducció humana assistida (77% amb inseminació artificial), es van produir 298 embarassos (26,2% amb inseminació artificial i 37,2% amb fecundació *in vitro* convencional o amb injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides dels cicles realitzats) i van néixer 224 nens. Cal destacar que no es va informar de cap seroconversió a l'HIV-1 ni en dones ni en nadons.

Discussió

Els estudis identificats mostren una gran variabilitat tant pel que fa al mètode de rentat seminal emprat com a la prova de detecció de l'HIV. S'han detectat mostres positives al virus a la majoria

ria dels estudis (7/13) i, d'aquests, fins a un 20% de les mostres. Ara per ara, no està totalment establert si l'HIV-1 infecta els espermatozoides o no. Alguns autors han assenyalat una pèrdua important del nombre i de la qualitat dels espermatozoides mòbils després del rentat seminal. Els estudis no informen de cap contagi a les dones tractades amb aquesta tècnica ni als seus fills. No obstant això, cal tenir en compte les limitacions metodològiques dels estudis identificats.

La introducció d'aquesta tècnica en el sistema sanitari públic, a banda d'un increment de la demanda de serveis sanitaris (amb un possible augment en les llistes d'espera per reproducció humana assistida), suposa un conflicte de valors i un dilema, fonamentalment social, de fins a quin punt hi ha límits en les prestacions i serveis que el sistema sanitari ha de finançar per atendre les necessitats de la població assegurada.

Conclusions

Hi ha evidència científica de qualitat regular a baixa (nivell V i VIII de l'escala de classificació) que mostra que el rentat de semen en homes seropositius a l'HIV-1 per al seu ús en tècniques de reproducció humana assistida no ha produït cap seroconversió horitzontal (a la dona) ni vertical (al fill) al virus. No es pot assegurar al 100% l'eliminació del virus en els espermatozoides mòbils. S'observa una manca d'informació en relació amb el seguiment de les parelles tractades i dels nens nascuts en la majoria dels estudis identificats.

A part dels aspectes d'efectivitat i seguretat en la reducció i/o eliminació del risc de contagi, hi ha altres qüestions ètiques i socials que un sistema sanitari públic hauria d'encarar. Aspectes de dret positiu i negatiu, així com de potencial discriminació i de prioritització davant de necessitats socials i mèdiques múltiples, haurien de ser també considerats.

Recomanacions

Es recomana un adequat consell preconcepcional a la parella serodiscordant a l'HIV que inclogui informació sobre el risc de transmissió del virus, l'impacte de la malaltia dels progenitors en el desenvolupament posterior del nen, les diferents alternatives disponibles per tenir fills, els beneficis i riscos associats a cadascuna de les possibles tècniques per aconseguir un embaràs i, per últim, la possibilitat de fracàs de la tècnica reproductiva. També caldria definir uns criteris de selecció prèvia del pacient, realitzar sempre la determinació de l'HIV en el semen rentat i només si el resultat és negatiu per l'RNA i el DNA s'haurien d'emprar tècniques de reproducció humana assistida.

Seria convenient realitzar la validació diagnòstica de les proves de detecció de l'HIV als espermatozoides rentats, disposar de laboratoris específicament preparats i que l'administració sanitària vetlli pel compliment de les normes de seguretat.

Finalment, caldria iniciar un registre de dones inseminades o fecundades amb espermatozoides rentats i dels fills nascuts mitjançant aquesta tècnica i determinar els procediments que es financien públicament tenint en compte la limitació existent en el finançament de tècniques de reproducció humana assistida en pacients amb problemes de fertilitat.

INTRODUCCIÓ

El virus de la immunodeficiència humana (HIV) és un retrovirus que es transmet per via sanguínia, sexual o vertical (de mare a fill). Afecta sobretot els limfòcits T, els macròfags i les cèl·lules del sistema nerviós central que tenen en comú el receptor víric, la molècula CD4.

La sida (síndrome de la immunodeficiència humana) és la manifestació més greu d'una gamma de trastorns relacionats amb l'HIV. Els *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dels EUA van definir la malaltia l'any 1982 i des d'aleshores s'han desenvolupat diverses definicions de la sida i diverses classificacions de la infecció basades en l'evidència de la infecció per l'HIV per laboratori i la presència d'una malaltia indicativa de sida diagnosticada per mètodes definitius o, en el cas d'algunes patologies, per mètodes presumptius. Actualment, el sistema de classificació es basa en característiques clíniques, immunològiques i de diagnòstic de la infecció per l'HIV.^{1,2}

S'han identificat dos retrovirus, l'HIV-1 i l'HIV-2, causants de la sida en diferents regions geogràfiques. L'HIV-1 és responsable de la majoria dels casos de sida de l'hemisferi occidental, Europa, Àsia i Àfrica Central, del Sud i Oriental; l'HIV-2 és el principal agent de la sida a l'Àfrica Occidental i sembla ser menys virulent que l'HIV-1. En algunes zones de l'Àfrica Occidental són prevalents ambdós microorganismes.

La introducció dels tractaments antiretrovirals de gran activitat (TARGA) ha retardat i fins i tot evitat la progressió de la sida, aconseguint allargar la supervivència i la qualitat de vida de les persones afectades per l'HIV-1. Aquests avanços han fet modificar el concepte d'una malaltia associada a un ràpid desenllaç pel d'una malaltia de desenvolupament crònic, amb una expectativa de vida semblant a la d'altres patologies cròniques.

Així doncs, a causa dels canvis de comportament de la malaltia, amb una major estabilitat de la infecció i una millora en les expectatives de vida, molts individus seropositius es plantegen la possibilitat de tenir descendència. Les opcions que tenen les parelles serodiscordants en què l'home és HIV-1 positiu i la dona és HIV-1 negatiu per tenir fills són les següents:

- Adopció d'un nen
- Tècniques de reproducció assistida amb semen de donant seronegatiu
- Fills biològics. En aquest cas existeixen diferents alternatives però sempre amb un risc potencial de transmissió de la infecció a la dona i al nen. Entre les alternatives s'hi troben:
 1. Concepció natural a través del coit no protegit (amb un risc de transmissió horitzontal que oscil·la entre el 0,08% i el 0,2%)^{a, 3} o mitjançant el consell dirigit (realització del coit sense protecció només en el moment de l'ovulació) amb un risc menor.⁴
 2. Rentat de semen i reproducció assistida amb inseminació artificial o fecundació *in vitro* (FIV).

S'ha comprovat que el semen és un vehicle de transmissió de la infecció per l'HIV, tot i que la seva presència dins de l'espermatozoide o en les cèl·lules germinals és controvertida. La quantitat de virus present en el semen depèn de molts factors. D'una banda, no sempre és possible detectar-lo en tots els individus infectats, i de l'altra, s'han observat partícules virals lliures al semen (en la seva forma de partícules lliures RNA)⁵ o integrades a la fracció cel·lular del líquid ejaculat (forma provi-ral) en individus infectats per l'HIV i que reben tractament antiretroviral amb nivells de càrrega viral

a La probabilitat de contraure la infecció a través d'un episodi sexual no protegit depèn de diversos factors: càrrega viral de l'infectat, coexistència d'altres malalties de transmissió sexual, factors immunitaris, etc.

indetectables al plasma.⁶ Aquest fet corrobora el paper de reservori que té el tracte genital masculí per a l'HIV. Aquests individus, tot i tenir una càrrega viral plasmàtica indetectable, tenen capacitat de transmetre el virus sexualment i, per tant, això els obliga a continuar utilitzant preservatius en les seves relacions sexuals, fet que impossibilita la seva fertilitat.^{3,7}

Descripció de la tècnica de rentat de semen

El rentat de semen d'homos amb infecció per l'HIV-1 és una tècnica que es realitza en alguns centres de reproducció assistida per separar els espermatozoides mòbils de la resta del semen^b i així eliminar o reduir el risc de transmissió de la infecció a la mare i al nadó. A continuació, aquests espermatozoides s'utilitzen per a la inseminació de la dona mitjançant inseminació intrauterina (IIU) quan es troba en procés d'ovulació, o FIV.

Augusto E. Semprini va ser el precursor de la tècnica de rentat de semen i va publicar l'any 1992 els primers casos de parelles serodiscordants que van tenir fills mitjançant la seva aplicació.⁸

Els partidaris d'aquesta tècnica es recolzen en la hipòtesi que el virus no està present en els espermatozoides però sí en el plasma seminal i en les cèl·lules no espermàtiques amb receptors CD4 (limfòcits T i macròfags). Sembla ser que els espermatozoides no disposen dels receptors CD4 per la qual cosa no serien vehicle de transmissió del virus. Malgrat això, alguns autors han publicat la presència de l'HIV-1 dins de l'espermatozoide i suggereixen que altres receptors podrien estar implicats.⁹⁻¹³ Per tant, el coneixement científic d'aquest aspecte no està del tot clar i és controvertit.

La tècnica d'eliminació de l'HIV-1 consisteix a aplicar a la mostra de semen un doble procés de rentat: el gradient de densitat i el *swim-up*. Aquestes dues tècniques s'utilitzen habitualment en reproducció humana per separar i seleccionar els espermatozoides mòbils aptes per a la fecundació. La diferència amb el rentat de semen de pacients HIV-1 positius és que s'utilitzen les dues tècniques de forma conjunta.

El procediment utilitzat per al rentat seminal és el següent^{c,14,15}:

1. Obtenció de la mostra de semen per masturbació després de 3-7 dies sense ejaculació. El semen s'ha de portar al laboratori durant la primera hora postejaculació
2. Liqüefacció del semen a temperatura ambient de 10-40 minuts
3. Valoració del semen segons els criteris de l'Organització Mundial de la Salut (volum, mobilitat progressiva, concentració d'espermatozoides per ml, viscositat, presència d'aglutinació i presència de cèl·lules no espermàtiques).^{16,17}
4. Separació dels espermatozoides mòbils de la resta de semen mitjançant:
 - Aplicació del gradient de densitat
 - Realització d'un o dos rentats amb un medi de rentar espermatozoides
 - Aplicació del *swim-up* (que es podria traduir per "nedar cap amunt") en el sediment (*pellet*) obtingut
5. La mostra obtinguda d'espermatozoides es divideix en diferents parts per ser utilitzades en:
 - Una part per a la valoració de la mostra mitjançant recompte d'espermatozoides i percentatge de mobilitat en el cas que no s'hagi realitzat anteriorment
 - Una altra part, per determinar l'HIV-1 mitjançant la tècnica de reacció en cadena de la polimerasa (PCR)
 - La resta, per realitzar la reproducció assistida en el cas que la PCR sigui negativa

b El semen humà està format per plasma seminal, cèl·lules no espermàtiques (leucòcits, macròfags i cèl·lules epitelials) i espermatozoides (mòbils i immòbils).

c Les 3 primeres fases es realitzen habitualment en reproducció humana assistida.

Tot i que la quantitat utilitzada en cadascuna d'aquestes fraccions pot variar, és necessari emprar almenys la meitat dels espermatozoides obtinguts per realitzar la PCR i així evitar possibles falsos negatius (sobretot en la detecció del DNA viral). Es desconeix el nombre mínim d'espermatozoides necessari per realitzar la tècnica.

Així doncs, la tècnica de la PCR s'aplica als espermatozoides mòbils obtinguts del semen rentat per identificar la presència de RNA o DNA viral. En cas negatiu, aquests espermatozoides poden ser utilitzats en IIU o FIV.

A continuació, es descriuen amb més detall les tècniques utilitzades en el rentat de semen:^{14,15}

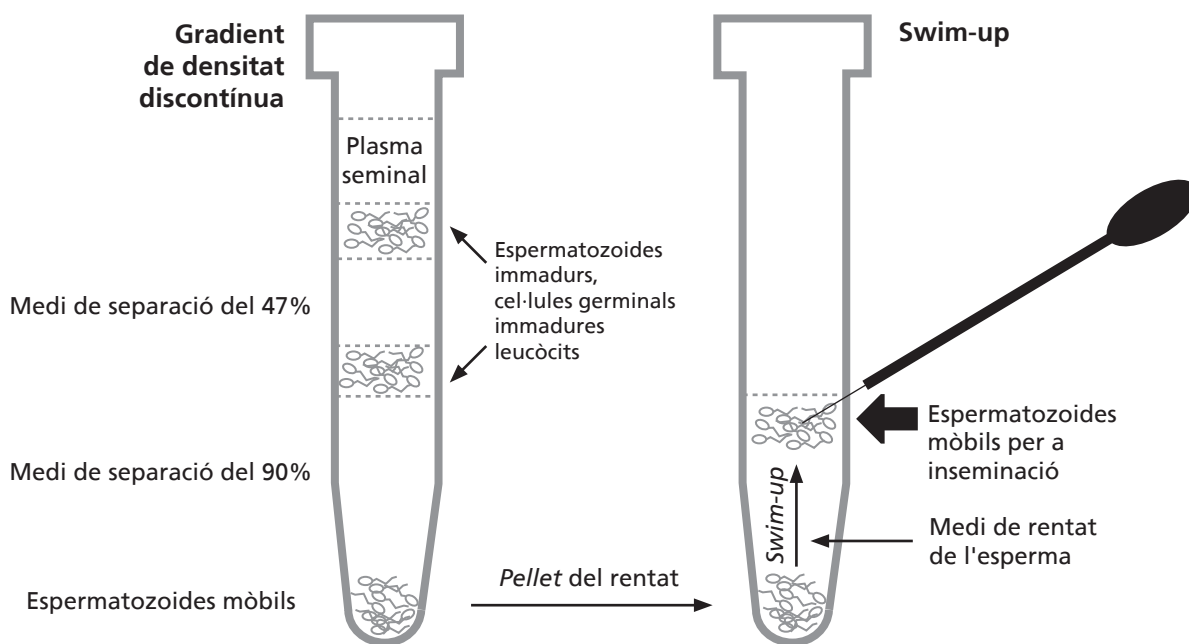
- *Centrifugació amb gradients de densitat*: la tècnica consisteix a formar diverses capes de diferents densitats. Per realitzar els gradients de densitat s'utilitza una solució isotònica (Percoll[®], PureSperm[®], SpermFilter[®], Ficoll[®]) i, en general (en el rentat estàndard), es fan tres capes de concentracions al 50%, 70%, i 90% per separar les diferents fraccions cel·lulars del semen. Es col·loca 1ml de cada concentració, de major a menor densitat, en un tub cònic de centrifugadora. A continuació, es posa la mostra de semen a la part de dalt del tub que conté la preparació de gradients i es centrifuga el tub a una velocitat i un temps que varia segons els diferents estudis, oscil·lant entre 300 o 400g durant 20 o 30 minuts. Quan es realitza la centrifugació, cada component del semen comença a baixar pel gradient fins que arriba a la zona en què la densitat de la solució és igual a la seva densitat. La velocitat a què sedimenta cada un dels components depèn fonamentalment de la grandària i de la seva forma. Els components més petits necessiten més força de centrifugació, i més temps per arribar a la capa de la mateixa densitat. Després de la centrifugació els espermatozoides mòbils es localitzen a la capa de més densitat, és a dir, en el fons del tub. Per recuperar-los, es poden anar traient les capes superiors fins arribar a la del 90% amb l'ajut de diferents pipetes o bé perforar el fons del tub per retirar el *pellet* per sota (**Figura 1**).
- *Tècnica de swim-up*: la tècnica es basa en una selecció dels espermatozoides mòbils. El *pellet* recuperat amb la centrifugació per gradient de densitat es col·loca en un tub estèril amb un medi de cultiu (per exemple, *human tubal fluid* i *human serum albumin* amb una proporció d'1:2), després es posa inclinat a 45° en la incubadora, amb una temperatura de 37°C i una atmosfera de CO₂ del 5% durant una hora. Passat aquest temps es recull el sobrenedant on es trobaran els espermatozoides mòbils que hauran nedit des del *pellet*. Del sobrenedant es recull la part superior i es deixa en el tub la part que toca amb el *pellet*. La mostra obtinguda es fracciona en dues parts iguals: una es fa servir per a l'estudi de l'HIV-1 per PCR i l'altra es congela i s'utilitza per a la IIU o FIV un cop confirmada per PCR la no evidència de l'HIV-1 (**Figura 1**).
- *Detecció de l'HIV-1 en les mostres obtingudes per rentat de semen*: la possible presència de l'HIV-1 s'estudia mitjançant proves que utilitzen la PCR^e. Es determina tant si hi ha partícules lliures RNA del virus com de la forma proviral DNA (virus integrat en el genoma de la cèl·lula infectada). Existeixen tres mètodes comercials per a la determinació de la càrrega viral: *HIV RNA PCR* (Amplicor HIV-1 Monitor, Roche Molecular Systems), *branched chain DNA* o *bDNA* (Quantiplex HIV RNA Assay, Chiron) i *Nucleic acid sequence-based amplification* o *NASBA* (Nuclisens, Organon Teknika). Encara que les tècniques disponibles inicialment (primera generació) detectaven només a partir de 10.000 còpies/ml, les tècniques més utilitzades en l'actualitat (segona generació) tenen un límit inferior de detecció de 200 a 400 còpies/ml. Actualment, es troben disponibles les tècniques de tercera generació, que aconsegueixen detectar entre 20 i 50 còpies/ml. Aquesta major sensibilitat es deu a l'augment del volum de la mostra i al fet que es centrifuga a major velocitat i durant més temps. Entre aquestes tècniques de ter-

d La solució Percoll[®] ha estat molt utilitzada en la reproducció humana assistida però a l'any 1996 va ser retirada del mercat americà per problemes de seguretat (alts nivells d'endotoxines)⁵³

e La PCR consisteix a amplificar enzimàticament seqüències específiques del material genètic. La PCR permet la quantificació del DNA i de l'RNA de l'HIV de la mostra (càrrega proviral i viral).

cera generació s'inclouen: Roche Ultrasensitive HIV RNA Amplicor HIV-1 Monitor versió 3.0; Chiron bDNA Quantiplex versió 3.0 i NASBA o Nuclisens versió 2.0 (Taula 1). És important destacar que no existeix una equivalència directa entre els resultats obtinguts mitjançant els diferents mètodes comercials, i que cada mètode de detecció i, especialment, cada generació de tècniques de detecció de la càrrega viral té un particular límit dinàmic de detecció, fora del qual els valors perden la seva fiabilitat. Així mateix, també és important conèixer que les actuals tècniques poden presentar problemes en la quantificació de la càrrega viral en aquells pacients infectats per subtipus de l'HIV-1 diferents al B. ¹

Figura 1. Processament del semen mitjançant rentat seminal



Taula 1. Característiques principals dels mètodes comercials per a la determinació de la càrrega viral*

Característiques	Mètodes de determinació		
	RT-PCR	NASBA	bDNA
Anticoagulant	ACD/EDTA	ACD/EDTA/heparina	EDTA
Complexitat	Mitjana	Alta	Mitjana
2a Generació			
Límit dinàmic	400-750.000 còpies/ml	400-10 m còpies/ml	500-1 milió còpies/ml
Comparació de resultats	Dues vegades més gran que amb bDNA	10-30% més gran que amb RT-PCR	50% inferiors als de RT-PCR
Volum mostra	0,5 ml	1-2 ml	0,5 ml
3a Generació			
Límit dinàmic	50-50.000 còpies/ml	40-10 m còpies/ml	50-500.000 còpies/ml
Comparació de resultats	1,6 vegades inferior a bDNA	No està ben definit	1,6 vegades superior a RT-PCR
Volum mostra	0,5 ml	2 ml	1 ml

* Fonamentalment en plasma

Font: Colom J, Giménez A, directores. Guia clínica de l'HIV 2003 [monografia a Internet]. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2003. [consultat el 24/2/04]. Disponible a: <http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat>

Cal destacar que els kits comercials utilitzats per a la determinació de la càrrega viral només van ser avaluats per ser emprats amb plasma o sèrum, però no amb semen. Els laboratoris van haver de posar a punt la tècnica de detecció del virus HIV en les mostres obtingudes amb el rentat seminal. Al principi de l'any 2004, Roche Diagnostics, la companyia proveïdora de l'únic kit de detecció

de DNA-HIV-1 disponible per a sang perifèrica, va interrompre la seva comercialització i distribució a Europa. Des d'aleshores, es té coneixement que s'han desenvolupat diferents tècniques *in home* i protocols per determinar el DNA províric en alguns laboratoris d'anàlisi en el nostre país (per exemple, a l'Hospital Clínic i al Laboratori d'Anàlisi Dr. Echevarne de Barcelona).

Epidemiologia de la infecció per l'HIV a Catalunya

Segons les estimacions fetes pel Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la Sida de Catalunya (CEESCAT), el nombre de persones vives infectades per l'HIV a Catalunya l'any 2001 seria d'un 29.474 (IC 95%: 22.688- 36.751), és a dir, el 0,58 % del total de la població catalana o 7 de cada 1.000 persones entre els 15 i els 64 anys d'edat. Considerant un 3,8% d'homes bisexuals del total de casos declarats en el registre d'HIV a Catalunya, es podria estimar una prevalença de 1.115 homes bisexuals infectats per l'HIV-1. Així doncs, s'estima al voltant d'uns 9.843 a 10.958 homes en edat fèrtil infectats per l'HIV que podrien sol·licitar la tècnica de rentat seminal per tenir fills biològics; en el mateix any s'estimen també 4.253 dones en edat fèrtil (Taula 2).¹⁸

Taula 2. Estimació del nombre d'infeccions per l'HIV prevalents a Catalunya, 2001

Població	Població estimada	Prevalença estimada	Persones infectades	(IC 95%)
Dones (15-49 anys)	1.569.313	0,21	3.289	(2.511-4.065)
Dones (50-64 anys)	545.969	0,01	44	(24-64)
Homes heterossexuals (15-49 anys)	1.537.958	0,30	4.674	(3.568-5.776)
Homes heterossexuals (50-64 anys)	501.750	0,03	148	(31-828)
Homes homo-bisexuals (15-64 anys)	84.988	17,90	15.213	(11.558-18.782)
Dones UDVP (15-49 anys)	2.523	38,20	964	(709-1.239)
Homes UDVP (15-49 anys)	12.613	39,81	5.021	(4.188-5.852)
Nens 0-14 anys	863.050	0,02	121	(99-145)
Total	5.118.164	0,58	29.474	(22.688-36.751)

UDVP: usuaris de drogues per via parenteral

Font: CEESCAT. Sistema integrat de vigilància epidemiològica de l'HIV/SIDA a Catalunya (SIVES). Informe anual 2003. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2003. Document Tècnic CEESCAT, 16.

Difusió de la tècnica

El rentat de semen d'homes HIV-1 positius per al seu ús en tècniques de reproducció humana assistida (RHA) es va començar a aplicar a Espanya l'any 1994. Segons el resultat d'una enquesta realitzada al final de l'any 2001,¹⁴ 18 centres de RHA oferien aquesta tècnica a Espanya. Tots els centres excepte 1 eren privats. Del total de centres, 6 realitzaven tot el procés, rentat seminal i tècnica de RHA, 1 centre realitzava només el rentat; i la resta ho tenien concertat amb alguns dels centres anteriors. Cal destacar que 11 centres més van informar que tenien previst realitzar el rentat seminal en els següents mesos. Segons el mateix document, a Catalunya 5 centres oferien el rentat seminal (3 centres el realitzaven i 2 centres el concertaven)^f.

En tots els centres d'Espanya es realitza el mateix procediment de rentat (segons el descrit per Semprini i adoptat per altres grups de RHA que estan treballant amb aquesta tècnica), és a dir, gradient de densitat seguit de *swim-up*, juntament amb la PCR per a la detecció de l'HIV-1 en les mostres de semen rentades abans de la fecundació.¹⁴

^f A novembre de 2001, l'Institut Universitari Dexeus, el Centre de Reproducció Assistida CEFER i la Clínica Eugén realitzaven el rentat seminal. El Centre d'Infertilitat i Reproducció Humana de Lleida i la consulta andrològica del Dr. Mario Brassesco oferien la tècnica però la derivaven al Centre de Reproducció Assistida CEFER.¹⁴ Actualment, l'Hospital Clínic de Barcelona també realitza rentat seminal.

D'altra banda, sembla que al final de l'any 2001, 494 parelles van ser tractades a Espanya amb aquesta tècnica. Es van realitzar 942 cicles d'IIU i FIV i es van aconseguir 238 embarassos i 213 naixements. No es va informar de cap seroconversió, ni en la dona ni en els nadons.¹⁴

A Catalunya, es té coneixement que, al final de l'any 2001, s'havien realitzat en un centre privat de RHA 457 cicles d'IIU i 70 de FIV-ICSI (injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides) amb 62 nens de la IIU i 24 de la FIV-ICSI, sense cap cas de seroconversió maternal ni fetal.¹⁹

A continuació, es descriu de quina manera s'està realitzant el rentat seminal en els països del nostre entorn dels quals es disposa d'informació:¹⁴

- Itàlia: aquesta tècnica es va començar a aplicar per primera vegada en aquest país l'any 1992 amb Semprini, a Milà.
- França: s'ofereix en centres aprovats pel Ministeri amb uns determinats criteris mèdics. Es realitza mitjançant protocols d'estudi clínic i amb finançament públic. Es coneixen els centres de París, Estrasbourg, Toulouse i Marsella. Cal esmentar que el Decret, de 10 de maig de 2001, sobre tractaments de RHA de pacients amb risc viral (*Journal Officiel de la République Française, May 15, 2001*) permet oferir les tècniques de RHA a parelles serodiscordants en les quals la dona és HIV-1 positiva i/o coinfectada amb hepatitis C o hepatitis B.²⁰
- Alemanya: des de l'any 1997 es realitza a 3 centres. L'any 2001 diferents societats científiques d'aquest país varen realitzar una sèrie de recomanacions per a les parelles serodiscordants a l'HIV-1 que desitjaven tenir fills.²¹
- Bèlgica: es coneixen 2 centres que realitzen rentat seminal (un públic i l'altre privat). El cost de la tècnica és assumit per l'hospital o pel pacient.
- Regne Unit: des de l'any 1999 existeix un programa de rentat seminal a parelles serodiscordants.
- Suècia: el rentat seminal es troba centralitzat a l'Hospital Universitari Huddinge d'Estocolm. D'altra banda, el Consell Nacional de Salut Suec va fer una recomanació contrària a l'ús del rentat de semen en homes HIV positius.
- Suïssa: tenen un programa semblant a l'alemany que funciona des de l'any 1999.
- EUA: l'any 1990 els CDC no recomanaven la utilització de rentat de semen per eliminar la transmissió de l'HIV (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001604.htm>). Recentment, l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) ha recomanat el seu ús en homes HIV positius que desitgen tenir fills biològics.²²

Impacte econòmic

El cost del rentat de semen és, aproximadament, d'uns 240 €¹⁴ i el de la prova de detecció del virus (la PCR) d'uns 216 a 324 €⁹ (PVP), és a dir, en total uns 456 a 564 €.

A més, caldria afegir el cost de la prestació farmacològica, especialment, preparats hormonals necessaris per a aquests tractaments i el cost del tractament de RHA que és variable segons la tècnica utilitzada (tractament d'hiperestimulació ovàrica controlada, inseminació artificial o FIV-ICSI). Així, segons consta a l'Ordre SLT/339/2004, de 20 de setembre (Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya, número 4230, 1 d'octubre de 2004), per la qual s'estableixen els preus unitaris de determinats procediments o serveis sanitaris en l'àmbit del Servei Català de la Salut per a l'any 2004, el preu de la FIV seria de 3.896,97 € i el de la inseminació artificial de 708,57 €. No sembla que hi hagi tarifa per a l'ICSI.

g Segons informació facilitada pel Laboratori d'Anàlisi Dr. Echevarne, la detecció dels loci GAG i ENV costaria 216 € i la detecció dels loci GAG, ENV i POL, uns 324 € a setembre de 2004.

Legislació

Segons el document aprovat el 31 de maig de 2002 per la Comissió Assessora sobre tècniques de RHA a Catalunya³ pel que fa als aspectes legals de les tècniques de RHA i l'HIV, caldria distingir-hi dues situacions diferents:

1. *Que es tracti de tècniques de reproducció assistida amb gàmetes i preembrions de donants. En aquest cas, el RD 412/1996 sembla prohibir la utilització de material genètic que resulti positiu en els tests de cribratge de l'HIV. El seu art. 4.2 diu que "en el caso de que alguna de las pruebas resulte ser positiva, a efectos de exclusión, se informará de esta circunstancia al Registro Nacional al objeto de velar por la correcta información y garantías sanitarias". Es tracta d'una de tantes normes tendents a evitar la transmissió de malalties que, en aquest cas, afecta els donants, de manera que les persones que resultin seropositives en els tests establerts no poden ser donants de gàmetes o preembrions.*
2. *Que es tracti d'una tècnica de reproducció assistida en la qual s'utilitzi el material genètic d'una parella en què un dels membres és seropositiu. En aquest cas, no és aplicable la situació de l'apartat anterior per les raons següents:*
 - a) *Perquè les finalitats de la prohibició de la donació no es produeixen i seria tant com impedir la reproducció en parelles afectades d'altres tipus de malaltia, la qual cosa ens portaria a una eugenèsia que, ara per ara, no està permesa en l'ordenament jurídic.*
 - b) *Perquè si tècnicament és possible el que s'anomena "rentat seminal", la qual cosa facilita de forma segura la no transmissió de l'HIV, cal tenir en compte que l'art. 1.3. de la Llei 35/1988 preveu la utilització de les tècniques de reproducció assistida: "tambièn en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario, cuando sea posible recurrir a ellas con suficientes garantías diagnósticas y terapéuticas, y estén estrictamente indicadas". I com que la infecció per l'HIV no és una malaltia del tipus descrit en l'esmentat article 1.3., s'hi pot equiparar als efectes de l'aplicació de la llei, perquè es pot transmetre per aquesta via.*
 - c) *Perquè la mateixa Llei 35/1988 permet les intervencions sobre preembrions, sempre que tinguin com a finalitat la detecció de malalties hereditàries, per tal de tractar-les, si això és possible i sempre que aquestes intervencions tinguin com a objectiu "el bienestar del nasciturus y el favorecimiento de su desarrollo". Aquestes intervencions estan autoritzades en preembrions (art.12) i en embrions i fetus (art. 13), la qual cosa ha de portar a la conclusió que el tractament del rentat seminal pot ser perfectament utilitzat en aquest tipus de situacions.*

Així doncs, segons aquest document de consens, en el cas d'una parella afectada per l'HIV, es podrien utilitzar les tècniques de RHA per evitar la transmissió del virus a través d'una relació sexual sense protecció amb finalitat reproductiva, sempre que es compleixin els requisits establerts a la Llei 35/1988, ja que l'article 1.3. així ho preveu. En canvi, no seria possible autoritzar donacions de gàmetes de persones afectades per l'HIV, per les prohibicions derivades de l'RD 412/1996.³

OBJECTIU

L'objectiu d'aquest informe és analitzar l'evidència científica disponible en relació amb l'eficàcia, l'efectivitat i la seguretat del rentat de semen en homes HIV-1 positius per al seu ús en tècniques de RHA.

No és objectiu d'aquest informe analitzar les diferents opcions de reproducció assistida d'individus seropositius a l'HIV-1, tot i que es consideren en part en la discussió en examinar les implicacions ètiques i socials.

Aquest document s'ha elaborat a petició del Programa per a la Prevenció i l'Assistència de la Sida del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (anteriorment dins de la Direcció General de Drogodependències i Sida).

Disseny

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de la literatura nacional i internacional en relació amb l'eficàcia, l'efectivitat i la seguretat del rentat de semen en homes HIV-1 positius per al seu ús en tècniques de RHA.

Identificació dels estudis

S'han consultat, des del seus inicis respectius fins a febrer de 2004, les bases de dades bibliogràfiques següents:

- MEDLINE
- Science Citation Index
- EMBASE
- Biosis
- Pascal ISI Proceedings
- NLM Gateway
- The Cochrane Library Plus (incloent The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, the Cochrane Controlled Register of Trials i The Health Technology Assessment Database)
- Índice Médico Español (IME)
- Índice Bibliográfico Español (IBECS)
- TESEO (tesis doctorals espanyoles)

Els termes en llenguatge lliure, paraules clau i descriptors *MeSH* utilitzats durant la cerca foren els següents en anglès i castellà (en les bases de dades espanyoles): *Wash, Clean, Semen, Sperm, Reproduction, Reproductive, Discordant, Serodiscordant, HIV, AIDS, Esperma, Inseminació, Seminal, ICSI, Intracytoplasmic, Percoll, PureSperm, SpermFilter, Swim-up*.

L'estratègia utilitzada i adaptada a cada base de dades fou: (hiv OR aids OR discordant* OR serodiscordant*) AND (semen OR sperm OR seminal OR inseminat*) AND (wash* OR clean* OR Percoll OR PureSperm OR SpermFilter OR ICSI OR introcytoplasm* OR gradient OR reproduct* OR swim-up).

Un cop realitzada la cerca, per la lectura del títol i/o del resum estructurat, s'han seleccionat els articles que s'han considerat rellevants i s'han avaluat a text complet. També s'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats per identificar aquells treballs que no haguessin estat inclosos en l'estratègia de cerca anterior.

Finalment, s'ha sol·licitat informació a la xarxa internacional d'agències d'avaluació de tecnologies mèdiques, INAHTA (<http://www.inahta.org>), i s'han consultat diversos motors de cerca a Internet, literatura grisa i diferents fonts d'informació útils per contextualitzar la situació actual de la tècnica de rentat de semen a Catalunya (dades epidemiològiques de la malaltia, utilització actual de la tècnica, aspectes ètics i legals, fonamentalment).

Criteris de selecció dels estudis

S'han inclòs els treballs que complien els criteris següents:

- estudis realitzats en humans que analitzin l'eficàcia, l'efectivitat o la seguretat del rentat de semen d'homes HIV-1 positius per eliminar el virus de la fracció dels espermatozoides mòbils.

- estudis que avaluïn la transmissió horitzontal i vertical de l'HIV-1 amb l'aplicació de tècniques de RHA que utilitzen espermatozoides mòbils obtinguts del rentat de semen.
- estudis de disseny experimental o observacional (assaig comparatiu aleatoritzat -ACA- o dissenys alternatius no comparatius i/o no aleatoritzats com sèries clíniques de casos, etc.) i revisions sistemàtiques.
- treballs originals publicats en revistes amb procés de revisió per experts (*peer-review*).
- publicacions en anglès, francès, italià, castellà o català.

Els criteris d'exclusió han estat:

- estudis sobre la descripció de la tècnica.
- estudis de menys de 5 casos.

Encavalcament d'estudis: quan dos o més documents han inclòs la mateixa o quasi la mateixa població d'estudi, només s'han descrit una vegada utilitzant les dades i resultats disponibles més complets.

Extracció de dades

S'han extret de forma protocolitzada les dades següents:

- dades identificatives de l'estudi (referència) i país.
- disseny de l'estudi.
- grandària de la mostra.
- selecció i reclutament dels participants.
- característiques dels participants (edat, sexe).
- criteris d'inclusió i exclusió especificats.
- grups de comparació (si és el cas).
- característiques de la intervenció avaluada i la de comparació (si és el cas).
- temps de seguiment total i moments d'avaluació o mesura dels resultats.
- pèrdues de seguiment.
- resultats d'eficàcia, efectivitat i seguretat (detecció de RNA-HIV-1 i de DNA-HIV-1 a la fracció d'espermatozoides mòbils i efectes adversos originats per l'aplicació de la tècnica).
- resultats de la transmissió del virus i de les tècniques de RHA (dones fecundades amb espermatozoides mòbils derivats del rentat de semen que no s'han infectat pel virus i nadons sense transmissió de la infecció).

Avaluació de la qualitat de l'evidència científica

La valoració de la qualitat metodològica de cadascun dels estudis seleccionats s'ha dut a terme aplicant els criteris proposats per l'*Evidence Based Medicine Working Group* sobre un article de tractament o prevenció ²³ (vegeu l'**Annex 1**).

Un únic avaluador va valorar la qualitat dels estudis segons els criteris anteriors.

Síntesi de les dades

Les dades obtingudes s'han sintetitzat i presentat mitjançant taules d'evidència que recullen les característiques i resultats dels diferents estudis, així com la seva qualitat metodològica.

Classificació de l'evidència científica

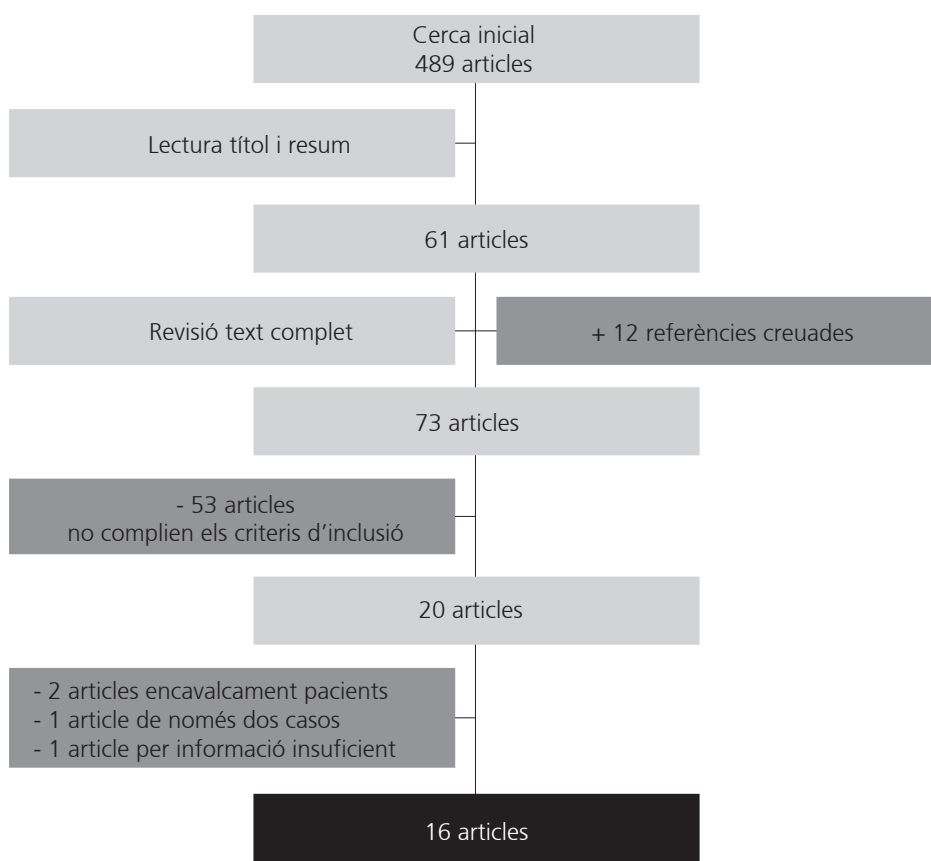
S'ha aplicat la classificació de l'escala d'avaluació de l'evidència científica de l'AATRM en el moment d'elaborar les conclusions d'aquesta revisió. Aquesta escala classifica els estudis en funció dels seu disseny i les condicions de rigor científic i, per tant, segons el grau d'evidència causal que aporten i la possibilitat d'aparició de biaixos o errors sistemàtics que afectin la validesa de l'estudi (vegeu l'Annex 2).

Selecció dels estudis

En la cerca bibliogràfica realitzada es varen obtenir 489 articles. De la lectura del títol i del resum es varen seleccionar 61 publicacions per ser avaluades a text complet. De les referències dels texts revisats i de la literatura grisa es varen obtenir 12 publicacions més que també es van revisar a text complet. Finalment, del total de les 73 publicacions revisades, es van descartar 53 per no complir els criteris d'inclusió, i van quedar, per tant, 20 articles originals.^{5,8,15,20,22,24-38} D'entre els 20 articles originals es van eliminar 2 per encavalcament dels pacients,^{25,26} 1 per incloure només dos casos²⁹ i 1 per donar informació insuficient.³⁸ Finalment, van quedar 16 articles (**Figura 2**).

En relació amb l'origen de l'estudi, quatre varen ser realitzats a Espanya, quatre a França, quatre a Gran Bretanya, dos als EUA, un a Itàlia i un al Japó.

Figura 2. Resultat de la cerca sistemàtica de la literatura



També es va identificar una revisió sistemàtica realitzada al País Basc l'any 2001.¹⁴ Es va comprovar que els seus estudis haguessin quedat inclosos a l'estratègia de la cerca realitzada i es va utilitzar la seva informació per contextualitzar la tècnica de rentat de semen (utilització d'aquesta tècnica, aspectes ètics i legals, fonamentalment).

Qualitat de l'evidència científica disponible

S'han identificat 16 articles originals, la majoria (11/16) són sèries clíniques sense grup control concomitant. Aquest tipus de disseny es correspon amb el nivell VIII de l'escala de classificació de l'evidència científica de l'AATRM, el qual es caracteritza per tenir una baixa qualitat de l'evidència

científica per establir relacions causals. La resta (5/16) són estudis que comparen la càrrega viral de les mostres de semen o de sang perifèrica amb els resultats obtinguts en la fracció d'espermatozoides mòbils després del rentat seminal, semblant a un disseny abans-després en què cada individu actua com el seu propi control.^{5,28,30,31,33} Aquest tipus de disseny es correspon amb el nivell V de l'escala anterior, amb una qualitat regular de l'evidència científica. Cal esmentar també que tres de les sèries clíniques (3/11) comparen diferents tècniques en el mateix grup de pacients (dos estudis comparen variants de gradient de densitat^{22,35} i un compara dos variants de la PCR²⁷). No s'ha identificat cap ACA en la cerca realitzada. A l'**Annex 3** es mostra un resum de la valoració de la qualitat metodològica dels estudis identificats.

Eficàcia, efectivitat i seguretat del rentat de semen

Els estudis identificats a la cerca bibliogràfica s'han classificat en dos grups en funció del tipus de resultat avaluat:

- Estudis que analitzen l'efectivitat i seguretat del rentat seminal per reduir o eliminar l'HIV-1 de la fracció d'espermatozoides mòbils.
- Estudis que analitzen l'efectivitat del rentat seminal en parelles serodiscordants a l'HIV-1 per evitar la transmissió horitzontal a la parella i vertical al fill (resultats clínics)

ESTUDIS QUE ANALITZEN L'EFECTIVITAT I LA SEGURETAT DEL RENTAT SEMINAL PER REDUIR O ELIMINAR L'HIV-1 DE LA FRACCIÓ D'ESPERMATOZOIDES MÒBILS

S'han identificat 13 estudis que valoren aquest aspecte: 9 estudis^{5,22,27,28,30,31,33,35,37} ho analitzen específicament i 4 estudis^{15,20,34,36} indiquen també resultats de la transmissió del virus a la parella i al fill. Quasi tots els estudis s'han realitzat com a fase prèvia a la implantació de programes de RHA amb rentat seminal per a parelles HIV-1 serodiscordants.

En general, els estudis (9/13) presenten una grandària de la mostra reduïda (de 6 a 51 mostres), han utilitzat diferents tècniques de rentat seminal (amb diferents gradients de densitat, diferents medis per centrifugar i en alguns estudis no s'inclou el *Swim-up*) i diferents tècniques de detecció de RNA-HIV-1 i de DNA-HIV-1 proviral. Els límits mínims de detecció d'aquestes proves són variables, per tant, tenen diferent sensibilitat i especificitat. A l'**Annex 4** es presenta una descripció resumida de les característiques dels estudis.

Alguns dels estudis comparen els nivells d'HIV-1 en sang i en semen abans del rentat seminal, i mostren resultats contradictoris quant a la seva correlació.^{30,31,33} També es compara la càrrega viral del semen abans i després del rentat, observant-se major detecció de RNA-HIV-1 a la fracció d'espermatozoides quan la càrrega viral al semen era més alta.²⁸ D'altra banda, en un altre estudi, la càrrega de RNA-HIV en semen igual o superior a la plasmàtica, la detecció positiva de DNA-HIV en cèl·lules no espermàtiques i la baixa quantitat de CD4 es van associar amb un increment de l'RNA-HIV en la fracció d'espermatozoides després del gradient de densitat.⁵

A la **Taula 3** es presenta un resum dels resultats disponibles de detecció de l'HIV-1 en la fracció d'espermatozoides mòbils després del rentat seminal (inclosos també els estudis que analitzen la transmissió vertical i horitzontal de l'HIV-1 i aporten dades del rentat de semen). S'observa una gran variabilitat, oscil·lant els resultats entre un 0 i un 20% de resultats positius. Tot i que en 6 dels 13 estudis no es va detectar el virus, cal recordar que es van emprar diferents tècniques de separació i detecció del virus.

ESTUDIS QUE ANALITZEN L'EFECTIVITAT DEL RENTAT SEMINAL EN PARELLES SERODISCORDANTS A L'HIV-1 PER EVITAR LA TRANSMISSIÓ HORITZONTAL A LA PARELLA I VERTICAL AL FILL

S'han identificat 7 estudis^{8,15,20,24,32,34,36} que analitzen la transmissió horitzontal i vertical a la parella i al fill, respectivament. Com ja s'ha comentat a l'apartat anterior, 4 estudis també van aportar

dades sobre l'efectivitat de la tècnica per reduir/eliminar el virus als espermatozoides. Pràcticament, tots els autors apliquen la tècnica amb petites variacions, seguint el model proposat per Semprini et al.,⁸ el que va presentar l'any 1992 en els primers 29 casos de parelles serodiscordants a les quals s'havia realitzat RHA després del rentat seminal. Les principals variacions observades entre els estudis són els diferents percentatges de gradients de densitat, el temps i la força de centrifugació i la utilització de la PCR com a prova de detecció de l'HIV.

Dels 7 estudis identificats, només 4 indiquen resultats de la tècnica de detecció del virus, oscil·lant entre un 0 i un 7,7% la presència de l'HIV-1 als espermatozoides mòbils després del rentat de semen (vegeu la **Taula 3**).

Taula 3. Detecció de l'HIV en les mostres obtingudes per rentat de semen

Referència	Població	Tècnica de separació	Tècnica de detecció	% positius ^e (límit detecció)
RNA HIV-1				
Politch JA et al., 2004 ²²	9	Gradient de doble tub de doble densitat (Isolate i Percoll)	RT-PCR NucliSens assay Cultiu quantitatiu de l'HIV-1	0,002 ± 0 (>80 còpies/200 µl d'esperma)
Hanabusa H et al., 2000 ³⁰	12	Gradient de quadruple densitat (Percoll) + Swim-Up	Nested PCR	0 (>50 còpies/ml)
Chrystie IL et al., 1998 ³⁵	20	Gradient de doble densitat (Percoll, Ficoll) + Swim-Up	Nasba	20 (>400 còpies/ml)
RNA i DNA HIV-1				
Ohl J et al., 2003 ²⁰	47	Gradient de doble densitat (PureSperm 100) + Swim-Up	PCR (Amplicor Monitor 1,5 kit) Nuclisens Nasba	0 (>50 còpies/10 ⁶ cèl·lules)
Meseguer M et al., 2002 ²⁷	41	Gradient de triple densitat (PureSperm) + Swim-Up	Nested PCR	RNA: 12,2; DNA: 4,9 (>50 còpies/ml)
Leruez-Ville M et al., 2002 ²⁸	125	Gradient de doble densitat (PureSperm, Percoll)	NucliSens assay PCR (Amplicor Monitor 1,5 kit)	RNA: 6,4; DNA: 1,6 (>5 còpies /10 ⁶ espermatozoides)
Marina F, 2001 (tesi doctoral) ¹⁵	610	Gradient de triple densitat (PureSperm) + Swim-Up	PCR (Amplicor Monitor 1,5 kit)	RNA: 1,3; DNA: 2,5 (>200 còpies RNA-HIV/ml de mostra)
Pasquier C et al., 2000 ³¹	51	Gradient de triple densitat (PureSperm) + Swim-Up	PCR (Amplicor Monitor 1,5 kit)	0 (>20 HIV-1 còpies genoma/10 ⁶ cèl·lules)
Kim LU et al., 1999 ³³	11	Gradient de doble densitat (Medicol) + Swim-Up	NucliSens assay Nested PCR	0 (>20-80 còpies/ml)
Veiga A et al., 1999 ³⁴	209	Gradient de triple densitat (Puresperm) + Swim-Up	PCR (Amplicor)	7,7 (>200 còpies/ml)
Marina S et al., 1998 ³⁶	107	Gradient de triple densitat (Percoll) + Swim-Up	PCR (Amplicor)	5,6 (>200 còpies/ml)
Duloust E et al., 1998 ⁵	31	Gradient de doble densitat (Percoll)	Nasba	RNA: 17 ^a ; DNA: 4 ^b
Lasheeb AS et al., 1997 ³⁷	6	Gradient de doble densitat (Percoll) + Swim-Up	Nasba Nested PCR	RNA: 0 ^c DNA: 0 ^d

RT-PCR: *reverse transcription-polymerase chain reaction*; a: límit de detecció: >20 HIV-RNA còpies/10⁶ cèl·lules; b: >25 HIV-DNA còpies/10⁶ cèl·lules; c: >50 HIV-RNA còpies per reacció; d: >1 HIV-DNA còpia; e: fracció d'espermatozoides mòbils

A la **Taula 4**, es presenta un resum dels resultats de l'efectivitat de la tècnica per evitar la transmissió del virus (horitzontal i vertical) així com els resultats de RHA en els estudis identificats. S'observa que un total de 567 parelles serodiscordants van realitzar 1.037 cicles d'RHA (77% IIU i la resta FIV-ICSI), van tenir 298 embarassos (26,2% amb IIU i 37,2% amb FIV-ICSI dels cicles realitzats) i van néixer 224 nens (19,2% amb IIU i 29,7% amb FIV-ICSI dels cicles realitzats). La majoria dels estudis seleccionats no informen sobre el resultat de tots els embarassos realitzats, tot i que

algun d'aquests fan referència al fet que en el moment de la publicació encara segueix la gestació d'alguna pacient. Malgrat això, tots els autors indiquen que no s'ha detectat cap seroconversió a l'HIV-1 ni en dones ni en nadons.

Taula 4. Resultats de RHA i efectivitat del rentat de semen en parelles HIV-1 serodiscordants

Estudi	Pacients	Cicles	Embarassos	Avortaments	Naixements
IIU					
Marina F, 2001 ^{a 15}	229	444	117	10	86
Gilling-Smith C, 2000 ³²	19	40	12	3	1 ^d
Veiga A et al., 1999 ³⁴	64	155	32	3	19
Marina S et al., 1998 ³⁶	63	100	31	3	37
Semprini AE et al., 1992 ⁸	29	59	17	4	10
Subtotal	404	798	209	23	153
FIV-ICSI					
Ohl J et al., 2003 ^{b 20}	47	49	20	-	14
Peña JE et al., 2003 ^{c 24}	61	113	35	9	39
Marina F, 2001 ^{a 15}	44	61	30	7	11
Veiga A et al., 1999 ³⁴	11	16	4	0	4
Subtotal	163	239	89	16	71
Total	567	1.037	298	39	224

^a: tesi doctoral; ^b: només es presenten els resultats de RHA d'homes seropositius. Es va realitzar FIV o ICSI però l'estudi no dona els resultats per separat. També es van fer 5 IIU sense cap embaràs resultant; ^c: en aquest estudi s'inclouen també els pacients de l'estudi de Sauer MV, 2002²⁵; ^d: 4 embarassos estaven en curs; IIU: inseminació intrauterina; FIV: fertilització *in vitro*

L'elevada prevalença de pacients HIV seropositius en edat fèrtil juntament amb l'increment de les expectatives de supervivència i de qualitat de vida generades per la introducció del TARGA l'any 1996, han fet que cada vegada més parelles, en què només un dels seus membres és seropositiu, es plantegin el fet de tenir fills.

En aquesta discussió s'analitzaran, d'una banda, els aspectes d'efectivitat i seguretat de la tècnica sobre la base de l'evidència científica disponible i, de l'altra, es plantejaran diferents aspectes ètics i socials, per tenir en compte en el cas de considerar aquesta tècnica com una prestació del sistema sanitari públic.

Efectivitat i seguretat de la tècnica de rentat de semen

El rentat de semen d'homes seropositius a l'HIV-1 és una tècnica que intenta minimitzar el risc de transmissió del virus amb el doble rentat dels espermatozoides (gradient de densitat i *swim-up*).

Els estudis identificats en la revisió mostren una gran variabilitat tant pel que fa al mètode de rentat seminal emprat com a la prova de detecció de l'HIV als espermatozoides rentats. S'observen mostres positives a l'HIV-1 després del rentat fins a un 20%³⁵ i en el nostre context entre 1,3-7,7%.^{15,34,36} Aquests resultats positius podrien ser deguts al fet que es contamina la mostra quan es manipula, o bé que el mètode de detecció per PCR doni falsos positius o que l'HIV-1 infecti els espermatozoides.

D'altra banda, els estudis no informen de cap contagi horitzontal a la parella ni vertical (mare a fill) a l'HIV. Per tant, es podria pensar que és una tècnica efectiva i segura. No obstant això, cal considerar la qualitat metodològica dels estudis identificats que tenen, en general, un baix nivell de l'evidència científica per establir relacions causals (sèries clíniques). Atès que el disseny comparatiu i aleatoritzat no es podria dur a terme per raons ètiques, el disseny abans-després, en el qual s'avalua la resposta d'un grup de pacients abans i després del rentat seminal i cada individu actua com el seu propi control (es determina la presència de l'HIV-1 en el semen abans i després de realitzar el procés de rentat), seria el disseny més adequat per analitzar aquesta tecnologia. El major inconvenient d'aquest disseny és que no té grup control concomitant (hi ha control del factor d'estudi però no grup control) i no es pot assegurar que els canvis observats en la variable resposta siguin deguts a la intervenció d'estudi, ja que poden ser deguts a altres intervencions o a factors lligats a la tècnica.

En aquesta revisió, cinc dels estudis realitzen una comparació de la càrrega viral en sang i en semen amb la fracció d'espermatozoides obtinguda amb el rentat seminal, de forma semblant a un estudi abans-després. No obstant això, en la valoració "abans" s'analitza de forma global el semen mentre que en la valoració "després" només es té en compte la fracció d'espermatozoides mòbils.

No sembla que existeixi una correlació entre els nivells d'HIV-1 en sang i en semen.³⁹ En tres dels estudis identificats s'observen resultats contradictoris.^{30,31,33} S'han observat casos d'homes infectats per l'HIV-1 tractats amb TARGA que presenten una càrrega viral plasmàtica indetectable i que podrien tenir partícules virals en el seu ejaculat, essent possibles transmissors de la malaltia per via sexual. En aquests casos cal informar al pacient del risc de les relacions sexuals no protegides.⁴⁰

D'altra banda, en un dels estudis identificats s'ha trobat que la càrrega de RNA-HIV en semen igual o superior a la plasmàtica, la detecció positiva de DNA-HIV en cèl·lules no espermàtiques i la baixa quantitat de CD4 es van associar amb un increment de l'RNA-HIV en la fracció d'espermatozoides.⁵

Segons informa un dels estudis publicats recentment, s'estima que a Europa s'han realitzat ja més de 3.000 tècniques de RHA (la majoria IUU) utilitzant rentat seminal²² i segons una altra revisió no sistemàtica d'Englert Y et al.,³⁹ de l'any 2004, s'estimen uns 4.000 cicles de RHA a tot el món sense cap cas publicat de transmissió de la infecció a la parella i/o al nadó. No obstant això, els mateixos autors tenen coneixement de dos casos de contaminació: un als EUA (publicat pel CDC l'any 1990) i un segon cas (no publicat) al Japó. En ambdós processos no queda massa clara la causa de la transmissió.³⁹ Els mateixos autors de la revisió han fet un càlcul del NNT (*number need to treat*), i han estimat uns 30.000 casos d'inseminacions amb semen rentat sense cap cas de seroconversió a la parella.³⁹

A banda de tot això, queden per resoldre algunes incerteses relacionades amb la tècnica que caldria remarcar:

1. No està totalment establert si l'HIV-1 infecta els espermatozoides

Malgrat que els partidaris del rentat de semen de pacients HIV-1 positius es recolzen en la hipòtesi que el virus no es troba en els espermatozoides però sí en el plasma seminal i en les cèl·lules no espermàtiques amb receptors CD4 (limfòcits i macròfags), alguns autors han identificat l'HIV-1 als espermatozoides i també els receptors CD4 i galactosamil ceramida que podrien estar implicats en el procés d'infecció.¹⁵ L'aparent contradicció entre els estudis que plantegen que l'espermatozoide és portador de l'HIV-1 i els resultats dels estudis revisats en què no s'ha identificat cap transmissió horitzontal (home a dona) ni vertical (mare a fill) podria explicar-se per la reducció del nivell d'exposició del virus i no perquè l'HIV no estigui present als espermatozoides.

2. El rentat de semen no elimina completament el risc de transmissió de l'HIV-1

No es pot assegurar al 100% la no transmissió del virus ja que a la fracció utilitzada per a l'RHA no es realitza la detecció del virus amb PCR. La utilització del 50% dels espermatozoides mòbils recuperats amb el rentat seminal per a la detecció amb PCR permet extrapolar els resultats obtinguts a l'altra fracció de la mostra que s'utilitzarà per RHA. Així mateix, calcular el nivell exacte de risc és difícil ja que hi ha nombrosos factors que influencien la transmissió. Tanmateix, el CDC dels EUA, malgrat els canvis en les preses de posició de les societats científiques americanes, segueix desaconsellant (l'any 2003) aquest procediment sobre la base d'un cas llunyà i aïllat de contagi que, en cap cas, ha estat referit en les sèries europees.^{39,41}

3. Variabilitat en el procés del rentat seminal

Alguns estudis identificats realitzen diferents gradients discontinus, d'altres utilitzen doble tub de gradient, d'altres no realitzen *swim-up* i d'altres realitzen la combinació d'ambdós mètodes (gradients de densitat i *swim-up*). Un altre factor de discordança és la tècnica de la PCR en si: els cebadors emprats, els mètodes d'extracció de l'RNA viral, els mètodes d'amplificació del DNA viral o els mètodes per evitar la contaminació i, consegüentment, els falsos positius són diferents en cada estudi. Així, la sensibilitat del laboratori per detectar la càrrega viral podria variar entre els diferents estudis.

4. Manca d'una validació diagnòstica "oficial" de les proves de detecció del DNA-HIV-1 en espermatozoides rentats

Tal com ja s'ha indicat a la introducció, actualment no existeixen, en el nostre context, kits comercials per determinar el DNA-HIV-1 en semen, és a dir, aprovats per un organisme regulador. No obstant això, alguns laboratoris han posat en marxa mètodes i protocols propis de detecció del DNA-HIV-1 que analitzen més subtipus que els definits pel kit comercial utilitzat fins ara.

Segons consta a l'article 2 del *Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico "in vitro"*, aquest Reial Decret "no se aplicará a los productos destinados a ser utilizados exclusivamente en una institución sanitaria o en locales situados en las inmediaciones directas de ésta y que son fabricados en la misma institución, siempre que no se cedan a otra entidad jurídica. Així doncs, els productes sanitaris que utilitzen els laboratoris per a la

determinació del DNA-HIV-1 no sembla que se'ls hi hagi d'aplicar aquest Reial Decret si compleixen l'article esmentat anteriorment. Per tant, no sembla que necessitin la marca de conformitat CE ni que sigui obligatori cap procediment d'avaluació ni de verificació del producte sanitari.

No obstant això, la determinació del DNA i RNA viral en els espermatozoides rentats és fonamental per tal d'evitar la possible transmissió de l'HIV-1 a través de les tècniques de RHA. Possiblement, l'estandardització i validació d'aquest procés de detecció del virus podria contribuir a assegurar l'efectivitat i seguretat del rentat de semen d'una forma més objectiva i reduir la variabilitat del procés entre els diferents laboratoris d'anàlisi que el realitzen. Però aquests requeriments solament s'exigeixen quan el procés es patentia i comercialitza.

5. *Disminució de la qualitat espermàtica de la mostra*

La qualitat del semen pot estar afectada per la pròpia infecció de l'HIV i pels tractaments antiretrovirals utilitzats i, en cas d'utilitzar tècniques de RHA per prevenir la transmissió horitzontal, pel mateix procés de rentat de semen. En el primer cas, les dades són controvertides. Alguns autors han constatat canvis en el patró de mobilitat, menor volum d'ejaculació i en el nombre total d'espermatozoides. Per a altres investigadors, aquestes alteracions observades en el semen d'homes infectats i que podrien tenir relació amb el tractament antiretroviral, no són suficientment marcades per alterar greument la fertilitat. Altres factors que també poden afectar la fecunditat (en malalts amb o sense infecció VIH), com poden ser els hàbits tòxics, no acaben de ser suficientment considerats.⁴²

El fet de realitzar el doble rentat per assegurar al màxim l'eliminació del virus influeix negativament en la quantitat d'espermatozoides disponibles per inseminar o per realitzar la FIV. És necessari que aquests pacients tinguin una qualitat seminal inicialment alta ja que després del doble rentat només es recupera el 6,8% dels espermatozoides mòbils que es troba en la mostra ejaculada.⁴³ La congelació de la fracció obtinguda d'espermatozoides per al seu ús en tècniques de RHA sembla que també disminueix la qualitat espermàtica. Actualment, amb l'aplicació de la PCR a temps real, és possible realitzar les tècniques de RHA sense haver de tenir que criopreservar la fracció d'espermatozoides mòbils obtinguda amb el rentat de semen. Això pot ser especialment útil en pacients en els quals els espermatozoides no sobreviuen a la congelació.²² D'altra banda, la disminució de la qualitat espermàtica de la mostra podria incrementar el percentatge de casos no tributaris d'IIU i que s'han de realitzar amb FIV, incrementant-se el cost.

6. *Escollir la tècnica de RHA després del rentat de semen: IIU, FIV o ICSI*

Amb la IIU s'aconsegueixen altes taxes de gestació per cicle (26,2% en la present revisió) i es redueix la probabilitat de contagi a la parella amb relació a la pràctica de relacions sexuals no protegides. Si s'utilitza la FIV-ICSI, s'observa un 37,2% d'embarassos per cicle en el total d'estudis identificats. Alguns autors defensen la teoria que la FIV o l'ICSI podrien tenir un risc menor de contagi que la IIU ja que amb la IIU la dona rep milions d'espermatozoides; amb la FIV, un oòcit es posa en contacte amb 50.000 espermatozoides, aproximadament; i, amb l'ICSI, només amb un espermatozoide.²⁶ La majoria de cicles de RHA realitzats en els estudis identificats són amb IIU (77%). La tècnica de FIV-ICSI podria aplicar-se en aquelles pacients en què la IIU ha fracassat i en les mateixes indicacions de qualsevol parella estèril.

7. *Diferències en el temps de seguiment de les dones i nadons després de l'aplicació del rentat seminal entre els estudis analitzats*

S'hauria d'establir el període de temps de latència per valorar si una seroconversió és resultat de l'exposició a aquesta tècnica o es deu a una altra causa.

8. *Possible toxicitat de les substàncies que s'utilitzen per realitzar els rentats*

És el cas del Percoll utilitzat en molts dels estudis identificats i que es va retirar del mercat americà per problemes de seguretat.

Aspectes ètics i socials

El rentat de semen, com a tècnica afegida a les pròpies de RHA i amb la finalitat de reduir al màxim el risc de transmissió o contagi horitzontal a la parella, genera, com d'altres tecnologies mèdiques, dilemes ètics i socials de distinta forma.

Com ja s'ha esmentat en apartats anteriors, els fets que els pacients infectats amb l'HIV-1 han passat a tenir un curs crònic de la malaltia i que una bona part d'aquests malalts estan en l'edat pròpia de la reproducció han originat un augment de l'afany reproductiu i la necessitat de tecnologies que evitin el contagi (lògicament, el preservatiu, a la vegada que ajuda a prevenir el contagi, anul·la qualsevol probabilitat d'embaràs) i, per tant, s'ha de recórrer al rentat de semen i a alguna de les diferents tècniques de RHA.

Les tecnologies de RHA, en aquesta situació de parelles serodiscordants que volen tenir un fill "biològic" completament, responen a la necessitat de prevenir el contagi i no tant a problemes de fertilitat. Tampoc no s'ha d'oblidar que existeixen, tot i no ser objecte d'aquesta discussió, altres maneres de realitzar aquest desig de tenir fills, com pot ser a través de les adopcions i, en aquest mateix cas de parelles serodiscordants en les quals l'home té problemes d'infertilitat, la inseminació artificial amb semen de donant^h.

Dins de les tecnologies de RHA utilitzades després del rentat de semen pot haver-hi la IIU, la FIV convencional i l'ICSI. Aquestes diferents tècniques de RHA i en el mateix ordre, presenten, independentment dels cicles però en funció també de la causa de la infertilitat, una probabilitat creixent de fecundació i un cost més elevatⁱ. Alguns autors defensen, sense dades fefaents que ho demostrin malgrat que pugui semblar raonable, aquest mateix ordre com una major seguretat, si més no, teòrica, que l'ICSI encara disminueix més el risc d'exposició en utilitzar-se el mínim de gàmetes.³⁹

Necessitat enfront de preferència

La introducció del rentat de semen i de RHA en parelles serodiscordants suposa, en el sistema sanitari públic, a més d'un increment de la demanda de serveis de RHA amb un possible augment en les llistes d'espera actuals de RHA, un conflicte de valors, un dilema. Per una part l'individu portador de l'HIV-1 i la seva parella, deixant al marge altres opcions referides, tenen el desig de tenir un fill biològic a semblança d'ells. La semblança en la progènie resulta del fet que les criatures nascudes d'una relació sexual (o per reproducció extracorpòria sense la utilització de gàmetes de donant) comparteixen material cromosòmic amb els seus progenitors. Quant meritòria, hom es pot preguntar, és aquesta fita de tenir un parent genètic? Es dona per suposat que el desig d'una parella estèril de buscar un fill amb una semblança genètica resulta de l'expressió d'un desig, també genètic, de preservar la identitat familiar (que genèticament pot ser menor en cas de semen de donant).

Reivindicar com a dret o preferència la cerca o l'assoliment d'una semblança (genotípica i fenotípica) pressuposa un cert grau de superioritat, ja que no hi ha cap raó que faci pensar que una criatura surti més beneficiada per aquest desig de semblança que per una aparença diferent, amb d'altres habilitats i afanys. Pel contrari, la cerca de la diversitat hauria de ser tan vital en l'establiment d'aquest sentit de comunitat (i pertinença) entre progenitors i progènie com l'afany o desig de semblança.⁴⁴

h Es realitza la prova HIV en els donants de semen i es repeteix la prova al cap de sis mesos, considerant el període de finestra.³⁹ S'han descrit casos de transmissió per inseminació heteròloga (semen de donant), essent el primer cas descrit el 1985 a Austràlia,⁷ la qual cosa feia palès, justament, que el semen sol, independentment de qualsevol contacte sexual, pot ser una font de contagi. El que no sembla tan clarament establert és que l'espermatozoide pugui actuar com a vector del virus.

i El procediment més costós és la FIV mitjançant ICSI que pot arribar, per a un sol cicle, a 12.000 \$. L'opció més barata, depenent també del grau de monitoratge i de si s'utilitzen o no fàrmacs per augmentar la probabilitat de fecundació, és la IIU que pot estar entre 1.000 i 3.000 \$ per cicle, tot i que possiblement es necessitin més cicles per obtenir un resultat amb èxit.⁵⁴

Potser, també com algun autor ha referit, sigui en aquests malalts infectats amb l'HIV més que en d'altres on el significat de "reproducció", de "reproduir-se", de "donar vida" sigui més fort, transcendent el pensament de mort i espera que, fins recentment, comportava la infecció en les seves fases avançades.³⁹ La major part d'infectats per l'HIV-1, com s'ha referit, estan en plena edat reproductiva.

S'ha argumentat, també, que el fet de negar o denegar l'accés a aquestes tècniques de RHA, deixant la parella amb els seus propis mitjans, pot conduir a afeblir els missatges preventius relacionats amb l'activitat sexual i la reproducció, amb tots els riscos i efectes perversos subsegüents.³⁹ S'ha recollit en un estudi l'expressió dels mateixos malalts HIV-1 positius afirmant que, si no hi haguessin alternatives (RHA amb rentat de semen o amb inseminació amb semen de donant, adopció), per tal de satisfer el seu afany de tenir fills arribarien a deixar de banda les tècniques de protecció per prevenir el contagi durant les relacions sexuals.^{7,45} Aquest plantejament, però, resulta inacceptable des de qualsevol punt de vista i pot fer qüestionable la idoneïtat dels membres de la parella per a les tècniques de RHA.

Prioritats enfront de recursos limitats

El dilema, en sistemes sanitaris públics, és fonamentalment social i de fins a quin punt hi ha, si és que n'hi ha, límits en les prestacions i serveis que el sistema sanitari ha de finançar per atendre les necessitats de la població assegurada. Inevitablement sorgeixen qüestions que volen diferenciar el que és necessitat i el que és desig o preferència i preguntes sobre quines necessitats mereixen una major valoració i, per tant, la seva prioritització dins dels limitats fons públics de finançament.

No s'ha d'oblidar, tampoc, que la distribució de recursos és un problema de primera magnitud pel que fa referència a la salut i als mitjans (econòmics) per mantenir-la o recuperar-la. Els pressupostos sanitaris són necessàriament limitats i les despeses en salut també necessàriament creixents a mesura que augmenta el nivell de vida i progressa el coneixement científic i el desenvolupament tecnològic. Això comporta la necessitat d'elegir entre prioritats en l'atenció sanitària de la població.⁴⁶ Aquesta jerarquització de les prestacions i el seu finançament s'ha de fer d'acord amb les mateixes necessitats de la població, de forma transparent i participativa. Aquesta prioritització i limitació en la contribució social (pública) es considera necessària ja que d'altra manera el pressupost sanitari acabaria usurpant altres importants necessitats valorades socialment (educació, habitatge, medi ambient, infraestructures, pensions, etc.). La societat, tal com diferents autors reconeixen, no pot ni ha de participar o contribuir sense cap límit a la realització dels desigs o preferències personals de membres individuals.⁴⁷

La cobertura pública, per tal de minimitzar costos i maximitzar beneficis socials, hauria de considerar quines tècniques de forma específica s'haurien de finançar. Es finança el rentat de semen i la IIU en un nombre limitat de cicles (com es fa en els altres pacients que utilitzen tècniques de RHA) o es finança fins arribar, si és necessari, a la FIV-ICSI?

No hi ha proves que en termes de contagi, malgrat la plausibilitat teòrica, la FIV-ICSI o la FIV convencional siguin superiors a la IIU. No obstant això, semblen superiors en termes de fertilitat, però també a un cost força superior.

Sobre drets i/o llibertats

El principi bioètic més rellevant en analitzar el rentat de semen amb RHA en parelles HIV serodiscordants pot ser el de justícia, en el sentit que els individus són tractats de manera justa, que no vol dir igual (tampoc no ho són les necessitats), és a dir, que la provisió de serveis mèdics no és

j La valoració d'aquesta idoneïtat, que també es realitza en els casos d'adopcions, està subjecta a importants crítiques, especialment pel fet que aquesta no es planteja en la reproducció a través de les relacions sexuals amb fecundació *in vivo*.

en cap cas discriminatòria. En tot cas, i pel que fa als serveis sanitaris, fins i tot, es pot admetre un grau de discriminació positiva, en el sentit d'afavorir aquells que estan més mal tractats o que ho necessiten més, per tal que les seves oportunitats s'igualin o s'aproximin a la dels altres. S'entra, per tant, en aspectes de llibertat, dret i discriminació, en tots els casos amb el matís diferenciador entre positiva i negativa. No s'ha d'oblidar que quan es parla de "dret", qualsevol dret que es pugui considerar, és un acte essencialment públic, social, en què hom demana justícia o reclama allò que pensa que se li deu (a ell mateix o a uns altres).

Dret i llibertat són conceptes estretament relacionats, ja que un dret, per a un individu, és una àrea de llibertat que els altres han de respectar i deixar exercir (el dret d'uns comporta l'obligació o el deure d'altres a deixar que s'exerceixi aquest dret).⁴⁸ S'ha de diferenciar, però, i es podria debatre llargament, que no és el mateix el dret a reproduir-se que el dret a la paternitat o maternitat ja que hom pot tenir fills que no han de ser necessàriament biològics. De la mateixa manera, admetent l'existència d'un dret a la reproducció i, per tant, que no es pot privar de l'accés als mitjans existents i necessaris per a satisfer-lo, no es desprèn l'obligatorietat que els mitjans siguin gratuïts o que el seu assoliment s'hagi de finançar amb fons públics. No és de cap manera equivalent o que derivi un de l'altre, el dret a un tractament mèdic (independentment de la necessitat que en pugui haver-hi) del dret a un tractament gratuït.⁴⁴ Són dos tipus diferents de reclamacions. Finalment, no s'ha d'oblidar que no hi ha dret (o llibertat) absolut que, ineludiblement, hagi de respectar-se sempre i en tota circumstància.

Per als pensadors que diferencien entre llibertat (dret) negativa i positiva, el matís no és, en absolut, anodí, sinó que comporta importants implicacions socials. La llibertat negativa establiria que no es pot denegar un dret, en aquest cas el dret d'accés a la reproducció, el dret a l'autonomia reproductiva de l'individu. No haurien d'existir, haurien d'estar absents, qualsevol obstacle, barriera o restricció externa a l'individu.⁴⁸ Fins l'arribada de les tècniques de RHA, el dret a la reproducció sols podia ser considerat com un dret negatiu, en què no devia haver-hi interferència (externa) en l'exercici de la llibertat (negativa) de la persona. La llibertat positiva (dret positiu), per la seva banda, suposa que s'ha d'actuar, ha d'haver-hi la presència de quelcom, una intervenció, per tal de satisfer la demanda o l'accés a uns serveis, com poden ser en aquest cas les tècniques de RHA. Fins l'aparició d'aquestes tècniques (RHA i rentat de semen) no era possible considerar la reproducció com un dret positiu, és a dir, com si hagués d'haver-hi una obligació social de facilitar els mitjans (artificials) de reproducció a aquells que no ho poden fer normalment (per problemes de fertilitat o per risc de contagi).^{49,50}

Sorgeixen inevitablement preguntes de diversa mena. Poden els individus o grups d'ells assolir aquesta llibertat en el sentit positiu mitjançant l'acció política? És l'Estat, la societat, qui ha de possibilitar la llibertat positiva dels seus ciutadans i en el seu nom?⁴⁹ En quins drets o llibertats pot això considerar-se? Pot un metge, un professional, dins d'un raonament èticament vàlid, decidir no complir amb una sol·licitud d'acció (dret positiu) per part d'un malalt? Quines raons poden invocar-se?^k Alguns autors han plantejat, fins i tot, i enfront del rentat de semen, que en tot cas pot haver-hi una discriminació de gènere en no trobar-se o ser molt escassos els estudis a la literatura sobre l'aplicació de tècniques de RHA en dones seropositives, sigui per prevenir la infecció horitzontal cap a l'home o per tenir un grau de fertilitat inferior al de la població general. La manca de més dades d'aquesta mena resulta fins a un cert punt sorprenent, ja que sembla que la demanda existeix i que el fet de ser seropositiva no fa oblidar el desig de maternitat. S'ha referit en aquest sentit que aquesta mancança pot venir més en l'interès dels professionals en els aspectes tècnics en detriment d'una reflexió seriosa sobre el desig de tenir fills que aquestes dones poden tenir.⁷

k Podria argumentar-se que el procediment sembla inadequat després de valorar èticament la situació; que no es pot proveir una atenció idònia i segura a la parella; que la probabilitat d'èxit és molt baixa o que les probabilitats de dany a algun dels participants o a altres tècnics dels centre són altes; o també perquè en avaluar-se els beneficis que podrien sorgir, aquests no contraresten els riscos que s'assumeixen.

Els límits dels *lobbies*

Els grups de pressió, “lobbies”, són una força creixent en tots els sistemes sanitaris dels països desenvolupats independentment del grau de planificació que aquests en tinguin. Representen la força que sorgeix d’un col·lectiu, determinat per allò que comparteixen, que s’uneixen i organitzen per defensar millor els seus interessos que poden arribar a ser interpretats o reconeguts (si no ho han estat abans així) com a drets. En l’àmbit sanitari^l, els *lobbies* de malalts i familiars contribueixen en gran manera no sols en l’autoajuda que poden donar-se, sinó també a sensibilitzar la població sobre el patiment que els afecta, a combatre l’estigmatització o discriminació, a orientar el finançament, la recerca i l’accés a aquesta^m, però, especialment, a facilitar la disposició de recursos públics i assistencials cap a la seva malaltia.⁵¹ En tot cas, com es referia anteriorment, aquests recursos són limitats i cal la seva prioritització d’acord amb les necessitats (en contraposició a desigs o preferències).

El dret a la vida lliure de malaltia en la mesura del possible, destinar recursos a combatre el que pot suposar un major risc per a l’individu, ha de prendre preeminència. Els col·lectius de persones afectades han de ser conscients dels recursos que un sistema públic sanitari com el nostre dedica a la seva cura i atenció (també a la recerca en aquesta malaltia) i dels seus límits.

^l Possiblement uns dels més coneguts són el dels pacients amb càncer de mama (on s’impliquen sectors importants del feminisme) i el dels malalts amb HIV (on s’involucren també altres col·lectius que pateixen discriminació, en especial els homosexuals, però també el col·lectiu d’hemofílics). Els hemofílics han hagut d’adreçar la seva causa fonamentalment contra les administracions públiques pel retard, en alguns països, amb què es van implementar les mesures de control del contagi amb la donació de sang i la utilització d’hemoderivats.

^m Els malalts amb HIV participen i obtenen, en el cas dels EUA, tractaments experimentals.⁵⁵ Un dels majors èxits dels grups de pressió ha incidit justament sobre la tardança dels organismes reguladors en l’autorització de comercialització de nous fàrmacs. Molts d’aquests fàrmacs, que s’han d’administrar de manera combinada (cas del TARGA), són molt costosos. Els nous fàrmacs que sorgeixen, com l’enfuvirtide, un dels nous inhibidors de la fusió de l’HIV amb les cèl·lules CD4+, indicat en malalts amb HIV resistent als fàrmacs habituals, juntament amb d’altres antiretrovirals que s’han de prendre, poden arribar a costar, en total, uns 30.000\$ per malalt i any.⁵⁶

CONCLUSIONS

- El semen és un vehicle de transmissió de la infecció per l'HIV. La seva presència dins de l'espermatozoide o en les cèl·lules germinals és controvertida.
- No sempre és possible detectar el virus al semen en tots els individus infectats i, de vegades, s'han demostrat partícules virals lliures al semen (RNA-HIV) o integrades a la fracció cel·lular del líquid ejaculat (forma proviral o DNA-HIV) en individus infectats que reben tractament antiretroviral amb nivells de càrrega viral indetectables al plasma.
- El rentat de semen es recolza en la hipòtesi que el virus no està present en els espermatozoides però sí en el plasma seminal i en les cèl·lules no espermàtiques amb receptors CD4 (limfòcits T i macròfags).
- El rentat de semen consisteix a aplicar a la mostra de semen un doble procés de rentat: el gradient de densitat i el *swim-up*. Aquestes dues tècniques s'utilitzen habitualment en reproducció humana però en el rentat de semen s'utilitzen de forma conjunta.
- Segons les estimacions fetes pel CEESCAT sobre el nombre d'infeccions per l'HIV prevalents a Catalunya l'any 2001, podrien sol·licitar la tècnica de rentat seminal per tenir fills biològics al voltant d'uns 9.843 a 10.958 homes en edat fèrtil infectats pel virus.
- Quant a la difusió d'aquesta tècnica a Catalunya, segons el resultat d'una enquesta realitzada al final de l'any 2001, 5 centres sanitaris oferien el rentat seminal (3 centres el realitzaven i 2 centres el concertaven). Actualment, l'Hospital Clínic de Barcelona també l'està aplicant.
- Dins de les tecnologies de RHA utilitzades després del rentat de semen pot haver-hi la IIU, la FIV convencional o l'ICSI. Aquestes diferents tècniques de RHA i en el mateix ordre, presenten, independentment dels cicles però en funció també de la causa de la infertilitat, una probabilitat creixent de fecundació i un cost més elevat. Malgrat la plausibilitat teòrica, no hi ha proves en termes de contagi que la FIV-ICSI o la FIV convencional siguin superiors a la IIU.
- El cost total del rentat de semen és, aproximadament, d'uns 456 a 564 € (rentat i PCR). A més, caldria afegir el cost del tractament de RHA, que és variable segons la tècnica utilitzada (708,57€ si es realitza inseminació artificial i 3.896,97€ si es fa FIV), així com el de la prestació farmacològica (preparats hormonals) que es requereixen per estimular l'ovari o preparar la matriu.
- Els resultats d'aquesta revisió sistemàtica mostren que la tècnica del rentat de semen en homes seropositius a l'HIV-1 per al seu ús en tècniques de RHA no ha produït cap seroconversió horitzontal (a la dona) ni vertical (al fill) al virus. No obstant això, l'evidència científica que ho recolza és de qualitat regular a baixa (nivell V i VIII de l'escala de classificació).
- En el diagnòstic de la infecció per l'HIV del semen rentat s'utilitzen reactius que no han estat prèviament homologats per al seu ús diagnòstic en semen.
- S'observa variabilitat en la pràctica mèdica pel que fa a la mateixa tècnica de rentat de semen i en la de detecció del virus entre els estudis identificats.
- Es constata una manca de seguiment de les parelles tractades amb aquesta tècnica i dels fills nascuts en els estudis revisats.
- Atès que es detecten entre un 0 a un 20% de mostres positives a l'HIV-1 després del rentat seminal i que no es pot assegurar al 100% l'eliminació completa del virus en els espermatozoides, la majoria dels autors revisats indiquen la necessitat d'utilitzar només per a RHA les mostres amb resultat de la PCR negatiu (tant del DNA com del RNA).

- ↪ Les tecnologies de RHA, en aquesta situació de parelles serodiscordants que volen tenir un fill completament "biològic", responen més a la necessitat de prevenir el contagi i no tant a problemes de fertilitat.
- ↪ La introducció en el sistema sanitari públic del rentat de semen i de les tècniques de RHA en parelles serodiscordants suposa, a més d'un increment de la demanda de serveis sanitaris (amb un possible augment en les llistes d'espera actuals de RHA), un conflicte de valors, un dilema.
- ↪ El dilema, en els sistemes sanitaris públics, és fonamentalment social i de fins a quin punt hi ha límits en les prestacions i serveis que el sistema sanitari ha de finançar per atendre les necessitats de la població assegurada.
- ↪ Els pressupostos sanitaris són necessàriament limitats i les despeses en salut també necessàriament creixents a mesura que augmenta el nivell de vida i progressa el coneixement científic i el desenvolupament tecnològic. Això comporta la necessitat d'elegir entre prioritats en l'atenció sanitària de la població.
- ↪ La societat, tal com diferents autors reconeixen, no podria ni hauria de participar o contribuir sense cap límit a la realització dels desigs o preferències personals de membres individuals.
- ↪ S'hauria de diferenciar el dret a reproduir-se del dret a la paternitat o maternitat, ja que hom pot tenir fills que no han de ser necessàriament biològics. De la mateixa manera, admetent l'existència d'un dret a la reproducció i, per tant, que no es pot privar de l'accés als mitjans existents per satisfer-lo, no es desprèn l'obligatorietat que els mitjans siguin gratuïts o que el seu assoliment s'hagi de finançar amb fons públics. No sembla equivalent, o que derivi un de l'altre, el dret a un tractament mèdic (independentment de la necessitat que en pugui haver-hi) del dret a un tractament gratuït.
- ↪ En la determinació de prioritats, atès que els fons públics per a la sanitat no són inesgotables, s'hauria de considerar el que pot ser necessitat del que és preferència i, en aquest cas concret (portador HIV) però extensible a altres malalties cròniques, quines són necessitats més peremptòries que d'altres.

RECOMANACIONS

Per a malalts i metges

- Es recomana un adequat consell preconcepcional a la parella serodiscordant a l'HIV (home positiu) que inclogui informació sobre el risc de transmissió del virus tant a la mare com al fill, l'impacte de la malaltia dels progenitors en el desenvolupament posterior del nen, les diferents alternatives disponibles per tenir fills, els beneficis i riscos associats a cadascuna de les possibles tècniques per aconseguir un embaràs i, per últim, la possibilitat de fracàs de la tècnica reproductiva.
- Definir uns criteris de selecció prèvia del pacient (criteris d'inclusió i d'exclusió) per reduir el risc de transmissió del virus. Poden ser orientatius els que es recullen en el document de consens realitzat pel Grup de treball sobre tècniques de RHA i l'HIV l'any 2002.
- Realitzar sempre la determinació de l'HIV en el semen rentat en les seves dues formes, RNA i DNA, i amb la tècnica més precisa existent. Només si el resultat és negatiu en ambdues formes s'hauria d'emprar el semen en tècniques de RHA. En cas de dubte, caldria actuar com si la mostra fos positiva i informar prèviament el pacient d'aquesta conducta.

Per als centres

- Realitzar la validació diagnòstica de les tècniques desenvolupades *in home* pels laboratoris clínics o d'investigació per a la detecció de DNA-HIV en el semen rentat.
- Disposar de laboratoris específicament preparats amb circuits independents per evitar la contaminació creuada (tant de mostres fresques com congelades) i que l'administració sanitària vetlli pel compliment de les normes de seguretat.
- Establir un protocol adequat i específic per a la tècnica de rentat de semen, per a la detecció del virus i també per al personal que manipula les mostres i realitza les tècniques de RHA.
- Assegurar una adequada experiència del personal i del maneig del conjunt de la tècnica.

Per als organismes finançadors i asseguradores

- Realitzar un registre de les dones inseminades/fecundades amb semen rentat i dels fills nascuts mitjançant aquesta tècnica atès que la seva efectivitat i seguretat no estan completament establertes.
- Determinar els procediments que es financien públicament tenint en compte també la limitació en el nombre de cicles de RHA que es cobreixen parcialment i públicament, sense diferències amb la resta de pacients amb problemes de fertilitat i que han de ser tractats amb tècniques de RHA.

Annex 1. Instrument d'avaluació de la qualitat de l'estudi

Valoración de un **artículo sobre tratamiento o prevención** del Evidence Based Medicine Working Group (Universidad de McMaster, Canadá)

¿Son válidos los resultados del estudio?

Criterios primarios

1. ¿Se ha realizado de manera aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes?
 Sí Sí, parcialmente No se puede saber No
2. ¿Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el ensayo y se los ha considerado a la conclusión del mismo?
 Sí Sí, parcialmente No se puede saber No
3. ¿Se ha realizado seguimiento completo?
 Sí Sí, parcialmente No se puede saber No
4. ¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente?
 Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

Criterios secundarios

5. ¿Se ha mantenido un diseño "ciego" respecto al tratamiento aplicado, en cuanto a los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?
 Sí Sí, parcialmente No se puede saber No
6. ¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?
 Sí Sí, parcialmente No se puede saber No
7. Aparte de la intervención experimental, ¿se ha tratado de forma idéntica a los grupos de pacientes?
 Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

Fuente: Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ; for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature: II. How to use an article about Therapy or Prevention: A. Are the results of the study valid?. JAMA 1993;270(21):2598-2601.

Annex 2. Escala d'avaluació de l'evidència científica

Escala d'avaluació de l'evidència de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM)

Nivells (del major -I- al menor -IX)	Qualitat de l'evidència	Tipus de disseny de l'estudi	Condicions de rigor científic*
I*	Bona	Metanàlisi d'assaigs comparatius i aleatoritzats	Anàlisi de dades de pacients individuals Metaregressió Diferents tècniques d'anàlisi Manca d'heterogeneïtat Qualitat dels estudis
II*		Assaigs comparatius i aleatoritzats de mostra gran	Avaluació del poder estadístic Multicèntric Qualitat de l'estudi
III*	Bona	Assaigs comparatius i aleatoritzats de mostra petita	Avaluació del poder estadístic Qualitat de l'estudi Multicèntric
IV*	a Regular	Assaigs prospectius comparatius no aleatoritzats	Avaluació del poder estadístic Multicèntric Qualitat de l'estudi
V*	Regular	Assaigs prospectius comparatius no aleatoritzats	Controls històrics
VI*		Estudis de cohort	Qualitat de l'estudi Muticèntric
VII*		Estudis cas-control	Aparellament
VIII	Baixa	Sèries clíniques no controlades Estudis descriptius: seguiment de la malaltia, vigilància epidemiològica, registres, bases de dades Comitès d'experts, conferències de consens	
IX		Anècdotes o casos	

* Qualitat de l'estudi avaluat mitjançant protocols específics i condicions de rigor científic.

Font: Aymerich M, Jovell AJ, Estrada MD. Revisió sistemàtica de l'evidència científica. A: Jovell AJ, Aymerich M. Evidència científica i presa de decisions en sanitat. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, 1999:93-123. Adaptat de Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med. Clin. (Bar) 1995;105:740-3.

Annex 3. Taula de qualitat metodològica dels estudis

Referència	Aleatorització		Anàlisi dels pacients segons aleatorització		Emmascarament	Grups semblants	Tractament igual dels grups
	No	Sí	Seguiment complet	pacients segons aleatorització			
Politch JA et al., 2004 ²²	No	Sí	Sí	NA	NA	NA	NA
Ohl J et al., 2003 ²⁰	No	Sí	Sí	NA	NA	NA	NA
Peña JE et al., 2003 ²⁴	No	Sí	No es pot saber	NA	NA	NA	NA
Meseguer M et al., 2002 ²⁷	No	No (s'han exclòs 4 mostres amb ejaculat <10 ⁶ cèl.)	Sí	NA	NA	NA	NA
Leruez-Ville M et al., 2002 ²⁸	No	Sí	Sí	NA	NA	Sí, parcialment (diferent tractament farmacològic)	Sí
Marina F, 2001 (tesi doctoral) ¹⁵	No	Sí	Sí	NA	NA	NA	NA
Hanabusa H et al., 2000 ³⁰	No	Sí	Sí	NA	NA	Sí, parcialment (diferent tractament farmacològic)	Sí
Pasquier C et al., 2000 ³¹	No	No (no es van valorar 12 mostres amb PCR per volum insuficient)	Sí	NA	NA	Sí, parcialment (diferent tractament farmacològic)	Sí
Gilling-Smith C, 2000 ³²	No	No es pot saber	No es pot saber	NA	NA	NA	NA
Kim LU et al., 1999 ³³	No	Sí	Sí	NA	NA	Sí, parcialment (diferent tractament farmacològic)	Sí
Veiga A et al., 1999 ³⁴	No	Sí	Sí	NA	NA	NA	NA
Chrystie IL et al., 1998 ³⁵	No	No	No	NA	NA	NA	NA
Marina S et al., 1998 ^{36,52}	No	Sí	Sí	NA	NA	NA	NA
Duloust E et al., 1998 ⁵	No	No	No	NA	NA	Sí, parcialment (diferent tractament farmacològic)	Sí
Lasheeb AS et al., 1997 ³⁷	No	No (s'han exclòs 6 mostres per poca concentració d'espermatozoides)	No	NA	NA	NA	NA
Sempirini AE et al., 1992 ^{8,38}	No	Sí	Sí	NA	NA	NA	NA

NA: no aplica

Annex 4. Taula d'evidència científica dels estudis publicats

Referència/país	Objectius/ Disseny	Participants	Intervenció	Resultats	Conclusions	Observacions
Politch JA et al., 2004 ²² EUA	Comparar l'efectivitat del gradient de densitat + <i>swim-up</i> vs. doble tub de gradient Sèrie clínica que compara 3 mètodes diferents d'eliminació de l'HIV-1	9 individus sans HIV-1 negatius En el nivell de laboratori, es contaminen les mostres de semen amb HIV-1	Es comparen 3 mètodes: gradient de densitat; gradient de densitat + <i>swim-up</i> ; i gradient de doble tub Avaluació amb PCR, NucliSens i cultiu després del rentat	El gradient de doble tub va eliminar significativament més l'HIV-1 de la fracció dels espermatozoides mòbils que els altres mètodes El tub de doble gradient va eliminar >99,99% del virus El límit de detecció del virus va ser <80 còpies /200 µl d'esperma	El mètode gradient de doble tub va resultar ser més senzill i més efectiu per eliminar l'HIV-1 i també va conservar més quantitat d'espermatozoides mòbils comparat amb el mètode més utilitzat (gradient de densitat + <i>swim-up</i>)	Altres solucions (PureSperm, Isolate, PureCeption) per realitzar gradients de pendents diferents al Percoll van ser igualment efectives Els autors recomanen el cribratge del virus a les fraccions d'espermatozoides mòbils abans de la RHA
Ohl J et al., 2003 ²⁰ França	Conèixer els resultats d'embaràs i de risc d'infecció a l'HIV-1 utilitzant tècniques de RHA Sèrie clínica	57 parelles serodiscordants (47 homes i 10 dones) Criteris inclusió: >200/mm ³ de limfòcits CD4+; càrrega viral estable durant 4 mesos abans del tractament Rentat seminal a 50 mostres de semen de 47 homes HIV-1 positius 39 parelles d'homes HIV-1 positius varen ser tractades amb 54 intents de RHA 9 parelles de dones HIV-1 positives varen ser tractades amb 15 intents de RHA	Gradient de doble densitat (40%, 80%, PureSperm® 100) i <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR (Amplicor HIV-1, Nasba) després del rentat Homes HIV-1 positius: 5 IUU i 49 FIV o ICSI Dones HIV-1 positives: 3 IUU i 12 FIV o ICSI	La taxa d'embaràs per intent de tècnica de RHA va ser 37% als homes HIV-1 positius i 6,7% a les dones HIV-1 positives Un 30,8% d'homes HIV-1 positius van tenir fills i un 9,1% de dones seropositives Un 20,4% va presentar càrrega viral al plasma seminal però no a la fracció d'espermatozoides Cap seroconversió en les dones ni en els nadons	Els resultats de les tècniques de RHA en dones HIV-1 positives varen ser pitjors que en els homes No es va detectar seroconversió a través del semen	Els autors indiquen les tècniques de RHA segons el nivell de càrrega viral al plasma seminal

Referència/país	Objectius/ Disseny	Participants	Intervenció	Resultats	Conclusions	Observacions
Peña JE et al., 2003 ²⁴ EUA	Avaluar la utilitat i seguretat de la FIV-ICSI en parelles serodiscordants a l'HIV-1	61 parelles serodiscordants (homes HIV-1 positius) varen rebre FIV-ICSI	Gradient de densitat doble (47% i 90%; PureCeption®) i <i>swim-up</i> 113 FIV-ICSI	La taxa d'embaràs per TE va ser 44,8% i per FIV un 38,1%. La taxa de naixement per FIV va ser 31%.	No es va detectar seroconversió a través del semen	Els autors assenyalen els avantatges de la FIV vs. IUU
Altres articles publicats amb possible encavalcament: Sauer MV et al., 2002 ²⁵ Golman JC et al., 2003 ²⁶	Sèrie clínica retrospectiva		Seguiment: detecció del virus (PCR) en dones als 3 i 6 mesos de la TE i als 3 mesos postpart. En els nadons, al naixement i als 3 mesos. En dones no embarassades als 3 mesos de la TE	Cap seroconversió horitzontal ni vertical		No s'indica la càrrega viral del semen abans del rentat No es realitza cribratge del virus (PCR) abans de la RHA Quatre parelles van tenir dos embarassos consecutius
Meseguer M et al., 2002 ²⁷ València (Espanya)	Avaluar l'efectivitat del rentat seminal en pacients seropositius a l'HIV-1 i al VHC, i comparar dos variants de la PCR per determinar la càrrega viral després del rentat	34 homes seropositius a l'HIV-1 (41 mostres de semen) Es comparen dues fraccions del mateix rentat seminal amb dues variants de PCR	Gradient de triple densitat (45%, 70% i 90%; PureSperm) i <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR (Nested PCR amb Nuclisens i One-round PCR amb Amplicor)	En un 58,8% (20/34) no es va detectar l'RNA-HIV en sang abans del rentat Un 12,2% (5/41) de mostres de semen van ser positives després del rentat amb Nested PCR, i cap amb One-round PCR	Sembla que la variant Nested PCR és més sensible que la One-round PCR	En un 9,7% de mostres de semen no es va poder fer rentat seminal atès el baix nombre d'espermatozoides a l'ejaculat
	Sèrie clínica amb comparació de dos variants de PCR			La presència de l'HIV al semen va ser < de 200 IU/ml		

Referència/pais	Objectius/ Disseny	Participants	Intervenció	Resultats	Conclusions	Observacions
Leruez-Ville M et al., 2002 ²⁸ França	Anàlitzar els resultats de detecció de l'HIV després del rentat seminal per millorar el procés de validació viral en programes de RHA de parelles serodiscordants Sèrie clínica (abans-després?)	125 homes seropositius a l'HIV	Gradient de densitat doble (45% i 90%; PureSperm o 47,5% i 95%, Percoll) Doble rentat amb medi i centrifugació per seleccionar els espermatozoïdes No realització de <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR: Amplicor i Nuclisens (detecció mínima de 5 còpies/10 ⁶ espermatozoïdes) Comparació de la càrrega viral en sang i semen amb la fracció d'espermatozoïdes obtinguda amb el rentat seminal	Un 8% (10 homes) detecció del virus a la fracció d'espermatozoïdes (6,4% RNA-HIV-1 i 1,6% DNA-HIV-1) Mitjana de RNA-HIV-1: 5 còpies/10 ⁶ espermatozoïdes (rang, 5-240) Un 70% dels detectats no rebien tractament, un 20% prenen <i>nucleoside analogue drugs</i> i un 10%, TARGA Detecció d'un 26% i 11% de RNA-HIV-1 als espermatozoïdes quan la càrrega viral al plasma seminal era de > 10.000 i 20-10.000 còpies/ml, respectivament, i en cap cas quan no es va detectar al plasma seminal	La detecció de RNA-HIV-1 a la fracció d'espermatozoïdes va ser més freqüent quan la càrrega viral al semen era més alta Es conclou que el procés de validació viral del semen és necessari en els programes de RHA, particularment en homes amb tractament parcial o insuficient de la infecció per l'HIV-1	Els autors no apliquen <i>swim-up</i> al seu protocol per la pèrdua del 50% del nombre d'espermatozoïdes amb aquesta tècnica i pel possible compromís amb les tècniques de RHA
Marina F, 2001 (tesi doctoral) ¹⁵ Barcelona (Espanya)	Anàlitzar els homes HIV-1 positius que varen anar a un centre de RHA per tenir fills biològics Sèrie clínica	Estudi de 335 homes HIV-1 seropositius des de l'any 1994 fins al juliol de 2000	Gradient de densitat triple (50%, 70% i 90%; PureSperm) i <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR (Amplicor) de la fracció d'espermatozoïdes	Un 3,6% (22/610) detecció de RNA-HIV-1 i DNA-HIV-1 del virus a la fracció d'espermatozoïdes mòbils després del rentat Sobre la RHA: IA FIV-ICSI Dones 229 44 Cicles 444 61 Embarassos 117 30 Naixements 86 11	Els pacients seropositius a l'HIV-1 presenten una disminució significativa del volum seminal comparat amb un grup de donants de semen Un 96,4% de les mostres després del rentat de semen són útils per a l'ús de RHA Un 26,3% de gestació per cicle amb IUU Un 48,2% de gestació per cicle de FIV-ICSI	Es tracta d'una tesi doctoral amb pacients del nostre context

Referència/país	Objectius/ Disseny	Participants	Intervenció	Resultats	Conclusions	Observacions
Hanabusa H et al., 2000 ³⁰ Japó	Avaluar l'efectivitat del rentat de semen per eliminar l'HIV-1 dels espermatozoides Sèrie clínica (abans-després?)	12 pacients hemofílics i HIV-1 positius (12 mostres de semen) Mitjana CD4: 328x10 ⁶ /l	Gradient de densitat (56%, 64%, 72% i 80%; Percoll®) + swim-up Avaluació amb PCR Comparació de la càrrega viral en sang i semen amb la fracció d'espermatozoides obtinguda amb el rentat seminal	Un 8% detecció al semen de RNA viral i DNA proviral només aplicant Percoll® Després de realitzar swim-up no es va detectar cap fracció del virus Correlació entre els nivells de concentració de RNA-HIV en semen i en sang (p=0,029)	L'aplicació conjunta de gradient de densitat Percoll® i de swim-up va permetre reduir l'HIV-1 de la fracció d'espermatozoides mòbils	Un 16% (dos pacients) tenien <50 còpies/ml (límit de detecció de la prova) de RNA viral al semen abans del primer rentat Destaca un pacient amb azoospermia que es presenta com resultat negatiu a l'HIV-1 en la fracció d'espermatozoides
Pasquier C et al., 2000 ³¹ França	Avaluar l'efectivitat del rentat de semen per eliminar l'HIV-1 i el VHC Sèrie clínica (abans-després?)	32 homes HIV-1 positius (51 mostres de semen); 16 pacients VHC positius Mitjana CD4: 396x10 ⁶ /l 553 còpies/ml de mitjana i 88 còpies/ml de mediana de RNA-HIV-1 al semen 27,5% detecció del RNA-HIV-1 a les mostres de semen abans del rentat (2 sense resultat per la presència d'inhibidors)	Gradient de triple densitat (50%, 70% i 90%; PureSperm®) + swim-up Avaluació amb PCR (Amplificador HIV-1 RNA) Comparació de la càrrega viral en sang i semen amb la fracció d'espermatozoides obtinguda amb el rentat seminal	18% detecció RNA-HIV-1 al semen amb triple gradient de densitat i cap cas després del swim-up No correlació entre els nivells de concentració de RNA-HIV-1 en sang i en plasma seminal (p=0,37)	El gradient de triple densitat juntament amb el swim-up redueix la càrrega viral de l'HIV i VHC d'individus infectats a nivells no detectables	A 12 fraccions d'espermatozoides mòbils no es va poder determinar la càrrega viral per insuficient volum de la mostra

Referència/país	Objectius/ Disseny	Participants	Intervenció	Resultats	Conclusions	Observacions
Gilling-Smith C, 2000 ³² Gran Bretanya	Avaluar l'efectivitat del rentat de semen per eliminar l'HIV-1 i ser usat en IA Sèrie clínica	No s'informa del nombre de mostres de semen en les quals es va fer rentat seminal Es descriu el programa /protocol d'aquests pacients	Gradient de densitat (40% i 80%; Sil Select) + <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR (Nasba)	Es van realitzar 40 inseminacions i 5 FIV-ICSI Sobre la IA: Dones 19 Cicles 40 Embarassos 12 Avortaments 3 Embarassos en curs 4 Naixements 1	Suggerixen la centralització d'aquesta tècnica en centres multidisciplinaris	Aquest article sembla més una revisió del tema, però aporta algunes dades de RHA amb la tècnica del rentat de semen per la qual cosa ha estat considerat
Kim LU et al., 1999 ³³ Gran Bretanya	Avaluar l'efectivitat del rentat de semen per eliminar l'HIV-1 i ser usat en IA Sèrie clínica (abans-després?)	11 homes HIV-1 positius homosexuals Els autors indiquen en el mètode l'existència d'un grup control: homes HIV-1 negatius atesos per RHA i treballadors del laboratori	Gradient de doble densitat (40% i 80%; Medicol) + <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR (Nucisens) de RNA-HIV-1 i DNA-HIV-1 al plasma seminal, cèl·lules no espermàtiques i espermatozoides després del rentat, i es va comparar amb els nivells de sang perifèrica Es va mesurar la presència de receptors d'HIV-1: CD4, CCR5 i CXCR4 als espermatozoides per citometria de flux Comparació de la càrrega viral en sang i semen amb la fracció d'espermatozoides obtinguda amb el rentat seminal	S'observa pobre correlació entre els nivells d'HIV-1 en semen i sang perifèrica Detecció del virus en un 54,5% en el plasma seminal i un 36,4% en cèl·lules no espermàtiques No detecció de RNA-HIV-1 i DNA-HIV-1 als espermatozoides mòbils Els espermatozoides no presentaren nivells significatius de CD4, CCR5 i CXCR4 Pobre correlació entre la càrrega viral en sang i semen	Segons els autors, els resultats suggereixen que la reserva principal de l'RNA-HIV-1 en el semen és el plasma seminal i les cèl·lules no espermàtiques i que la càrrega viral en la fracció d'espermatozoides mòbils podria ser reduïda, a través del rentat de semen, a nivells no detectables amb la PCR independentment dels nivells del virus en el semen abans del rentat	Els autors suggereixen l'existència de dos compartiments diferents de transmissió de l'HIV-1: sang i semen Cinc persones (45,5%) van tenir nivells no detectables de virus abans del rentat. D'elles, 4 varen ser negatives en el plasma seminal i totes 5 en els espermatozoides després del rentat seminal Tot i que els autors indiquen l'existència d'un grup control de donants HIV-1 negatius, no s'observa cap anàlisi de comparació a l'estudi

Referència/país	Objectius/ Disseny	Participants	Intervenció	Resultats	Conclusions	Observacions
Veiga A et al., 1999 ³⁴ Barcelona (Espanya)	Descriure els resultats del rentat de semen i de les tècniques de RHA (IA i FIV-ICSI) aplicades a parelles HIV-1 serodiscordants Sèrie clínica	75 parelles serodiscordants (homes HIV-1 positius) 209 mostres de semen amb rentat seminal	Gradient de densitat (50%, 70% i 95%; PureSperm) i <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR a uns 0,7ml de la fracció d'espermatozoides mòbils. Nivell de detecció: 200 còpies/ml)	Un 92,3% (193/209) PCR negativa, és a dir, un 7,7% de positius en la fracció d'espermatozoides Sobre la RHA: Dones 64 Cicles 115 Embarassos 32 Naixements 19 Dels 36 embarassos originats, un 25% (9) van ser múltiples (7 bessons i 2 trigèmims). PCR negativa a totes les dones i nadons	Tot i que el risc de la infecció no s'elimina al 100%, la IA i la FIV-ICSI després del rentat de semen semblen ser segures en parelles HIV-1 serodiscordants que desitgen tenir fills biològics	Es van avaluar 91 parelles des del febrer de 1997 al desembre de 1998 Es van tractar 75 parelles (64 amb IA i 11 amb FIV-ICSI) i es van cancel·lar 35 cicles d'IA i 2 de FIV-ICSI, dels quals 16 cicles per donar positiva la PCR Dels 4 embarassos amb FIV-ICSI, 3 van ser múltiples
Chyristie IL et al., 1998 ³⁵ Gran Bretanya	Avaluar diferents variants de rentat de semen per reduir la càrrega d'HIV-1 dels espermatozoides mòbils Sèrie clínica	20 homes HIV-1 positius i 12 homes HIV-1 negatius atesos per RHA (a les seves mostres de semen es va realitzar cultiu de creixement amb HIV-1 [H9/RF])	Mètode A: Gradient de densitat (50% i 90%; Percoll) amb solució EBSS i <i>swim-up</i> Mètode B: Gradient de densitat (50%, 90% i 100%; Percoll) amb solució EBSS i <i>swim-up</i> Mètode C: Gradient de densitat (50% i 90%; Ficoll) amb solució Menezo B2 i <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR de RNA-HIV-1 i DNA-HIV-1 (Nasba): avaluació qualitativa (nivell mínim de detecció de 400 còpies/ml amb 0,1ml) i quantitativa (de 400-800 còpies/ml amb 0,1 ml)	El semen d'homes HIV-1 negatiu amb cultiu de creixement cel·lular d'HIV-1 va presentar una reducció del virus de 1.000 vegades amb Percoll i de 100 amb Ficoll comparat amb els valors inicials Un 50% (10/20) de les mostres de semen d'homes HIV-1 positius van presentar valors per sobre del límit de detecció de la prova abans del rentat. Dels 10 restants, un 40% van ser positius al Nasba qualitatiu i d'aquests només un 10% (1/10) va ser positiu al quantitatiu El mètode amb Percoll va reduir les concentracions de virus de les preparacions d'espermatozoides d'homes negatiu a l'HIV-1 unes 1.000 vegades mentre que amb Ficoll unes 100 vegades	Aquest estudi no inclou en els resultats les mostres amb nivells no detectables a l'HIV-1 abans de realitzar els rentats	

Referència/pais	Objectius/ Disseny	Participants	Intervenció	Resultats	Conclusions	Observacions
Marina S et al., 1998 ^{3,6,52} Barcelona (Espanya)	Descriure el mètode de rentat de semen i presentar els resultats inicials de la seva aplicació en homes HIV-1 positius per al seu ús en IA Sèrie clínica	63 parelles HIV-1 serodiscordants (homes HIV-1 positius) 107 mostres de semen per rentat seminal	Gradient de densitat (50%, 70% i 90%; Percoll) i <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR (Amplicor). Nivell mínim de detecció de 200 còpies/ml per a l'RNA-HIV i almenys 10 cèl·lules infectades amb el virus Control de la infecció: - Dones: PCR i p24 al mes i als 3 mesos després de la IA i amb anticossos antiHIV-1 al mes de la IA. Les dones que van tenir fills, PCR després del naixement - Mens: presència d'anticossos antiHIV-1 en néixer	Un 94,4% (101) de les mostres de semen van tenir una PCR negativa i un 5,6% (6) van ser positives a l'HIV-1 Sobre la IA: Dones 63 Cicles 100 Embarassos 31 Parts 28 Embaràs/cicle 30,7% Naixements 37 Dels 31 embarassos, un 32% (10) van ser múltiples Cap seroconversió horitzontal ni vertical	Segons els autors el rentat de semen juntament amb l'avaluació amb PCR sembla prevenir la infecció amb HIV-1 en dones inseminades Els autors informen d'un cas en què es va realitzar la mateixa tècnica de rentat aplicant FIV-ICSJ ⁵²	En els 6 casos en què la PCR va ser positiva es va repetir el procediment de rentat seminal 1 mes després amb una altra mostra, resultant negativa la PCR
Dulloust E et al., 1998 ⁵ França	Avaluar l'efectivitat del rentat de semen en homes HIV-1 positius en diferents etapes de la infecció Sèrie clínica (abans-després?)	31 mostres de semen d'homes HIV-1 positius	Gradient de densitat (47,5% i 95%; Percoll) Avaluació amb PCR i cultiu Comparació de la càrrega viral en sang i semen amb la fracció d'espermatozoides obtinguda amb el rentat seminal	Detecció d'un 94% de RNA-HIV-1 en sang i un 84% en plasma seminal En un 35% (11 mostres) la càrrega RNA-HIV-1 en el plasma seminal va ser igual o superior a l' observada en sang Un 17% (4/23) de la fracció d'espermatozoides va mostrar RNA-HIV-1 Un 4% (1/25) de fraccions d'espermatozoides va mostrar DNA-HIV	La càrrega RNA-HIV en semen igual o superior a la plasmàtica, la detecció positiva de DNA-HIV en cèl·lules no espermàtiques i baixa quantitat de CD4 es van associar amb un increment de risc de trobar RNA-HIV en la fracció d'espermatozoides després del gradient de densitat	No queda clar si es va realitzar també <i>swim-up</i>

Referència/país	Objectius/ Disseny	Participants	Intervenció	Resultats	Conclusions	Observacions
Lasheeb AS et al., 1997 ³⁷ Gran Bretanya	Avaluar la factibilitat del rentat de semen en un programa de RHA Sèrie clínica	12 mostres de semen de 9 pacients HIV-1 positius amb rentat seminal Només 6 mostres van tenir una adequada concentració d'espermatozoides per realitzar l'anàlisi	Gradient de doble densitat (40% i 80%; Percoll) i <i>swim-up</i> Avaluació amb PCR (Nasba)	Abans del rentat, en 10 mostres es va detectar l'RNA i en 4 el DNA proviral El rentat de semen va reduir la càrrega viral, tant DNA com RNA, a límits inferiors als detectables	El rentat de semen realitzat prèviament a la IA podria reduir el risc de transmissió del virus a la parella seronegativa	Dos individus a qui es va observar el virus van donar més de dues mostres de semen. Es va observar concordança entre aquests individus amb l'RNA però no amb el DNA
Semprini AE et al., 1992 ^{8,38} Itàlia	Anàlitzar l'efectivitat del rentat de semen en homes HIV-1 positius per IA de la seva parella Sèrie clínica	29 parelles serodiscordants (homes HIV-1 positius) 59 mostres de semen amb rentat seminal	Gradient de centrifugació (Menezzo B2) i <i>swim-up</i> Detecció de l'HIV-1 a la fracció d'espermatozoides mòbils amb immunofluorescència indirecta IA amb espermatozoides negatius a la prova Control de la transmissió horitzontal de la infecció (totes les dones als 6 mesos i 18 dones als 18 mesos després de la IA) i vertical (anticossos anti-HIV-1 i nivells limfòcits normals als nadons)	Totes les mostres rentades varen ser negatives a la detecció de l'HIV-1 Sobre la IA: Dones 29 Cicles 59 Embarassos 17 Avortaments 4 Fertilització/IA 1,9 Naixements 10 Cap seroconversió en les dones ni en els nadons	Segons el autors, els resultats poden ajudar al fet que les parelles serodiscordants puguin tenir fills de forma segura	Semprini et al., a l'any 1997 indiquen que han realitzat la tècnica de rentat de semen a més de 350 parelles serodiscordants, més de 1.000 cicles d'inseminació i prop de 200 naixements sense cap seroconversió a les dones ni als nadons ³⁸

TE: transferència embrionària; FIV: fertilització *in vitro*; IUU: inseminació intrauterina; IA: inseminació artificial; VHC: virus hepatitis C; TARGA: tractament antiretroviral de gran activitat; EBSS: *Earle's Balanced Salt Solution*; PCR: reacció en cadena de la polimerasa; RHA: □

BIBLIOGRAFIA

1. Colom J, Giménez A, directors. Guia clínica de l'HIV 2003 [monografia a internet] Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2003. [consultat el: 24-02-04]. Disponible a: http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/sida/dir1_l4_doc_3304.html
2. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2004 edition. Baltimore, MD: Johns Hopkins; 2004.
3. Comissió assessora sobre tècniques de reproducció humana assistida a Catalunya. Tècniques de reproducció humana assistida I VIH. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2002.
4. 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.
5. Dulioust E, Tachet A, De Almeida M, Finkielstejn L, Rivalland S, Salmon D, et al. Detection of HIV-1 in seminal plasma and seminal cells of HIV-1 seropositive men. *J Reprod Immunol*. 1998;41(1-2):27-40.
6. Byrn RA, Kiessling AA. Analysis of human immunodeficiency virus in semen: indications of a genetically distinct virus reservoir. *J Reprod Immunol*. 1998;41(1-2):161-76.
7. Englert Y, Van Vooren JP, Place I, Liesnard C, Laruelle C, Delbaere A. ART in HIV-infected couples: has the time come for a change of attitude? *Hum Reprod*. 2001;16(7):1309-15.
8. 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.
9. Bandivdekar AH, Velhal SM, Raghavan VP. Identification of CD4-independent HIV receptors on spermatozoa. *Am J Reprod Immunol*. 2003;50(4):322-7.
10. Baccetti B, Benedetto A, Burrini AG, Collodel G, Ceccarini EC, Crisa N, et al. HIV-particles in spermatozoa of patients with AIDS and their transfer into the oocyte. *J Cell Biol*. 1994;127(4):903-14.
11. Baccetti B, Benedetto A, Collodel G, di Caro A, Garbuglia AR, Piomboni P. The debate on the presence of HIV-1 in human gametes. *J Reprod Immunol*. 1998;41(1-2):41-67.
12. Alexander NJ. HIV and germinal cells: how close an association? *J Reprod Immunol*. 1998;41(1-2):17-26.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Nordic Association for Andrology (NAFA). Manual on basic semen analysis 2002. (final version 11-03-02) [monografia a internet]. [consultat el 24-02-04]. Disponible a: <http://www.ki.se/org/nafa/manual/Manual2002.pdf>
18. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la Sida de Catalunya (CEESCAT). Sistema Integrat de vigilància epidemiològica de l'HIV/SIDA a Catalunya (SIVES). Informe anual 2003. Barcelona: CEESCAT. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 2003. [document tècnic CEESCAT núm. 16].
19. Busquets A, Gómez F, Tur R. [document a internet]. SIDA y reproducción asistida: nuestra experiencia. Ponència presentada al II Congrés Mundial de Bioètica, celebrat a Gijón, del 30 de setembre 4 d'octubre de 2002. [consultat el 27-02-04]. Disponible a: <http://www.iudex.us.es/aprofesio/pdf/bisi1002.pdf>
20. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F, et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Hum Reprod*. 2003;18(6):1244-9.
21. Weigel MM, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Golz J, Gurtler L, Doerr HW, et al. Diagnostics and treatment of HIV-discordant couples who wish to have children. *Eur J Med Res*. 2001;6(7):317-21.
22. Politch JA, Xu C, Tucker L, Anderson DJ. Separation of human immunodeficiency virus type 1 from motile sperm by the double tube

- gradient method versus other methods. *Fertil Steril*. 2004;81(2):440-7.
23. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993;270(21): 2598-601.
 24. Peña JE, Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil Steril*. 2003;80(2):356-62.
 25. Sauer MV, Chang PL. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(4):627-33.
 26. Cleary-Goldman J, Peña JE, Thornton MH, Robinson JN, D'Alton ME, Sauer MV. Obstetric outcomes of human immunodeficiency virus-1-serodiscordant couples following in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Am J Perinatol*. 2003;20(6):305-11.
 27. Meseguer M, Garrido N, Gimeno C, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Comparison of polymerase chain reaction-dependent methods for determining the presence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in washed sperm. *Fertil Steril*. 2002;78(6):1199-202.
 28. Leruez-Ville M, De Almeida M, Tachet A, Dulioust E, Guibert J, Mandelbrot L, et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. *AIDS*. 2002;16(17):2267-73.
 29. Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Patsoula E, Bletsas R, Michalakis S. Birth of two infants who were seronegative for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) after intracytoplasmic injection of sperm from HIV-1-seropositive men. *Fertil Steril*. 2001;75(1):210-2.
 30. Hanabusa H, Kuji N, Kato S, Tagami H, Kaneko S, Tanaka H, et al. An evaluation of semen processing methods for eliminating HIV-1. *AIDS*. 2000;14(11):1611-6.
 31. Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS*. 2000;14(14):2093-9.
 32. Gilling-Smith C. HIV prevention. Assisted reproduction in HIV-discordant couples. *AIDS Read*. 2000;10(10):581-7.
 33. Kim LU, Johnson MR, Barton S, Nelson MR, Sontag G, Smith JR, et al. Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children. *AIDS*. 1999;13(6):645-51.
 34. Veiga A, Coll O, Tur R, Busquets A, Barri PN. Assisted reproductive technologies and HIV-1 serodiscordant couples. *Prenatal and Neonatal Medicine*. 1999;4(5):356-61.
 35. Chrystie IL, Mullen JE, Braude PR, Rowell P, Williams E, Elkington N, et al. Assisted conception in HIV discordant couples: evaluation of semen processing techniques in reducing HIV viral load. *J Reprod Immunol*. 1998;41(1-2):301-6.
 36. Marina S, Marina F, Alcolea R, Expósito R, Huguet J, Nadal J, et al. Human immunodeficiency virus type 1--serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 1998;70(1):35-9.
 37. Lasheeb AS, King J, Ball JK, Curran R, Barratt CLR, Afran M, et al. Semen characteristics in HIV-1 positive men and the effect of semen washing. *Genitourinary Medicine*. 1997;73(4):303-5.
 38. Semprini AE, Fiore S, Pardi G. Reproductive counselling for HIV-discordant couples [carta]. *Lancet*. 1997;349(9062):1401-2.
 39. Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Liesnard C, Place I, Vannin AS, et al. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):149-62.
 40. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, Livornese L Jr, Van Uitert B, Henning K, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1803-9.
 41. Duerr A, Jamieson D. Assisted reproductive technologies for HIV-discordant couples. *Am J Bioeth*. 2003;3(1):45-7.
 42. Dulioust E, Du AL, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2112-8.
 43. Pollack IF. Pediatric brain tumors. *Semin Surg Oncol*. 1999;16(2):73-90.
 44. McGee G. *El bebé perfecto*. Barcelona: Editorial Gedisa; 2003.
 45. Klein J, Peña JE, Thornton MH, Sauer MV. Understanding the motivations, concerns, and desires of human immunodeficiency virus 1-serodiscordant couples wishing to have children through assisted reproduction. *Obstet Gynecol*. 2003;101(5 Pt 1):987-94.
 46. Casado M. Reproducción humana asistida: los problemas que suscita desde la bioética y el derecho. [publicació seriada a internet]. *Papers*. 1997 [consultat el 14-03-03];(53):37-44. Disponible a: <http://www.bib.uab.es/pub/papers/02102862n53p37.pdf>

47. Pennings G. Personal desires of patients and social obligations of geneticists: applying preimplantation genetic diagnosis for non-medical sex selection. *Prenat Diagn.* 2002;22(12):1123-9.
48. Berlin I. *Cuatro ensayos sobre la libertad*. Madrid: Alianza Editorial; 1988.
49. Shivas T. HIV-1, reproduction, and justice: What is Society's Obligation? *Am J Bioeth.* 2004;3(1):63-4.
50. Drapkin A. HIV and assisted reproductive technology: women and healthcare policy. *Am J Bioeth.* 2003;3(1):41-3.
51. Dresser R. *When science offers salvation. Patient advocacy and research ethics*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2001.
52. Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Expósito R, Huguet J. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from an HIV-1-seropositive man. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3247-9.
53. Laursen SB, Andersen CY, Hindkjaer J, Erb K. A clinical study comparing PureSperm and Sperm-Filter for density gradient separation of human spermatozoa in assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(10):929-35.
54. Rhodes R. Moral deliberation about fertility treatment for HIV-1 serodiscordant couples. *Am J Bioeth.* 2003;3(1):50-3.
55. Gifford AL, Cunningham WE, Heslin KC, Andersen RM, Nakazono T, Lieu DK, et al. Participation in research and access to experimental treatments by HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;346(18):1373-82.
56. Steinbrook R. HIV infection--a new drug and new costs. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2171-2.

LLISTA D'ABREVIACIONS

- ACA: assaig comparatiu aleatoritzat
- ASRM: American Society for Reproductive Medicine
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention
- FIV: fecundació *in vitro*
- HIV: virus de la immunodeficiència adquirida
- ICSI: injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides
- IIU: inseminació intrauterina
- INAHTA: xarxa internacional d'agències d'avaluació de tecnologies mèdiques
- PCR: reacció en cadena de la polimerasa
- RHA: reproducció humana assistida
- TARGA: tractaments antiretrovirals de gran activitat



INFORMES D'AVALUACIÓ AATRM

- Oliva G, Pons JMV. **Rentat de semen en parelles HIV serodiscordants per al seu ús en tècniques de reproducció humana assistida.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Setembre de 2004 (català i castellà)
- Serra-Sutton V, Hausmann S, Bartomeu N, Berra S, Elorza Ricart JM, Rajmil L. **Experiències de Recerca i Polítiques de salut relacionades amb immigració en altres països europeus. El cas dels Països Baixos, el Regne Unit i Suïssa.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Juny de 2004 (català i castellà)
- Berra S, Elorza Ricart JM, Bartomeu N, Hausmann S, Serra-Sutton V, Rajmil L. **Necessitats en salut i utilització dels serveis sanitaris en la població immigrant a Catalunya. Revisió exhaustiva de la literatura científica.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Maig de 2004 (català i castellà)
- Pons JMV. **Decisions informades: la selecció de sexe.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre de 2003 (català i castellà)
- Solà-Morales O, Elorza JM. **Coagulòmetres portàtils. Revisió de l'evidència científica i avaluació econòmica del seu ús en l'autocontrol del tractament anticoagulant oral.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol de 2003 (català i castellà)
- Pla R, Pons JMV, Gonzalez JR, Borràs JM. **Hi ha nivells assistencials en cirurgia oncològica? Els que més en fan, ho fan millor? Informe sobre la relació entre volum de procediments i resultats en cirurgia oncològica.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Març de 2003 (català i castellà)
- Navarro MD (coordinació), Sánchez E, Aymerich M, Guillamón I, Espallargues M, Pons JMV. **Procés d'avaluació dels projectes de recerca presentats a la convocatòria de La Fundació La Marató de TV3 sobre la sida.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Març de 2003 (català i castellà)
- Gallofré M. **Neuroradiologia terapèutica en la patologia vascular cerebral.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Març de 2003 (català)
- Estrada MD. **Estat de coneixement sobre l'electroestimulació medul·lar de doble electròde.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Març de 2003 (català)
- Espallargues M, Sampietro-Colom L, Castells X, Pinto JL, Rodríguez E i Comas M. **Elaboració d'un sistema de prioritització de pacients en llista d'espera per a cirurgia de cataractes i artroplàstia de maluc i genoll.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener de 2003 (català i castellà)
- Oliva G, Estrada MD. **Tractaments d'hiperestimulació ovàrica controlada en les tècniques de reproducció humana assistida.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol de 2002 (català)
- Oliva G. **Cicle de tractament en les tècniques de reproducció humana assistida. Delimitació del concepte.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol de 2002 (català)
- Unitat de Recerca. **Principals centres de recerca en ciències de la salut a Catalunya.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny de 2002 (català, castellà i anglès)
- Estrada MD. **Pacients amb resposta baixa a la hiperestimulació ovàrica controlada en la reproducció humana assistida. Definició, factors de pronòstic i possibles abordatges.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny de 2002 (català)
- Membres de l'AATM, Representants de la Societat Catalana d'Oftalmologia (SCO). **Cirurgia de cataracta: definició de criteris d'indicació i utilització a Catalunya.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig de 2002 (català)
- Membres de l'AATM, Representants de la Societat Catalana de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia (SCCOT). **Alliberament del túnel carpià: definició de criteris d'indicació i utilització a Catalunya.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig de 2002 (català)
- Membres de l'AATM, Representants de la Societat Catalana de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia (SCCOT). **Artroscòpia de genoll: definició de criteris d'indicació i utilització a**

Indiqueu l'informe de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques que desitgeu rebre:

Títol: _____

Idioma: català castellà anglès

Dades del sol·licitant

Nom i cognoms: _____

Centre: _____

Adreça: _____

Ciutat: _____ Codi Postal: _____ País: _____

Telèfon: _____ Fax: _____ E-mail: _____

- Catalunya.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig de 2002 (català)
- Oliva G, Vilarasau J, Martín-Baranera M. **La valoració preoperatòria en els centres quirúrgics catalans: pràctica i opinió dels professionals implicats.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril de 2002 (català i castellà)
 - Estrada MD. **L'antagonista Cetrorelix vs els agonistes de l'hormona d'alliberament gonadotropínica (GnRH). Eficàcia, seguretat i cost de la supressió hipofisiària per a la reproducció humana assistida.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril de 2002 (català)
 - Alonso C, Cisnal M, García D, Grau I, Onaga H, Pallarés R. **Epidemiologia de la resistència bacteriana a l'àrea del Baix Llobregat.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril de 2002 (català i castellà)
 - Pons JMV. **Transplantament de fetge de donant viu.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener de 2002 (català i castellà)
 - Estrada MD, Parada I. **Registre d'equipaments de tecnologia mèdica a Catalunya (31 d'octubre de 2000).** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre de 2001 (català i castellà)
 - Larizgoitia I. **Diagnòstic precoç del càncer cervical: coneixement actual sobre velles i noves tecnologies.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre de 2001 (català i castellà)
 - Almazán C, Espallargues M. **Fototeràpia extracorpòria (fotoafèresi) per al tractament de la Síndrome de Sézary i la malaltia de l'empelt contra l'hoste.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol de 2001 (català i castellà)
 - Felisart J, Requena J, Roqueta F, Saura RM, Suñol R, Tomàs S. **Serveis d'urgències: indicadors per mesurar els criteris de qualitat de l'atenció sanitària.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny de 2001 (català i castellà)
 - Estrada MD. **Síndrome de fatiga crònica.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril de 2001 (català i castellà)
 - Espallargues M, Gallo P, Pons JMV, Sampietro-Colom L. **Situació i abordatge de les llistes d'espera a Europa.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre de 2000 (català)
 - Picaza JM, Serra-Prat M, Gallo P. **El consum de recursos dels malalts oncològics durant l'últim mes de vida: el paper dels PADES.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 2000 (català i castellà)
 - Serra-Prat M, Espallargues M, Gallo P, Torné E. **Prescripció d'antiretrovirals a Catalunya.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny de 2000 (català)
 - Gallo P, Serra-Prat M, Granados A. **Equitat en la provisió de serveis sanitaris a Catalunya.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 2000 (català, castellà i anglès)
 - Pons JMV. **Membranes d'alta permeabilitat en l'hemodiàlisi.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig de 2000 (català)
 - Gallego R. **Tipus d'agències i estructures pressupostàries: Anàlisi de la separació entre comprador i proveïdor en l'administració sanitària catalana.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 2000 (català, castellà i anglès)
 - Larizgoitia I, Estrada MD, García-Altés A. **FSH-recombinant com a adjuvant en la reproducció assistida. Algunes dades sobre eficàcia i eficiència de l'FSH recombinant en relació amb l'FSH d'origen urinari.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Febrer 2000 (català, castellà i anglès)
 - Serra Prat M. **Cribratge neonatal de la fibrosi quística.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 2000 (català)
 - Pons JMV. **El tractament d'infusió subcutània contínua d'insulina amb bomba portàtil en malalts amb diabetis tipus 1.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 2000 (català i castellà)
 - Estrada MD. **Eficàcia i seguretat de la lipoplàstia per ultrasons interna (o endotermòlisi).** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1999 (català)
 - Larizgoitia I. **Amigdalectomia: evidència científica, pràctica clínica i incerteses.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig 1999 (català i castellà)
 - Almazán C, Gallo P. **Avaluació de l'aplicació de la telemedicina en neurocirurgia: Benefici clínic de la telemedicina. Avaluació econòmica de la telemedicina.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig 1999 (anglès)
 - Pons JMV. **Elements per a la millora de l'efectivitat i l'eficiència en la substitució protètica de maluc.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 1999 (català)
 - Pons JMV. **L'allargament d'extremitats en l'acondroplàsia.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 1999 (català)
 - Larizgoitia I. **Eficàcia i efectivitat del làser Holmium: Yag en cirurgia ortopèdica.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Març 1999 (castellà i anglès)
 - Almazán C. **Els efectes dels camps magnètics residencials en la població infantil.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 1999 (català)
 - Tous F, Piqueras J. **Criteris mínims de qualitat de les exploracions amb tomografia computada.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1998 (català)
 - Jovell AJ, Aymerich M, García-Altés A, Serra-Prat M. **Guia de pràctica clínica del tractament eradicador de la infecció per Helicobacter pylori associada a l'úlcer duodenal a l'atenció primària.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecno-

logia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Setembre 1998 (català)

- Aymerich M, García-Altés A, Jovell AJ. **Revisió de l'evidència científica de les implicacions clíniques i econòmiques de la resistència bacteriana a la vancomicina.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 1998 (català)
- Aymerich M, Almazán C, Jovell AJ. **Avaluació de l'ecografia obstètrica per al control de l'embaràs a l'atenció primària.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1997 (català i castellà)
- Pons JMV. **La terapèutica inhalatòria amb òxid nítric.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 1997 (català)
- Serra-Prat M, Aymerich M, Jovell E, Jovell A. **Eficàcia i seguretat del tractament trombolític en el trom-boembolisme pulmonar.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 1997 (català)
- Oliva G, Almazán C. **Anàlisi del MTI PhotoscreenerTM per a la detecció precoç d'anomalies visuals en la infància.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Març 1997 (català i castellà)
- AHFMR, SBU, AATM, OSTEB, NHS-CRD. **Efectivitat del cribratge amb densitometria òssea i de l'ús del tractament hormonal substitutiu i de la calcitonina de salmó inhalada en l'osteoporosi.** Primer projecte de col.laboració internacional de la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA). Edmonton: Canadà; Setembre 1996 (castellà i anglès)
- Bos M, Carlsson P, Kooij S, Liaropoulos L, Sampietro-Colom L, Schilling J i el subgrup "Technology Assessment and Insurance Coverage" del Projecte EUR-ASSESS. **El paper de l'avaluació de la tecnologia mèdica en l'establiment de polítiques de cobertura de serveis: el cas del tractament invasiu en cardiologia en cinc països europeus.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Desembre 1996 (català i anglès)
- Pons JMV, Granados A. **El desfibril·lador automàtic implantable: l'experiència catalana (1989-1995) i elements en la seva avaluació.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 1997 (català)
- Pons JMV, Jovell AJ. **Els trombolítics sistèmics en l'infart cerebral agut.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1996 (català i castellà)
- Borràs JM, coordinador. **El cribratge de càncer de mama a Catalunya: cost-efectivitat, impacte assistencial i cost del tractament del càncer de mama.** Barcelona: Institut Català d'Oncologia i Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1996 (català i castellà)
- Pons JMV. **La revascularització transmiocàrdica amb làser.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1996 (català i castellà)
- Aymerich M, Jovell AJ. **Revisió de l'evidència científica dels productes comercials basats en els camps electromagnètics.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Agost 1996 (català i castellà)
- Sampietro-Colom L. **Querectomia fototerapèutica amb làser Excimer.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol 1995 (català i castellà)



**Membre fundador de la Xarxa
Internacional d'Agències
d'Avaluació de Tecnologia Mèdica
(INAHTA)**



**Centre col·laborador de
l'Organització Mundial de la
Salut en Avaluació de Tecnologia
Mèdica**



**Membre de la Red IRYSS. Xarxa
de recerca cooperativa per a la
Investigació en Resultats de Salut i
Serveis Sanitaris**