

TÈCNIQUES DE REPRODUCCIÓ HUMANA ASSISTIDA I VIH

Comissió Assessora
sobre tècniques de reproducció humana assistida
a Catalunya

Aquest document ha estat aprovat a la 41 reunió de la
Comissió Assessora sobre tècniques de reproducció humana assistida
a Catalunya, que va tenir lloc el dia 31 de maig de 2002 a la seu del
Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

GRUP DE TREBALL SOBRE TÈCNIQUES DE REPRODUCCIÓ HUMANA ASSISTIDA I VIH

Elisabeth Buira	Departament de Sanitat i Seguretat Social
Josep M Busquets	Departament de Sanitat i Seguretat Social
Oriol Coll	Hospital Clínic de Barcelona
Simón Marina	Centro de Reproducción Asistida CEFER
Encarna Roca	Universitat de Barcelona
Rosa Tur	Institut Universitari Dexeus

MEMBRES DE LA COMISSIÓ ASSESSORA SOBRE TÈCNIQUES DE REPRODUCCIÓ HUMANA ASSISTIDA A CATALUNYA

Joaquim Calaf i Alsina (president), Francesc Abel i Fabre, Pere N. Barri i Ragué, Montserrat Boada i Palà, Nuria Camps i Belloch, Josep Egozcue i Cuixart, Diana Guerra i Diaz, Simón Marina i Avendaño, Encarna Roca i Trias, Joan Antoni Vanrell i Diaz, Josep M Busquets i Font (secretari).

1. INTRODUCCIÓ

Catalunya, per diferents raons, ha esdevingut pionera a tot l'Estat en els avenços de les tècniques de reproducció assistida i és un referent internacional en la introducció de noves tècniques en aquesta especialitat. Aquest paper capdavanter també ha tingut ressò pel que fa a abordar l'aplicació d'aquests procediments a persones portadores del VIH, sobretot si tenim en compte l'alta prevalença de la infecció en parelles en edat fèrtil. Per això, igual que s'ha fet en altres països del nostre entorn, la Comissió de Tècniques de Reproducció Humana Assistida a Catalunya (CTRHAC) ha volgut establir un posicionament que ajudi a solventar les demandes dels usuaris i que sigui compatible amb l'ètica i la bona pràctica dels professionals.

En aquest document es tracten els aspectes relacionats amb el desig de tenir un fill per part de les parelles en què la dona, l'home o tots dos alhora són portadors del VIH. La situació canviant d'aquesta infecció fa que postures i raonaments que aconsellaven que aquestes parelles no tinguessin descendència, ara, a la llum dels nous avenços, hagin de ser revisats, sense que això pugui significar, a la comunitat, una disminució de les mesures que s'han mostrat efectives per al control de l'extensió d'aquesta malaltia.

Si cada malaltia és susceptible d'una anàlisi individualitzada, creiem que les recomanacions que es fan són, en general, extensibles a altres infeccions virals diferents del VIH.

2. EPIDEMIOLOGIA

Segons les estimacions fetes pel Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la Sida de Catalunya (CEESCAT), el nombre de persones infectades pel VIH, a Catalunya, a la fi de l'any 2000, estava al voltant de 28.572 (20.483-36.565); és a dir, el 0,46% del total de la població catalana o 7 de cada 1000 persones entre 15 i 64 anys d'edat.

	Població estimada	Persones infectades
Dones (15-49 anys)	1.604.741	4005
Homes (15-64 anys)	2.047.080	11.237
Casos de sida pediàtric a Catalunya: 213 (0,68%) sobre 13.136 casos de sida a Catalunya, entre 1981-2000.		

De les dades del CEESCAT es desprèn que podrien existir al voltant de 4000 dones i 11.237 homes en edat fèrtil infectats pel VIH. Aquestes dades de prevalença de la infecció pel VIH s'han calculat a través de la població centinella, això fa que siguin una aproximació per estimar la prevalença global de la infecció en una població de referència. Malgrat les limitacions d'aquestes dades, s'observa una tendència a la disminució del nombre de persones infectades a Catalunya, d'un 0,53% a un 0,46%.

Per tal de confirmar aquestes dades s'ha ideat un sistema de monitoratge de nous diagnòstics d'infecció pel VIH, a través de la declaració confidencial per part dels metges, a partir de l'1 de gener de 2001, que permetrà una major precisió en les dades.

3. TRANSMISSIÓ VERTICAL

En el nostre entorn, si no es prenen mesures preventives, la taxa de transmissió vertical del VIH és entre el 15% i el 20%. Espanya és el país d'Europa Occidental amb el nombre més alt de casos de sida pediàtrica. Aquest important nombre de nens infectats pel VIH-1 s'explica per l'alta prevalença d'aquesta infecció en dones en edat fèrtil. Segons el Registre Nacional de Casos de Sida, el primer nen diagnosticat per transmissió vertical va ser comunicat l'any 1984. Fins al juny de 2000, s'havien declarat un total de 837 casos en nens infectats a través d'aquesta via. Madrid, Catalunya i Andalusia van ser les comunitats amb un nombre més alt de casos.

La incidència màxima es va produir al 1988, amb un total de 90 nous nats infectats. Aquesta xifra es va mantenir, més o menys estable, fins

al 1995; però després de la introducció dels fàrmacs antiretrovirals (ZDV) com a profilaxi de la transmissió vertical es va iniciar un ràpid descens (12 casos a l'any 2000) la qual cosa fa suposar que la tònica serà descendent en els propers anys. Als països més desenvolupats, l'obstacle per aconseguir la total eradicació de la transmissió vertical són les mares que consulten en èpoques avançades de la seva gestació o en el moment del part, majoritàriament són dones addictes a drogues per via parenteral.

Actualment, gràcies a l'aplicació de mètodes de prevenció eficaços, principalment amb l'ús d'antiretrovirals amb pautes supressores (TARGA), la taxa de transmissió vertical es situa entre l'1% i el 2%. Com a exemple, podem assenyalar que a l'Hospital Clínic de Barcelona, amb 25 a 30 parts a l'any de dones infectades, no s'ha produït cap cas de transmissió vertical des de novembre de 1998.

Malgrat el fet que s'han descrit complicacions maternes o fetals per l'ús d'antiretrovirals, són poc freqüents, tot i que es desconeix la seva transcendència a llarg termini.

4. PRONÒSTIC

El pronòstic d'aquests malalts ha canviat. Al principi, es va considerar com una afecció mortal i pràcticament tots els malalts evolucionaven cap a formes greus de la malaltia, amb complicacions clíniques definitòries de sida, en un termini aproximat de 10 anys. La supervivència posterior, després de l'aparició d'aquestes complicacions –la més freqüent era la pneumònia per *Pneumocystis carinii*– solia ser d'un any. Actualment, les modernes combinacions de fàrmacs antiretrovirals –TARGA–, en els països on aquests tractaments són disponibles, han retardat i fins i tot evitat la progressió cap a la sida, aconseguint un increment de les expectatives de vida dels infectats i una franca disminució dels morts. En aquests moments, pot considerar-se com una malaltia crònica i s'espera que molts dels infectats podran veure's lliures de les seves complicacions inherents. És per això que els individus que la presenten, molts d'ells asimptomàtics i amb unes expectatives

de vida millors, es plantegen la possibilitat de tenir descendència. La conseqüència més immediata d'aquesta situació és la necessitat d'un consell reproductiu positiu que no plantegi, com abans, evitar a ultrança l'embaràs en aquelles parelles en què un o ambdós dels seus membres són seropositius.

Actualment, la baixa taxa de transmissió mare-fill, així com l'espectacular millora en el pronòstic de la malaltia, han motivat que aquestes parelles puguin tenir expectatives de tenir fills. Per això, els professionals de la sanitat implicats han de saber oferir-los una resposta adequada a les seves necessitats.

5. FERTILITAT I VIH

Fertilitat femenina i VIH

Anys enrera, s'havia descrit una disminució de la fertilitat en dones portadores del VIH, però els nombrosos factors implicats fan difícil estudiar la implicació entre aquesta infecció i la fertilitat. Alguns estudis han suggerit que el VIH pot tenir un efecte advers sobre la fertilitat, tant en les dones simptomàtiques com en les asimptomàtiques. A més, altres estudis troben que hi ha un increment en la taxa d'avortaments espontanis.

Fertilitat masculina i VIH

Pel que fa a la fertilitat masculina, s'han descrit alteracions importants en el seminograma (oligo, asteno i teratozoospermia), les causes de les quals no són ben conegudes. Per contra, altres estudis no evidencien grans diferències entre els pacients VIH positius i els no infectats.

6. ESTAT ACTUAL DE LA REPRODUCCIÓ EN HOMES VIH+

El cas més freqüent és la demanda de reproducció de parelles serodiscordants en les quals l'home és portador del VIH. S'estima que la probabilitat de contreure la infecció a través d'un episodi sexual no prote-

git depèn de diversos factors: càrrega viral de l'infectat, coexistència d'altres malalties de transmissió sexual, factors immunitaris, etc. Oscil·la entre el 0,08% i el 0,2%. Per això, tradicionalment, s'ha indicat l'ús de preservatiu per evitar el risc de transmissió a l'altre membre de la parella no infectat. Bàsicament, es recomanava la inseminació artificial amb semen d'un donant, encara que això comportés que el pare hagués de renunciar a la paternitat biològica.

Està demostrat que el semen és un vehicle de la infecció pel VIH; tot i que la seva presència dins de l'espermatozoide no sembla possible, per la seva absència de receptors, això segueix sent un tema controvertit. La quantitat de virus present en el semen depèn de molts factors. Per una banda, no sempre és possible detectar-los en tots els individus infectats, i per l'altra, s'han demostrat partícules virals lliures al semen o integrades a la fracció cel·lular del líquid ejaculat (forma proviral) en individus infectats pel VIH i que reben TARGA, amb nivells de càrrega viral imperceptibles al plasma. Aquest fet corrobora el paper de reservori que té el tracte genital masculí pel VIH. Aquests individus, tot i tenir una càrrega viral imperceptible al plasma, tenen capacitat de transmetre-la sexualment i, per tant, els obliga a continuar utilitzant preservatius en les seves relacions sexuals, cosa que impossibilita la seva fertilitat.

Semprini (1992) va publicar 12 gestacions de parelles serodiscordants aconseguides mitjançant inseminació artificial, després de separar els espermatozoides mòbils de la resta del líquid ejaculat. En aquesta petita sèrie, cap mare no es va seroconvertir i no hi va haver cap nounat infectat.

Mandelbrot (1997), considerant el baix risc de contagi que comporten les relacions sexuals sense protecció, no va considerar necessària la inseminació artificial amb un rentat seminal previ a les parelles serodiscordants. També aconsellava mantenir relacions sexuals sense protecció durant el període periovulatori. Així, en 92 parelles es van aconseguir 104 embarassos, tot i que 4 d'aquestes dones van seroconvertir (4,5%).

Posteriorment, Semprini (1997) va publicar una sèrie de més de mil inseminacions artificials en 350 parelles serodiscordants, amb 200 gestacions sense cap cas de seroconversió al VIH en la dona ni d'infecció en el nou-nat. Aquests resultats favorables li feien remarcar la necessitat de protecció en cada relació sexual d'aquestes parelles, ja que el risc de contagi, malgrat ser baix, existia.

Més recentment, diversos grups a Barcelona han utilitzat la mateixa metodologia, aconseguint els mateixos resultats.

	TRA	Parelles	Cicles	Gesta- cions	Parts	Nascuts vius	Gesta- cions en curs	Trans- missió vertical	Trans- missió horitzontal
Nbre. total de casos	IA	581	1122	252	187	215	35	0	0
	FIV	148	198	92	45	62	28	0	0
Dades a 30 de març 2002									
TRA: tècnica de reproducció assistida; IA: inseminació artificial; ITV: fecundació <i>in vitro</i> .									

Després del rentat seminal, es realitza una determinació de la presència del VIH, mitjançant PCR, amb la finalitat de comprovar l'efectivitat del rentat. Els resultats obtinguts pels diferents equips que fins ara han utilitzat aquesta tècnica (sense cap cas de seroconversió) ens suggereixen que el rentat seminal i la posterior comprovació amb PCR negativa és una tècnica segura i reproduïble, tant amb la inseminació artificial com amb la fecundació *in vitro*. Tot i que no es pot assegurar completament la possibilitat de seroconversió de la dona, el risc sembla ser mínim. D'altra banda, la missió fonamental d'aquesta tècnica és reduir el risc quan el desig de gestació és important.

7. ESTAT ACTUAL DE LA REPRODUCCIÓ EN DONES HIV+

El desig d'embaràs no és diferent en la dona seropositiva respecte a la que no ho és. Tal com es comenta a l'apartat 3, el risc de transmissió mare-fill del VIH en una dona amb control de la malaltia és, com a

molt, de l'1% al 2%. En general, els antiretrovirals que requereix la dona infectada per al control de la seva malaltia són suficients per prevenir la transmissió vertical del VIH. Aquests fàrmacs poden produir problemes com hiperglucèmia (inhibidors de la proteasa) o toxicitat mitocondrial (nucleòsids), que es manifesten com a neuropatia, miopatia i acidosi làctica, entre d'altres, amb risc d'afectació greu de la mare o el fetus. Sortosament, aquests problemes són molt poc freqüents i, en general, reversibles. Els beneficis obtinguts són molt superiors als riscos. D'altra banda, l'ús d'antiretrovirals, fins i tot en el primer trimestre de la gestació, encara que avui per avui es desconeix la seva transcendència real, no sembla que estigui associat a malformacions.

Com en qualsevol patologia associada a un risc perinatal, el consell preconcepcional és imprescindible. Les dones infectades pel VIH han de planificar la seva gestació i han d'estar informades de les possibles complicacions que hi poden haver. Aquelles dones amb una estabilitat immunitària i virològica, amb medicació antiretroviral efectiva, poden optar per una gestació amb un risc mínim. En aquests casos, quan l'home no està infectat, es pot aconsellar l'autoinseminació o el buidat del preservatiu a la vagina.

El problema es presenta quan la parella no aconsegueix una gestació espontània i/o requereix tècniques de reproducció assistida. Fins al moment actual, aquesta circumstància ha estat quasi sempre una contraindicació formal per a qualsevol tipus d'assistència. Aleshores, l'equip sanitari s'encara a diversos problemes que cal resoldre:

- Pot participar en l'obtenció d'una gestació amb el risc d'infecció perinatal pel VIH?
- És acceptable el risc de transmissió de la infecció al personal sanitari per la seva manipulació?
- És acceptable el risc de contaminació d'altres mostres del laboratori?

Les dues últimes qüestions són fàcils de contestar: en un laboratori específicament preparat, el risc de contaminació del personal sanitari i de les altres mostres biològiques és mínim.

Respecte a la primera qüestió –el dret a la procreació– és un dret de qualsevol individu, els sanitaris han de saber donar l'ajuda necessària

per acomplir-lo i no se'n pot discriminar ningú per determinades circumstàncies. D'altres pacients amb malalties greus (diabetis, síndrome d'anticossos antifosfolípids) o amb defectes hereditaris que poden estar associats a uns mals resultats perinatals (prematuritat extrema, retard de creixement o mental, etc.) poden ser assistits de manera habitual en els centres de reproducció. Els pacients s'informen de manera exhaustiva i prenen la decisió que els sembla més adient.

Segons la nostra opinió, l'existència d'una infecció pel VIH en una dona no pot esdevenir una contraindicació per a la seva assistència, ja que la seva exclusió no seria ètica. De tota manera, serà imprescindible, com en qualsevol altra malaltia greu, l'assessorament individualitzat de cada cas.

En les condicions actuals de bon pronòstic *quod vitam* de la dona infectada, el baix risc de transmissió vertical i de complicacions associades a la medicació, i en les condicions de laboratori adequades, les pacients VIH positives han de rebre el mateix consell previ que les portadores d'altres malalties greus. Les decisions han de ser individualitzades per a cada parella; però mai, únicament, sobre la base de la infecció pel VIH.

8. LEGISLACIÓ RESPECTE A L'APLICACIÓ DE TÈCNiques DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA A PERSONES INFECTADES PEL VIH

Pel que fa als aspectes legals de les tècniques de reproducció assistida i el VIH, cal distingir-hi dues situacions diferents:

- 1^a) 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 del VIH. 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^a) 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, la solució de l'apartat anterior no es pot aplicar, per diverses raons:
- 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 eugenesia, 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 del VIH, cal tenir en compte que l'art. 1.3. de la Llei 35/1988 preveu la utilització de les tècniques de reproducció assistida: *"también 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 pel VIH 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, amb la finalitat 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.

La conclusió a la que cal arribar és que, en el cas d'una parella afectada pel VIH, és possible utilitzar les tècniques de reproducció assistida, amb la finalitat d'utilitzar les més adients a fi d'evitar la transmissió del virus, 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 fetes per persones afectades pel VIH, per les prohibicions derivades del RD 412/1996.

9. QUINA POSTURA CAL ADOPTAR?

Tal com hem vist, Catalunya és una àrea d'alta prevalença del VIH i, consegüentment, la sol·licitud d'ajuda de tècniques de reproducció assistida no és un fet inusual i obliga els professionals a fer-hi front.

Hi ha dues actituds davant del problema:

- 1) Excloure aquestes parelles de les tècniques de reproducció assistida, ja sigui per tal d'evitar a ultrança la transmissió vertical del VIH o a la dona no infectada, i/o per no disposar d'un laboratori adaptat per a la manipulació de mostres contaminades.
- 2) Incloure'ls en programes de tècniques de reproducció assistida.

S'ha de tenir en compte que tothom té dret a la reproducció i que la infecció pel VIH, en qualsevol dels dos cònjuges, no ha de ser una contraindicació absoluta per a la gestació. A més, amb l'evolució actual d'aquesta infecció, tampoc no ha de ser motiu de discriminació per a aquestes parelles.

En aquest sentit, val la pena recordar que en els últims mesos diverses autoritats internacionals han canviat les seves recomanacions, facilitant la realització d'aquestes tècniques en els seus països (2001):

França

Arrête du 10 mai 2001 modifiant l'arrête du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation. J.O. Numéro 112 du 15 mai 2001, page 7735.

Avis n 56 du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé "Problèmes éthiques posés par le désir d'enfant chez des couples ou l'homme est séropositif et la femme séronégative". 10 de février de 2001.

Avis n 69 du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé "L'assistance médicale à la procréation chez les couples présentant un risque de transmission virale. Reflexions sur les responsabilités". 8 de novembre de 2001.

Estats Units d'Amèrica

Human immunodeficiency virus and infertility treatment. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham, Alabama. USA, october 25, 2001.

Alemanya

Diagnostics and Treatment of HIV-Discordant Couples Who Wish to Have Children M.M. Weigel¹, H. Kremer², U. Sonnenberg-Schwan³, J. Gölz⁴, L. Gürtler⁵, H.W. Doerr⁶, N.H. Brockmeyer⁷. European Journal of Medical Research, 2001.

Espanya

Publicació realitzada per diverses societats científiques: GESIDA, SEIMC, Associació Espanyola de Pediatria (AEP), Pla Nacional sobre la Sida i Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia (SEGO), i per diversos autors: J.A. Iribarren, J.T. Rams, L. Guerra, O. Coll, M.I. de José, P. Diumenge, C. Fortuny, P. Miralles, F. Parres, J.M. Penya, C. Rodrigo i R. Vidal. Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica. Volum 19, número 7, agost-setembre 2001 (Publicació oficial de la Societat Espanyola de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica).

Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. Grupo de Interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud. Revista Iberoamericana de Fertilidad, vol. 19, n 11, enero-febrero 2002.

Creiem que l'existència d'infecció pel VIH en la dona o en l'home no ha de representar una situació discriminatòria per a l'accés a les tècniques de reproducció assistida. En tot cas, el que es requereix, per la complexitat del tema, són equips amb dedicació especial i una atenció als constants canvis i avenços que es produeixen, tant en la reproducció humana com en la infecció pel VIH.

D'acord amb aquests raonaments, els equips que han de realitzar aquest tipus de tècniques:

- Han de disposar d'un laboratori convenientment adaptat (campanes de flux vertical i contenidors de congelació independents), un circuit de recepció i manipulació de mostres ben definit i un protocol intern específic, tant per a la protecció del personal del laboratori com per a les mostres no contaminades.
- Han de tenir experiència en aquest camp i un circuit establert per al control infectològic d'aquests pacients.
- Cal efectuar un consell preconcepcional, especialment en els casos de parella discordant respecte a la infecció pel VIH; cal donar el consell necessari sobre sexe segur i reforçar l'ús del preservatiu per prevenir la infecció del no infectat, com en qualsevol cas d'assistència a parelles amb problemes d'esterilitat.

Sempre que es compleixin les condicions especificades a continuació, aquestes parelles han de tenir accés a les mateixes tècniques de reproducció assistida que les no infectades i no se'ls exigirà estudis diferents, a excepció dels aspectes específics de la infecció.

10. ESTUDI PREVI DE LA PARELLA

- En la dona i l'home:
 - Cultius cervicals o uretrals (*Chlamydia*, gonococ).
 - Anàlisi general completa i serologia (sífilis, hepatitis).
- En la dona i l'home infectats:
 - Estudis específics del VIH (CD4, càrrega viral).
 - Informe de l'especialista en malalties infeccioses conforme la situació és òptima, i en cas de ser la dona la que estigui infectada, que el risc de transmissió vertical sigui el mínim possible.
- En la dona o l'home no infectats.
 - Es realitzarà una determinació serològica del VIH, de forma seriada.
- Informació per a la dona i l'home que es volen sotmetre a tractament:

En tots els casos, l'equip responsable farà un consell preconcepcional complet, en el qual es detallaran els problemes que es poden plantejar,

tant el risc d'infecció del no infectat, com la transmissió vertical del VIH, i els problemes associats a l'ús d'antiretrovirals durant la gestació. En cas d'embaràs en una dona infectada, aquesta serà remesa a un centre de referència amb experiència en el maneig de la gestant infectada pel VIH.

Per cada supòsit hi haurà un full de consentiment informat.

11. PARELLA SEROSDISCORDANT (HOME VIH+, DONA VIH-)

Criteris d'acceptació:

- Situació clínica de l'home:
 - Correcte seguiment pel metge especialista en malalties infeccioses (bon compliment de les visites concertades i de la medicació indicada).
 - Absència d'infeccions oportunistes o complicacions greus associades a la infecció pel VIH (neoplàsies actives, afectacions greus del SNC...).
 - No es requeriran uns criteris estrictes quant a la càrrega viral de la sang; de fet, les parelles que més es podrien beneficiar del rentat serien aquelles en què l'home tingui una càrrega viral més alta.
- Utilització sistemàtica de preservatius en els últims 4 mesos.

Criteris per valorar-ne l'exclusió:

- Consum actiu de drogues (heroïna, cocaïna, etc.).
- No utilització sistemàtica de preservatius.
- Descompensació greu de la infecció durant l'estudi/tractament.

Hi ha la possibilitat d'utilitzar dues tècniques: inseminació i fecundació *in vitro*. Per a qualsevol de les dues tècniques caldrà:

- 1) Consentiment informat de la parella.
- 2) Rentat seminal específic i posteriors determinacions del DNA i RNA, de la mostra obtinguda postrentat. El resultat ha de ser negatiu, tant per al RNA com per al DNA.

- 3) Determinacions del DNA i RNA, VIH o d'anticossos, i antigen p24 de la dona en els 15 dies previs a la inseminació o fecundació *in vitro*, que han de ser negatives. Aquesta anàlisi es repetirà tant si s'aconsegueix l'embaràs com si no. En cas d'embaràs, es farà una determinació serològica trimestral del VIH.

11.1. INSEMINACIÓ ARTIFICIAL

El procés s'orientarà vers la inseminació sempre que la mostra de semen sigui òptima per aquesta tècnica i la dona no pateixi cap patologia que faci aconsellar directament la fecundació *in vitro*.

Protocol de tractament

A fi i efecte d'obtenir un millor control del cicle i donar les màximes possibilitats d'èxit, el cicle d'inseminació es realitzarà mitjançant un tractament d'estimulació de l'ovulació amb gonadotropines o, excepcionalment, amb citrat de clomifè o cicle espontani.

El protocol de tractament, el monitoratge del cicle, el moment i la tècnica d'inseminació es realitzaran amb els criteris generals de la inseminació artificial.

11.2. FECUNDACIÓ *IN VITRO*

La fecundació *in vitro* s'aconsellarà amb les mateixes indicacions que calen a qualsevol parella estèril.

Aquesta tècnica consisteix en la transferència d'embrions obtinguts després de la inseminació d'ovòcits amb espermatozoides que, prèviament, s'han sotmès a un rentat amb la posterior comprovació de la negativitat pel VIH.

Abans d'iniciar el cicle de la fecundació *in vitro*, es procedirà a congelar una mostra de semen prèviament testada respecte al VIH, que serà la que s'utilitzarà després en la fecundació *in vitro*.

El protocol de tractament, el monitoratge del cicle, la recuperació oocitària i la transferència embrionària es realitzaran amb els criteris generals de la fecundació *in vitro*.

La microinjecció espermàtica (ICSI) és la tècnica recomanada, per tal d'exposar el nombre més petit possible d'espermatozoides a l'òcit i tenir el mínim risc de contagi.

Per tal d'evitar les gestacions múltiples, en les dues tècniques, es posarà una especial cura en els tractaments d'estimulació de l'ovulació i en el nombre d'embrions que es transfereixen.

12. PARELLA SEROSDISCORDANT (HOME VIH-, DONA VIH+)

Sempre que no s'aconsegueixi l'embaràs, s'aconsellarà la tècnica de reproducció assistida més adequada, després d'instruir la parella sobre tècniques de buidat del preservatiu a la vagina (preservatiu sense espermicida) o d'autoinseminació, o si hi ha factors d'esterilitat sobreafegits.

Criteris d'inclusió:

- Estabilització clínica, amb uns CD4 superiors a 200 cèl·lules/cm³, càrrega viral baixa o indetectable, i una valoració de l'historial mèdic en el seu conjunt, a fi i efecte de minimitzar la possibilitat de transmissió vertical.
- Correcte seguiment pel metge especialista en malalties infeccioses (bon compliment de les visites concertades, bona adhesió al tractament i correcte compliment).
- Absència d'infeccions oportunistes o complicacions greus associades a la infecció pel VIH (neoplàsies actives, afectacions greus del SNC, etc.).
- Compromís per seguir correctament els tractaments indicats, seguint les recomanacions vigents sobre la infecció pel VIH durant la gestació i sobre la prevenció de la transmissió mare-fill.

Criteris d'exclusió:

- Consum actiu de drogues (heroïna, cocaïna, etc.).
- Tractament substitutiu amb mòrfics (metadona).
- Descompensació greu de la infecció durant l'estudi/tractament.

En cas que l'home també sigui positiu, els criteris que regiran per poder entrar o ser exclòs en un programa de reproducció assistida seran els mateixos que s'han assenyalat en l'apartat 10.

12.1. INSEMINACIÓ ARTIFICIAL

Es realitzarà com en l'apartat anterior (en el cas de parelles serodiscordants). Si l'home és VIH negatiu, no caldrà cap tècnica específica de rentat ni estudi virològic de la mostra obtinguda.

12.2. FECUNDACIÓ *IN VITRO*

Les indicacions i la metodologia utilitzada seran idèntiques que en les parelles no infectades.

El personal mèdic i no mèdic que intervingui en el procés utilitzarà les mateixes mesures recomanades en qualsevol tipus d'intervenció en una persona infectada pel VIH.

La manipulació de les mostres contaminades es realitzarà seguint el protocol de laboratori que es detalla més endavant (Annex I).

13. CONCLUSIONS

L'existència d'infecció pel VIH en la dona o en l'home no ha de representar una situació discriminatòria per a l'accés a les tècniques de reproducció assistida, sempre que siguin necessàries tant per l'obtenció d'una gestació com per evitar la transmissió del virus. S'ha de tenir en compte que tothom té dret a la reproducció. En tot cas, el que cal, per

la complexitat del tema, són equips amb una especial dedicació i atenció als constants canvis i avenços que es produeixen, tant en la reproducció humana com en la infecció pel VIH.

Els equips de professionals que han de realitzar aquest tipus de tècniques, han de disposar d'un laboratori convenientment adaptat i comptar amb protocols interns específics, tant per a la protecció del personal del laboratori com de les mostres no contaminades.

Com en qualsevol cas d'assistència a parelles amb problemes d'esterilitat, és molt important efectuar un consell preconcepcional i especialment si la parella és discordant respecte a la infecció pel VIH, situació en què es donarà el consell necessari sobre sexe segur i es reforçarà l'ús del preservatiu per prevenir la infecció del no infectat.

La legislació actual permet una interpretació favorable a l'aplicació preventiva de tècniques de reproducció assistida en parelles en aquesta situació.

Finalment, cal recordar que l'aplicació de procediments que segueixin les pautes descrites en aquest document fa compatible el desig de tenir un fill en les parelles en les quals un dels membres està infectat pel VIH i una disminució de les taxes de transmissió vertical pel virus. Per això creiem que els sistemes nacionals de salut haurien de tenir en compte l'existència d'aquestes tècniques, atesa la contribució que suposa a la disminució de la incidència de la infecció pel virus del VIH.

Annex I

MANIPULACIÓ DE MOSTRES PROCEDENTS DE PACIENTS PORTADORS DEL VIH

A. Consultes

Cal prendre precaucions universals per a l'extracció de mostres de sang (guants...), en les ecografies vaginals amb doble funda, els espèculums vaginals d'un sol ús i altres materials quirúrgics (pinces de Pozzi, dilataadors o histeròmetres) que han de ser obligatòriament esterilitzats emprant l'autoclau.

B. Laboratori/Quiròfan

Relació de passos en què s'han de prendre precaucions especials en pacients seropositius, a fi d'evitar la contaminació d'equips o la transmissió horitzontal del VIH.

Precaucions generals

Es treballarà a les zones que es determini, les quals han de reservar-se únicament per a aquest tipus de mostres (zones de treball, campana de flux laminar) i emprant les mesures de protecció personal adequades per al material contaminat.

Tot el material d'un sol ús (pipetes, tubs, provetes, espèculums, cànules d'inseminació o de transferència i els seus mandrils) procedent de cada una de les zones de treball serà emmagatzemat en un contenidor que estarà disponible en cada una d'aquestes zones, a fi d'evitar la circulació del material utilitzat a l'interior del laboratori i del quiròfan. Aquest material serà considerat contaminat i s'eliminarà emprant el circuit controlat de residus. S'ha d'evitar l'ús de material de vidre i d'agulles. No es podrà reutilitzar cap material que, per les seves característiques, no pugui ser esterilitzat adequadament.

Després de realitzar tots els passos dels diversos procediments, a cadascuna de les zones de treball, es procedirà a l'esterilització del material que no sigui d'un sol ús (vidre de l'estereomicroscopi, adaptador d'Unopette i gradetes). Es realitzarà de forma conjunta i emprant totes les mesures de protecció personal i dels equips. S'emprarà detergent

tipus Hexanios (25 ml/5 l) 15 min, s'esbandirà amb aigua corrent i finalment amb aigua destil·lada estèril.

S'utilitzaran els procediments de protecció per a tot el personal implicat directament en els processos. La manipulació del líquid fol·licular i de la mostra de semen es realitzaran amb màscara, ulleres protectores i guants.

S'evitarà especialment el vessament de qualsevol líquid contaminat i, en cas que això es produís, es prendran sense dilació les mesures adequades per a la neteja i posterior descontaminació de la zona afectada.

B1. Protocol sobre el rentat seminal de l'home infectat pel VIH (inseminació intrauterina i fecundació *in vitro*)

En el cas de l'home infectat, es realitzarà un rentat seminal mitjançant la tècnica que hagi demostrat més eficàcia, amb la finalitat d'obtenir una fracció d'espermatozoides mòbils, lliures de plasma seminal i de cèl·lules infectades, com pot ser la descrita per Semprini.

En tots els casos s'estudiarà la presència del VIH (RNA i DNA) dins la mostra rentada, amb tècniques de laboratori adequades. No es realitzarà cap inseminació o fecundació *in vitro* sense tenir aquest resultat i amb la certesa que aquest sigui negatiu.

B2. Protocol de tractament de les mostres per a la fecundació *in vitro*, en el cas de dones infectades pel VIH

El personal mèdic i no mèdic que intervingui en el procés utilitzarà les mesures recomanades en qualsevol tipus d'intervenció d'una persona infectada pel VIH o pel virus de l'hepatitis B o C.

Els dipòsits de reflux de l'aspiradora fol·licular seran obligatòriament esterilitzats emprant l'autoclau abans de ser emprats de nou.

Es farà un mínim de quatre rentats dels cúmulus-oòcits recuperats, a fi d'eliminar al màxim les cèl·lules sanguínies. Es posarà un petit filtre de cotó a les puntes de la pipeta automàtica (és convenient treballar sempre amb puntes d'aquestes característiques).

La campana i els aparells que s'hi troben (estereomicroscopi i placa de 37è) es recobriran de paper de filtre, i les safates de les incubadores on es posin les plaques es recobriran de paper d'alumini. D'aquesta manera es podrà recollir qualsevol gota que pogués caure i, alhora, s'evitaria la contaminació dels equips. La campana i l'incubadora han de ser d'ús exclusiu per a aquests pacients.

El processament de la mostra de semen és el mateix que el descrit per a la inseminació intrauterina.

A l'interior de la campana es realitzaran tots els passos de la tècnica que siguin possibles. Quan algun pas hagi de realitzar-se fora d'aquest entorn, es realitzarà a la zona de treball assignada per a aquest tipus de mostra i es prendran les mesures adequades per evitar la contaminació d'equips i aparells.

L'emmagatzemament de totes les mostres congelades procedents de pacients seropositius pel VIH (semen, embrions) es realitzarà en un mateix recipient o banc, independent de les altres mostres del laboratori.

Annex II

MODELS ORIENTATIUS DE CONSENTIMENT INFORMAT

Consentiment informat per realitzar inseminació artificial o fecundació *in vitro* en parelles serodiscordants (home HIV+ I dona HIV-)

El Sr. DNI

La Sra. DNI

Els sotasignats constituïm una parella en què l'home presenta anticossos VIH positius i la dona és negativa. Expressem la voluntat de tenir descendència i, per aquest motiu, volem ser inclosos en el programa d'inseminació assistida o de fecundació *in vitro*, segons escaigui, amb semen tractat per a parelles serodiscordants pel VIH.

Som conscients que aconseguir una gestació en el nostre cas, per mitjà de relacions sexuals, comporta un risc de transmissió del VIH-1. Estem informats que s'han desenvolupat tècniques de processament de les mostres de semen al laboratori, amb posterior inseminació intrauterina i/o fecundació *in vitro*, que aconseguen reduir la presència del VIH-1 al semen i, per tant, es minimitza considerablement el risc de transmissió.

Tenint en compte les anteriors consideracions i el fet que la fiabilitat de les tècniques utilitzades (processament de mostres i tècnica de detecció del VIH al semen) no assolix el 100%, i havent estat informats d'altres alternatives existents per aconseguir un embaràs (inseminació artificial amb semen de donant), acceptem lliurement la responsabilitat del mínim risc de contagi que pugui derivar-se de la pràctica de l'esmentada tècnica.

Per descartar tota possibilitat de seroconversió, la pacient es compromet a realitzar, tant si s'aconsegueix l'embaràs com si no, una determinació de PCR-HIV a la sang o, si escau, d'antigen p24. A més, en cas d'embaràs, adquireix el compromís de realitzar una determinació d'anticossos VIH cada tres mesos fins al part i, si fos necessari, a seguir el tractament mèdic que se li proposi. Igualment la parella es compromet a fer en el nounat els controls mèdics, les anàlisis i els tractaments que s'hi indiquin.

Manifestem amb la nostra firma la voluntat de ser sotmesos a una inseminació artificial o una fecundació *in vitro*, amb semen prèviament tractat al laboratori i testat per als anticossos del VIH.

Llegit, firmat i acceptat
Per ambdós membres de la parella
(noms i signatures)
Lloc i data

El metge responsable
(nom i signatura)

Consentiment informat per realitzar inseminació artificial o fecundació *in vitro* en parelles serodiscordants (home HIV- i dona HIV+)

El Sr. DNI

La Sra. DNI

Els sotasignats constituïm una parella en què la dona presenta anticossos VIH positius i l'home és negatiu. Expressem la voluntat de tenir descendència i, per aquest motiu, volem ser inclosos en el programa d'inseminació artificial o de fecundació *in vitro*.

Som conscients que aconseguir una gestació en el nostre cas, per mitjà de relacions sexuals, comporta un risc de transmissió del VIH-1, tant per a la parella com per al nounat.

Entenem que només s'iniciaran aquestes tècniques de reproducció assistida en cas que la càrrega viral de la dona sigui indetectable i que la xifra de limfòcits CD4 sigui, com a mínim, de 200 per mm³.

En cas d'embaràs, em comprometo a fer els tractaments, controls mèdics, analítiques i revisions mèdiques que se m'indiquin, durant la gestació i el part.

Igualment la parella es compromet a fer en el nounat els controls mèdics, les anàlisis i els tractaments que s'indiquin.

Hem estat informats que es desconeix la transcendència dels efectes que la medicació antiretroviral pot tenir sobre el fetus, i que el fet de realitzar un tractament correcte no pot assegurar que el futur nadó no neixi sent portador d'anticossos per al VIH. Tot i això, sabem que el seguir un tractament correcte disminueix considerablement aquest risc.

Manifestem amb la nostra firma la voluntat de ser sotmesos a una inseminació assistida o una fecundació *in vitro*.

Llegit, firmat i acceptat
Per ambdós membres de la parella
(noms i signatures)
Lloc i data

El metge responsable
(nom i signatura)

OBRES DE REFERÈNCIA

Anderson, D.J., Wolff, H., Pudney, J. i cols. *Presence of HIV in semen*. En: Alexander, N.J., Gebelnic, H.L., Spieler, J.M. (Eds.). *Heterosexual transmission of AIDS*. Wiley-Liss, New York 1990; 167-180.

Busquets, A., Gómez F., Tur, R., Coroleu, B., Veiga, A., Barri, P.N. *Técnicas de reproducción asistida en parejas serodiscordantes por VIH-1*. IV Congress of the European Society of Gynaecology, Barcelona 25-27 de octubre de 2001; 93 (abstract).

European Collaborative Study. *Vertical transmission of HIV-1: Maternal immune status and obstetric factors*. AIDS 1996; 10: 1675-1681.

European Mode of Delivery Collaboration. *Elective Caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomised clinical trial*. Lancet 1999; 353: 1035-1039.

Liuzzi, G., Chirianni, A., Clement, M. i cols. *Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: Evidence for different viral compartments in a cross sectional and longitudinal study*. AIDS 1996; 10: F51-F56.

Marina, F. *T cnicas de reproducción asistida en hombres seropositivos al VIH-1*. Tesis doctoral, 2001.

Marina, S., Marina, F., Alcolea, R. i cols. *Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination*. Fertil Steril 1998; 70: 351-359.

Marina, S., Marina, F., Alcolea, R. i cols. *Case Report: Pregnancy following intracytoplasmatic sperm injection from an HIV-1-seropositive man*. Hum Reprod 1998; 13: 3247-3249.

Mermin, J.H., Holodniy, M., Katzenstein, D.A., Merigan, T.C. *Detection of human immunodeficiency virus DNA and RNA in semen by the polymerase chain reaction*. J Infect Dis 1991; 164: 769-772.

Quayle, A.J., Xu, C., Mayer, K.H., Anderson, D.J. *T Lymphocytes and macrophages, but not motile spermatozoa, are a significant source of human immunodeficiency virus in semen.* J Infect Dis 1997; 176: 960-968.

Semprini, A., Levy-Setti, P., Bozzo, M. i cols. *Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners.* Lancet 1992; 340: 1317-1319.

Semprini, A. *Reproductive counselling for HIV-discordant couples.* Lancet 1997; 349: 1401-1402.

Tur, R., Veiga, A., Busquets, A. i cols. *Intrauterine insemination with processed sperm samples in serodiscordant couples for HIV-1.* Human Reproduction. Abstract Book 1, 15th Annual Meeting of the ESHRE, Tours, France, 1999; 208.

Van Voorhis, B.J., Martínez, A., Mayer, K., Anderson, D.J. *Detection of human immunodeficiency virus type 1 in semen from seropositive men using culture and polymerase chain reaction deoxyribonucleic acid amplification techniques.* Fertil Steril 1991; 55: 588-594.

Veiga, A., Coll, O., Tur, R., Busquets, A., Barri, P.N. *Assisted reproductive technologies and HIV-1 serodiscordant couples.* Prenat Neonat Med 1999; 4: 356-361.

Vernazza, P.L., Gilliam, B.L., Dyer, J. i cols. *Quantification of HIV in semen: Correlation with antiviral treatment and immune status.* AIDS 1997; 11: 987-993.