

MANUAL DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA





Grupo de Interés de Ética y
Buena Práctica de la
Sociedad Española de
Fertilidad (SEF)

Coordinadora: Rocío Núñez Calonge

Miembros:

Alfonso de la Fuente
Alberto Romeu
Alberto Reche
Manuel Martínez-Moya
Javier Marqueta
Ignacio Arnott
Javier Nadal

Montserrat Boada
José Luis Ballescá
Manuel Muñoz
María Nicolás
Juan Mozas
Fernando Abellán
Lydia Feito

ÍNDICE

PRÓLOGO	7
1. Introducción	9
2. Estructura	9
ESTUDIO DEL FACTOR FEMENINO EN LA VALORACIÓN DE LA PAREJA ESTÉRIL	11
1. Introducción	13
2. Objetivo	14
3. Resumen del proceso en base a evidencias científicas	14
4. Responsabilidades	18
5. Marco legal	18
6. Indicadores de calidad	18
7. Consentimientos informados	19
8. Problemas derivados	19
9. Referencias	20
10. Recomendaciones	21
ESTUDIO DEL FACTOR MASCULINO EN LA VALORACIÓN DE LA PAREJA ESTÉRIL	23
1. Introducción	25
2. Objetivo	25
3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas	26
4. Responsabilidades	31
5. Marco legal	32
6. Indicadores de calidad	32
7. Consentimiento informado	33
8. Problemas derivados	33
9. Referencias	34
10. Recomendaciones	35

INSEMINACIÓN INTRAUTERINA	37
1. Introducción	39
2. Objetivo	39
3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas	39
4. Problemas derivados	42
5. Responsabilidades	44
6. Indicadores de calidad	44
7. Consentimiento informado	45
8. Marco legal	45
9. Bibliografía	46
10. Recomendaciones	47
FECUNDACIÓN IN VITRO Y MICROINYECCIÓN ESPERMÁTICA	49
1. Introducción	51
2. Objetivo	51
3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas	51
4. Problemas derivados de la técnica	52
5. Responsabilidades	55
6. Indicadores de calidad	56
7. Consentimiento informado	57
8. Marco legal	57
9. Bibliografía recomendada	58
10. Recomendaciones	58
DONACIÓN DE ÓVULOS CON FINES REPRODUCTIVOS	61
1. Introducción	63
2. Objetivo	63
3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas	64
4. Responsabilidades	68
5. Marco legal de la donación de ovocitos	68
6. Indicadores de calidad	69
7. Consentimiento informado	70
8. Problemas derivados	70
9. Bibliografía	71
10. Recomendaciones	72



DONACIÓN DE EMBRIONES CON FINES REPRODUCTIVOS	75
1. Introducción	77
2. Objetivo	78
3. Resumen de la técnica de acuerdo a las evidencias científicas	78
4. Responsabilidades	82
5. Marco legal	83
6. Indicadores de calidad	84
7. Consentimiento informado	85
8. Problemas derivados	85
9. Bibliografía	86
10. Recomendaciones	88
CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES	89
1. Introducción	91
2. Objetivo	92
3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas	92
4. Responsabilidades	94
5. Marco legal	95
6. Indicadores de calidad	96
7. Consentimiento informado	97
8. Problemas derivados	97
9. Bibliografía	98
10. Recomendaciones	99
TRANSFERENCIA EMBRIONARIA	101
1. Introducción	103
2. Objetivo	104
3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas	104
4. Responsabilidades	108
5. Marco legal	109
6. Indicadores de calidad	110
7. Consentimiento informado	110
8. Problemas derivados	110
9. Bibliografía	111
10. Recomendaciones	113

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD	115
1. Introducción	117
2. Objetivo	117
3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas	118
4. Responsabilidades	121
5. Marco legal	122
6. Indicadores de calidad	123
7. Consentimientos informados	124
8. Problemas derivados	125
9. Bibliografía recomendada	127
10. Recomendaciones	130
INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA	133
1. Introducción	135
2. Objetivo	136
3. Resumen del proceso en base a evidencias científicas	137
4. Responsabilidades	139
5. Indicadores de calidad	140
6. Consentimientos informados	140
7. Problemas derivados	141
8. Referencias	141
9. Recomendaciones	142

PRÓLOGO

1. Introducción

Las Técnicas de Reproducción Asistida son únicas dentro de las especialidades médicas, ya que ayudan a que se produzca el nacimiento de nuevos individuos. Si a esto le añadimos que los avances científicos son más rápidos que la creación de nuevas leyes para su regulación, se hace imprescindible una revisión y análisis de las actuaciones en este campo, bajo la perspectiva de la buena práctica clínica.

Es por ello que el Grupo de Interés de Ética y Buena Práctica Clínica de la Sociedad Española de Fertilidad, ha decidido elaborar un Manual de Buena Práctica Clínica que, bajo estas premisas, recoja todas las posibilidades terapéuticas existentes actualmente en el campo de la reproducción humana y los posibles problemas derivados de las mismas.

El Manual de Buena Práctica Clínica en Técnicas de Reproducción Asistida consiste en un conjunto de recomendaciones desarrolladas para ayudar a los profesionales de la reproducción a tomar decisiones sobre la atención más apropiada en este campo, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de reproducción.

El Manual no pretende realizar una descripción detallada de todos los procedimientos de reproducción asistida en su totalidad, sino orientar a los profesionales sobre la buena práctica en cada una de las actuaciones, teniendo en cuenta que en cada una de ellas intervienen los usuarios, los profesionales implicados y el potencial niño.

2. Estructura

El Manual constará de los siguientes capítulos y autores:

- Diagnóstico de la pareja estéril
 - Estudio del factor femenino (*J. Mozas*)
 - Estudio del factor masculino (*J.L. Ballezá y R.Núñez*)
- Indicaciones y contraindicaciones (*J. Mozas*)

- Técnicas de Reproducción Asistida
 - Inseminación Artificial (*A.Romeu*)
 - Fecundación in vitro-ICSI (*A. de la Fuente y R.Núñez*)
 - Donación de ovocitos (*J. Nadal y Montse Boada*)
 - Donación de embriones (*M. Muñoz y M. Nicolás*)
 - Transferencia embrionaria (*I. Arnott y J.Marqueta*)
 - Criopreservación de embriones (*R. González*)
 - Preservación de la fertilidad (*A. Reche y M.Martínez*)

La parte referente al marco legal de cada uno de los capítulos ha corrido a cargo de Fernando Abellán, y la ética de Lydia Feyto.

ESTUDIO DEL FACTOR FEMENINO EN LA VALORACIÓN DE LA PAREJA ESTÉRIL

Autor: Juan Mozas Moreno

Revisor: L. Alfonso de la Fuente Hernández

1. Introducción

Aproximadamente el 15% de la población en edad fértil buscará en algún momento de su vida reproductiva consejo o ayuda médica por una situación de aparente esterilidad. La especie humana ya tiene un bajo potencial reproductivo, siendo la fecundidad mensual máxima de una pareja joven con menos de 30 años no superior al 30%. En la población normal de las parejas que buscan tener hijos un 60% podría quedar gestante en 6 meses, el 80% en 12 meses y un 90% en 18 meses. Pero en la actualidad, asistimos a un aumento del porcentaje de parejas con esterilidad, debido a una serie de circunstancias sociales (objetivos profesionales, económicos o de estabilidad en la pareja), que han hecho que por el retraso de la edad de la maternidad, la responsabilidad reproductiva en nuestra sociedad actual recaiga en grupos etarios con mayor dificultad para conseguir embarazo. Cada vez son más las parejas que reclaman estudio por esterilidad y debemos saber actuar correctamente ante ellas.

El estudio de la etiología de la esterilidad se aconseja que comience tras 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección, aunque algunos factores asociados podrían indicar hacerlo antes (más de 35 años en la mujer, anormalidades menstruales, historia de enfermedad pélvica o cirugía sobre el aparato genital). Si se conoce previamente la causa de la esterilidad (tratamiento previo por cáncer, cirugía, esterilización) debe iniciarse el tratamiento adecuado sin más demora.

La esterilidad ocasiona estrés y éste puede influir en el tratamiento. Las expectativas de las parejas al iniciar el estudio y posterior tratamiento es variable. Igualmente es variable su deseo de maternidad/paternidad y es importante conocer estos aspectos a la hora de programar un adecuado cronograma de actuación.

La esterilidad puede ser de causa femenina, masculina o mixta cuando afecta a los dos miembros de la pareja. No siempre hay una única causa de esterilidad, encontrándose dos o más causas en casi un 30% de los casos.

Las causas en una persona pueden ser absolutas o relativas, y en este último caso, la fertilidad dependerá del otro miembro de la pareja. A veces, no se puede hablar de una esterilidad absoluta, sino de distintos grados de subfertilidad que pueden tener mayor o menor trascendencia en función del tiempo de evolución y sobre todo de la edad de la mujer.

Tras el estudio básico de esterilidad (EBE), 15-30% de las parejas estériles se catalogan como de esterilidad de origen desconocido (EOD), en las que algunas de ellas pueden representar situaciones de subfertilidad, de un factor masculino no suficientemente diagnosticado, etc.

2. Objetivo

El objetivo del EBE será promover una actitud rápida, eficaz y eficiente ante la pareja que consulta para estudio por esterilidad, con objeto de evitar actuaciones innecesarias que no hayan demostrado utilidad y que puedan retrasar otras más convenientes. El EBE se tiene que llevar a cabo en la pareja de forma simultánea y coordinada.

La sospecha o confirmación de un diagnóstico en un miembro de la pareja no debe conducir a no completar la totalidad de los estudios necesarios para el diagnóstico de todos los posibles factores implicados para conseguir el embarazo y nunca se debería iniciar un tratamiento sin completar el estudio de la pareja.

El EBE debe estar realizado en un tiempo máximo de 3 meses, con aproximadamente 2-3 visitas y dándose una orientación a la pareja de la finalidad de la realización de las pruebas, para establecer un diagnóstico, al menos de sospecha, que permita encuadrar a los pacientes en uno de los grupos etiológicos: factor masculino, factor femenino (ovulatorio, tuboperitoneal, cervical, inmunológico, etc.), factor mixto o esterilidad de origen desconocido (EOD).

El objetivo de los estudios diagnósticos en la mujer perseguirá detectar la posible existencia de un factor femenino, es decir de una posible esterilidad o subfertilidad derivada de esa causa.

3. Resumen del proceso en base a evidencias científicas

3.1. Anamnesis.

Sigue siendo fundamental y deberá hacer hincapié en: edad, tiempo de esterilidad, características del ciclo menstrual, antecedentes familiares y personales médicos y quirúrgicos: actividad laboral, hábitos sexuales, enfermedades de transmisión sexual y vertical, tóxicos (alcohol, tabaco, otras drogas), medicamentos, así como, estudios y tratamientos previos de esterilidad si hubiera.

Entre los antecedentes de enfermedades personales y familiares se tendrá en cuenta especialmente las enfermedades genéticas, consanguinidad, malformaciones, gestaciones previas y su curso y terminación, tratamientos médicos y enfermedades crónicas en la mujer que puedan agravarse o contraindicar un embarazo.

A las mujeres con sospecha familiar o personal de enfermedad genética se les solicitará un estudio genético y las pacientes con una patología médica o quirúrgica asociada deben aportar un informe que recoja la no existencia de contraindicación para el tratamiento de estimulación ovárica, realización de técnicas de reproducción asistida o gestación.

3.2. Exploración clínica

La exploración no debe ser sólo valoración genital y debe incluir una exploración general con somatometría de la mujer (incluyendo talla, peso e IMC), evaluación de los caracteres sexuales secundarios y la distribución y densidad del vello corporal (hirsutismo), que puede orientarnos a investigar sobre hiperandrogenismo de origen ovárico o suprarrenal.

3.3. Pruebas complementarias

- Cribado actualizado de cáncer de cérvix y de mama: Aunque no forma parte del EBE, debe confirmarse su correcto cumplimiento.
- Serologías: Lúes, VHB, VHC, VIH, Rubéola (para comprobar inmunidad en la mujer y aconsejar vacunación en caso de ser negativa). La determinación de inmunidad frente a *Toxoplasma goondi*, no está indicada en el EBE. En caso de sospecha clínica de enfermedades de transmisión sexual, deberán realizarse cultivos y pruebas pertinentes para su confirmación.
- Valoración de la ovulación: Estudio hormonal (FSH, LH, estradiol) basal (días 2º a 4º del ciclo) y TSH, prolactina, si existen irregularidades del ciclo y edad elevada (> 35 años) de la paciente. Aunque, salvo la existencia de embarazo, no hay un método de certeza para la valoración de la ovulación, la que presenta una relación coste-eficacia superior es la determinación de progesterona plasmática en mitad de la fase lútea, sin embargo, sólo nos evidenciará que en ese ciclo ha habido ovulación. Una mujer en edad fértil con ciclos regulares (28 ± 7 días) tiene una alta probabilidad de ovular con regularidad.

- Ecografía vaginal: Permite realizar una valoración morfológica del útero, cuello uterino y de los ovarios en cualquier momento del ciclo, aunque ante la sospecha de alguna patología podría ser preferible un determinado momento del ciclo para realizarla. La histerosonografía puede ayudar a descartar sospecha de anomalías congénitas y estructurales (adherencias intrauterinas, pólipos endometriales, miomas submucosos).

- Valoración de la reserva folicular: Debe investigarse la reserva ovárica y realizar un asesoramiento prudente al respecto a las mujeres en EBE, para que conozcan la información sobre la misma. La edad de la mujer o la respuesta del ovario en tratamientos previos si existen son indicadores de la reserva ovárica. La determinación basal de FSH y estradiol en el día 3º del ciclo no presenta una adecuada sensibilidad para predecir los resultados. Existen test dinámicos como el de clomifeno o el de EFORT para investigar este mismo concepto, aunque todos ellos presentan un valor predictivo limitado y controvertido.

La hormona anti-mulleriana (HAM), producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños, tiene la ventaja de ser muy estable a lo largo del ciclo ovárico. Su escasa variabilidad plasmática interciclo e intraciclo permite poder medirla en cualquier momento del ciclo. Existe un número creciente de estudios que señalan que los niveles séricos de HAM se correlacionan significativamente con el número de folículos antrales y la respuesta al tratamiento en FIV, por lo que es el marcador bioquímico de reserva ovárica que actualmente presenta más expectativas. Aunque hay que tener en cuenta la variabilidad de los niveles de corte según los laboratorios, se ha propuesto una correlación con la respuesta a la estimulación ovárica: < 1 pmol/L (< 0,14 ng/mL) mínima o ausente, 1-5 pmol/L (0,14-0,7 ng/mL) baja, 5-15 pmol/L (0,7-2,1 ng/mL) normorespuesta y > 15 pmol/L (> 2,1 ng/mL) que correspondería a una alta respuesta con riesgo de hiperestimulación ovárica.

Con la aparición del antro folicular, este es visible ecográficamente por vía vaginal. El recuento de folículos antrales (RFA) está correlacionado con el "pool" de folículos restante. Por su facilidad y bajo coste se ha convertido en el marcador de reserva folicular más utilizado. Para su correcta valoración deben seguirse las pautas descritas e internacionalmente aceptadas. Aunque existe variabilidad en el valor umbral, en base al RFA, las pacientes pueden ser catalogadas como: con reserva baja (< 7), normal (7-14) o alta (> 14). Este dato será fundamental para el enfoque terapéutico correcto.

La valoración de la reserva ovárica puede hacerse con el RFA en la ecografía como marcador inicial, por su facilidad y relación coste-eficacia, y puede asociarse a otro marcador hormonal (FSH y estradiol o HAM).

- Valoración de la permeabilidad de las trompas de Falopio y la morfología uterina: Si tiene indicación se utiliza habitualmente la histerosalpingografía (HSG). Presenta limitaciones para asegurar la normalidad tubárica (65% de sensibilidad y 83% de especificidad de obstrucción tubárica) y más aun para la valoración del factor tuboperitoneal. Aunque tiene menos de 1% de riesgo de infección, en mujeres de alto riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica puede rondar el 3% lo que se puede minimizar administrando doxiciclina 100 mg/12 h durante los 5 días previos al procedimiento o azitromicina 1 g en dosis única/12 h antes.

La histerosonosalpingografía (HSSG) consiste en la visualización ultrasónica en tiempo real, mientras se instilan bolos de 1-2 ml de solución salina o micropartículas de galactosa. Es una prueba alternativa a la HSG, que evita la radiación y el riesgo de reacción alérgica al contraste, más sensible y específica que la HSG para detectar patología intracavitaria. Si bien es un procedimiento que presenta pocas complicaciones, requiere de un ecografista experimentado para su correcta valoración.

- Otras pruebas que no forman parte del EBE de forma rutinaria, pero pueden ser incluidas y programadas en el mismo en algunos casos en base a los datos de la historia clínica o del tratamiento previsto: La histeroscopia permite la visualización de la cavidad uterina de forma precisa tras ser distendida con un medio salino, pero es un método invasivo y costoso, por lo que debe ser reservado para cuando los otros son equívocos o para la confirmación de la sospecha de patología uterina y su tratamiento quirúrgico (resección de tabique uterino, de pólipo o mioma submucoso) después de haber realizado un estudio ecográfico o una HSG.

La laparoscopia se considera que debe practicarse en una segunda línea de investigación de la mujer y siempre que exista una sospecha clínica o ecográfica no aclarada o de patología subsidiaria de cirugía endoscópica (endometriosis, hidrosalpinx, etc).

La resonancia magnética nuclear (RMN) consigue aclarar el estudio ecográfico en casos de duda con menor riesgo y coste que la laparoscopia.

- Las pruebas sobre las que no hay una certeza actual de que deban ser utilizadas en el EBE (serología de *Clamydia trachomatis*, integrinas endometriales, etc) se deberían evaluar solo en el contexto de estudios experimentales.

- Otras pruebas (biopsia de endometrio en la segunda fase del ciclo, test post-coital, temperatura basal...) han sido descartadas como parte del EBE, al evidenciarse como no concluyentes por la diversidad de resultados posibles.

4. Responsabilidades

El reparto de funciones dentro del estudio del factor femenino en reproducción humana se establece de la siguiente forma:

- Ginecólogo: sobre él recae la máxima responsabilidad en el diagnóstico del factor femenino. Serán funciones suyas la anamnesis, exploración clínica, ecográfica y la solicitud e interpretación de cuantas pruebas complementarias se necesiten.
- Enfermera: será responsabilidad suya la colaboración con el ginecólogo en consulta, extracción de sangre para las analíticas pertinentes, así como su gestión para informar al médico de los resultados de las mismas y la comunicación personalizada para colaborar en la atención médica de la información datender dudas de la pareja en el proceso.
- Técnico de formación profesional enfermería: realiza labores en el laboratorio, de apoyo en consulta, en el laboratorio auxiliares de enfermería y de programación.
- Administrativo: soporte administrativo y de gestión.
- Psicólogo: debe informarse a las parejas del proceso sobre el estrés-ansiedad derivado del mismo y ofrecerse apoyo psicológico.
- Genetista: en caso de ser necesario el consejo genético.

5. Marco legal

En lo que respecta al marco legal, el EBE, como cualquier otra actuación médica, tiene que ir precedido de la obtención de un consentimiento informado del paciente en consonancia con las previsiones de la Ley 41/2002, básica de autonomía del paciente. En este sentido, salvo cuando se realicen pruebas invasivas que exigen la formalización de un documento escrito, el consentimiento informado se obtendrá de forma verbal después de haber ilustrado a los interesados de manera completa y adecuada. En todo caso, es importante que se deje constancia en la historia clínica del proceso de consentimiento informado.

6. Indicadores de calidad

Los indicadores de calidad asistencial que más fácilmente puede medirse en el estudio del factor femenino dentro del EBE de la pareja estéril y que permitirán

evaluar si la actuación del clínico que realiza el estudio ha sido adecuada a la buena práctica clínica, habitualmente quedan reflejados en la historia clínica. Por su implicación, los siguientes serían ejemplos de ello y se debe esperar una tasa de implementación cercana al 100%.

- Tiempo de espera de solicitud de consulta hasta su inicio/nº de parejas en EBE.
- Tiempo y número de consultas precisas para realizar el EBE/nº de parejas en EBE.
- Número de mujeres con estudio completado /nº parejas en EBE
- Realización de exploración general y ginecológica previa a cualquier otra prueba complementaria sobre la mujer/nº parejas en EBE.
- Realización simultánea del estudio del varón/nº de parejas en EBE.
- Muestras biológicas de la mujer correctamente etiquetadas/nº parejas en EBE.
- Cumplimiento del programa de cribado del cáncer de cérvix y de mama/nº parejas en EBE.
- Realización de serologías de las enfermedades infecciosas recomendadas/nº de parejas en EBE.
- Realización de profilaxis antibiótica previa a la valoración de la permeabilidad tubárica/nº de mujeres a las que se les solicita valoración de la permeabilidad tubárica en el EBE.

7. Consentimientos informados

En el estudio del factor femenino para el EBE, se han propuesto:

- Declaración de veracidad y compromiso de actualización de datos de la pareja.
- Los de las técnicas que por suponer un determinado riesgo los precisen (histerosalpingografía, histeroscopia, laparoscopia...).

8. Problemas derivados

Los problemas más frecuentes para la valoración del factor femenino en el EBE son:

- Actitud expectante ante la no consecución de una gestación tras un periodo de un año de relaciones sexuales regulares sin protección o antes si existen

factores relevantes (más de 35 años en la mujer, anormalidades menstruales, historia de enfermedad pélvica o cirugía sobre el aparato genital).

- No realizar el EBE en la pareja, si existe, de forma simultánea y coordinada.
- Solicitud de pruebas que no han demostrado su utilidad o no están indicadas.
- Olvidar que el ciclo genital es un proceso secuencial y como tal no realizar e interpretar las pruebas diagnósticas (analítica hormonal, ecografía...) en relación a la fase del mismo.
- No valorar todos los procesos que puedan influir sobre la fertilidad de la mujer (hábitos, antecedentes quirúrgicos...).
- No realizar en el estudio ecográfico genital una valoración de la morfología uterina (descartar patología, malformaciones...) y de la reserva ovárica.
- Pautar tratamientos sin haber concluido el EBE de la mujer o de la pareja en su caso.

9. Referencias

Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010; 94:1044-51.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685-718.

Bruna I, Sánchez de Rivera MD, Collado O. Protocolo de diagnóstico básico de la disfunción reproductiva. En: Diagnóstico y prevención de la disfunción reproductiva. Documentos de consenso SEGO, 2011, pp 71-89.

Crosignani PG, Rubin BL. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod* 2000; 15: 723-732.

Ferraretti AP1, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reprod* 2011; 26:1616-24.

Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: Does it really exist? *Hum Reprod* 2006; 21: 1951-55.

Hsu A1, Arny M, Knee AB, Bell C, Cook E, Novak AL, Grow DR. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril* 2011; 95: 474-9.

10. Recomendaciones

- Informar a la mujer de la finalidad de cada prueba del estudio y el tiempo que se precisa para realizar el EBE.
- La mujer debe hacer una declaración de veracidad sobre sus datos y comprometerse a mantenerlos actualizados, así como los consentimientos informados que sean requeridos.
- Garantizar la trazabilidad de las muestras biológicas y la calidad total del EBE.
- Hacer profilaxis antibiótica previa a la valoración de la permeabilidad tubárica.
- Recomendar el cumplimiento del programa de cribado del cáncer de cérvix y de mama.
- Realizar serologías de las enfermedades infecciosas recomendadas y mantenerlas actualizadas en los plazos fijados. En caso de infección crónica viral (hepatitis B, C o VIH) la pareja debe ser remitida a centros apropiados de alta seguridad biológica, para ser tratados con seguridad y bajo riesgo.
- Informar a las parejas en el proceso sobre el estrés-ansiedad derivado del mismo y ofrecer apoyo psicológico.

ESTUDIO DEL FACTOR MASCULINO EN LA VALORACIÓN DE LA PAREJA ESTÉRIL

Autores: José Luis Ballescá Lagarda y Rocío Núñez Calonge
Revisores: María Nicolás y Alberto Reche

1. Introducción

Las sociedades desarrolladas han experimentado en las últimas décadas un notable incremento de esta enfermedad por carencia, que es la esterilidad conyugal.

El análisis de las causas responsables de este incremento es complejo, ya que se implican diversos factores, tanto médicos como sociales. El retraso significativo de acceso de las parejas a su deseo de reproducirse hace que la mujer esté más cerca de la menopausia, y esto hará que ciertos factores masculinos límites se pongan en evidencia, y que tal vez no se hubiesen manifestado en edades más jóvenes.

Por otro lado la mayor edad del varón también permite un contacto más continuo con posibles factores tóxicos ambientales, alimentarios o incluso profesionales, con el consecuente posible deterioro progresivo de la calidad seminal.

Se calcula que aproximadamente al menos un 17% de las parejas tendrán dificultades reproductivas y de ellas el 50% presentan alteraciones seminales que pueden favorecer o explicar dicha dificultad reproductiva, el 30% de forma aislada y el 20% asociadas a factores femeninos concomitantes. Si a ello le añadimos que un 15% de las parejas estériles se catalogan como de “causa desconocida”, y que algunas de ellas pueden enmascarar déficits masculinos no diagnosticados, veremos que el factor masculino alcanza un relevante protagonismo en la esterilidad de la pareja.

El estudio de la pareja con dificultades reproductivas debe iniciarse tras un año de busca de descendencia, es decir si no logran la gestación después de un año de relaciones sexuales no protegidas, ya que se calcula que normalmente el 85% de las parejas lograrían el embarazo en este periodo.

2. Objetivo

El objetivo de este capítulo es que, en base a la buena práctica clínica, se marquen las líneas para poder detectar en el varón la posible existencia de un factor masculino más o menos oculto, es decir de una posible esterilidad o subfertilidad del varón y una vez evidenciada ésta, intentar descubrir qué posibles causas etiológicas la provocan, lo que permitirá disponer de posibles recursos terapéuticos, al tiempo que se puede minimizar la trasmisión de algunos defectos genéticos y evitar riesgos infecciosos.

Este estudio deberá perseguir la máxima eficacia a fin de reducir el tiempo, que siempre es un factor muy valioso en los estudios de fertilidad, y racionalizar las pruebas diagnósticas a fin de lograr resultados con el mínimo coste económico y con la máxima seguridad para la pareja y su deseada descendencia.

Para todo ello, es imprescindible que exista un andrólogo en todas las Unidades de Reproducción Asistida.

3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas

3.1. Valoración básica del varón

El estudio valorativo inicial de los varones de las parejas con dificultades reproductivas debe incluir un mínimo de dos seminogramas, con un intervalo de separación entre ambos de un mínimo de un mes, aunque con frecuencia es aconsejable recurrir a un tercer seminograma, especialmente si existe alguna disparidad en estas primeras valoraciones.

En este estudio inicial y básico también deben incluirse unas determinaciones plasmáticas de las serologías del HIV, lúes y de las hepatitis B y C.

La valoración básica seminal debe reflejar unos parámetros mínimos, tales como: el volumen eyaculado, el recuento de espermatozoides, tanto por mililitro como en el total del eyaculado, las formas móviles, clasificadas según su grado de movilidad, y la valoración morfológica de dichos espermatozoides.

En determinados casos es necesario realizar así mismo un cultivo de orina y semen para descartar una infección.

Se recomienda que todos los valores seminales se expresen de forma no solo porcentual, sino también en cifras absolutas, lo que sin duda ayuda a evitar posibles interpretaciones erróneas.

3.2. Valoración diagnóstica del factor masculino

3.2.1. Anamnesis

Como en toda situación médica, ante la presencia de un factor masculino, una detallada y cuidadosa historia clínica puede ser muy orientativa y de gran ayuda.

En esta historia clínica se deben incluir, siempre que sea posible, los datos más significativos de la gestación del propio paciente, ya que pueden existir factores que hayan podido interferir en un correcto desarrollo embrionario, aunque este punto por lo general es difícil de lograr. También deben recogerse posibles incidencias durante la infancia y pubertad, tales como infecciones sistémicas, procesos inflamatorios genitales o alteraciones del descenso testicular. La criptorquidia, que afecta a un 2-5% de los recién nacidos, puede ser causa de subfertilidad en el adulto. Se ha observado que un 30% de los varones con antecedentes de criptorquidia unilateral presentan alteraciones seminales, pero si esta criptorquidia fue bilateral la afectación de la calidad seminal puede llegar a alcanzar al 50% de estos varones.

Intervenciones quirúrgicas previas (antecedentes de corrección de hernias inguinales en la infancia pueden causar lesiones iatrogénicas, tales como obstrucciones deferenciales o lesiones vasculares con atrofia testicular). Tampoco es infrecuente que posibles pexias testiculares en la infancia sean referidas como falsas “hernias” por muchos pacientes.

Son numerosos los factores tóxicos (tabaco, alcohol, drogas), que pueden interferir con la producción espermática y deteriorar la respuesta sexual.

La posible exposición a factores tóxicos alimentarios, ambientales y/o profesionales hace recomendable recoger su profesión y reflejar posibles riesgos nocivos en la producción espermática, tales como altas temperaturas, pesticidas, etc.

También deben reseñarse algunos aspectos significativos sobre la sexualidad de la pareja, tales como dificultades coitales, frecuencia de relaciones sexuales, posibles trastornos de la erección o de la eyaculación, así como los posibles antecedentes reproductivos con anteriores parejas.

Deben reseñarse posibles alteraciones relacionadas con la aparición de la pubertad, que en el caso de ser precoz podrían relacionarse con un síndrome adrenogenital y por el contrario en caso de ser tardía podría tratarse de un síndrome de Klinefelter.

Lógicamente la historia clínica también deberá recoger los antecedentes familiares, especialmente de la familia directa (padres y hermanos), haciendo especial énfasis en las posibles dificultades reproductivas de sus miembros o posibles parentescos entre sus progenitores, lo que incrementaría los riesgos en la descendencia.

3.2.2. Exploración clínica

Esta exploración no debe ceñirse a la simple valoración genital, y debe incluir el hábito somático del paciente (incluyendo talla y peso) y sus caracteres sexuales secundarios.

La exploración genital debe recoger posibles alteraciones del meato (hipospadias, epispadias). Tamaño, forma, consistencia y localización testicular, la posible presencia de anomalías o irregularidades en la superficie testicular, dilataciones de las vías seminales, etc.

En esta exploración también debe reflejarse la posible presencia de un varicocele, y el grado del mismo.

La valoración próstato-vesicular no es imprescindible y podrá relegarse tan solo a aquellas situaciones en que la sintomatología clínica y/o la edad del paciente lo hagan recomendable.

3.2.3. Valoración hematológica básica

La práctica de una analítica general básica es aconsejable, a fin de descartar posibles trastornos hemáticos o metabólicos que puedan interferir con la fertilidad del varón, tales como alteraciones metabólicas y/o hepáticas, debiéndose personalizar en función de la clínica del paciente en estudio.

También este análisis debe incluir, como ya se ha mencionado, un estudio de las serologías luética, HIV, hepatitis B y C.

3.2.4. Valoración hormonal

En los pacientes con alteraciones del recuento espermático, oligozoospermias, criptozoospermias y azoospermias, el estudio del eje hipófiso-testicular es fundamental, especialmente en lo que se refiere a los niveles de FSH y su relación con los de inhibinaB. Dichos parámetros podrán ayudar a determinar si la alteración es pre-testicular, testicular o post-testicular, lo que será de gran utilidad a la hora de orientar sus posibles tratamientos.

Las determinaciones de los niveles de LH, testosterona y prolactina, pueden ser de gran ayuda en pacientes con alteraciones de la libido y/o de la erección.

Lógicamente estos estudios hormonales deben personalizarse en función de cada situación individual (por ejemplo ante un exoftalmos: estudio de la función tiroidea, en pacientes con rasgos acromegálicos se estudiará la hormona de crecimiento, etc.).

3.2.5. Valoración genética

Hoy sabemos que un gran número de las alteraciones de la fertilidad del varón son consecuencia de defectos genéticos, por tanto el estudio del cariotipo

en estos pacientes debería considerarse como imprescindible y prácticamente rutinario, dada su gran utilidad y bajo coste, especialmente en situaciones de una muy baja producción espermática (oligozoospermias severas o criptozoospermias) o ante la ausencia de la misma (azoospermias).

El estudio molecular del cromosoma Y, estudio del gen DAZ y otras deleciones (gr-gr, etc.) es muy recomendable en las oligozoospermias muy severas y en las azoospermias, ya que, según sea la fracción perdida, podría desaconsejarse la realización de una biopsia testicular con la finalidad de recuperar espermatozoides, como sería en la deleción de la región AZF_a, que siempre cursa con aplasia germinal. Sin embargo en las deleciones de las fracciones AZ_b o las AZ_c, la posible recuperación espermática mediante biopsia testicular es más factible.

Ante una ausencia de espermatozoides en el eyaculado por agenesia deferencial, que se sospechará por un tamaño testicular normal asociado a niveles plasmáticos en rangos bajos de FSH y elevados de inhibina B, es decir de normalidad, y por la ausencia de la palpación del conducto deferente en la exploración escrotal (azoospermia obstructiva), deberán estudiarse las mutaciones más frecuentes de la fibrosis quística, que con frecuencia cursan con agenesia deferencial. Estos pacientes también tendrán una ausencia de fructosa en el eyaculado, un pH ácido y una hipospermia, por agenesia de las vesículas seminales.

Los estudios de la fragmentación del ADN espermático están alcanzando cada día más protagonismo en la valoración del factor masculino, aunque su correcta interpretación no siempre es fácil, dado el gran número de técnicas disponibles en el mercado y la variabilidad de sus resultados, que pueden verse modificados por gran cantidad de factores, tales como la temperatura, el tiempo, los días de abstinencia, etc. Por otro lado no todos los sistemas diagnósticos especifican el tipo de lesión: cadena simple, doble, falta de un radical, etc., pero creemos que en un futuro muy próximo las determinaciones de la fragmentación del ADN espermático pasarán a ser una prueba a realizar de forma rutinaria en toda valoración seminal básica.

Los estudios de meiosis en tejido testicular, así como de FISH en espermatozoides, abren una esperanzadora línea de investigación, que creemos puede tener gran interés, aunque su estudio en la actualidad tiene unas indicaciones muy limitadas, y por tanto un bajo rendimiento en su aplicación clínica rutinaria, y pueden ser de más utilidad en los fallos reiterados de implantación embrionaria o en los abortos de repetición, especialmente cuando éstos se originan al inicio del embarazo o ante huevos anembrionados.

3.2.6. Valoración ecográfica testicular

Ante la presencia de alguna irregularidad en la superficie testicular o ante la palpación de anomalías o de quistes en la vías seminales, el estudio ecográfico permitirá confirmar su presencia y ayudará a su orientación diagnóstica.

En este apartado es importante recordar que los pacientes con antecedentes de alteraciones en el descenso testicular, a pesar de la pexia testicular, siguen presentando un mayor riesgo de neoformaciones testiculares, consecuentes a su disgenesia gonadal. Es por ello que en estos pacientes el estudio ecográfico deberá complementarse con las determinaciones plasmáticas de marcadores tumorales (α -fetoproteína, β -HCG).

El estudio de la vascularización testicular mediante eco-doppler permitirá valorar la presencia de un posible reflujo venoso a nivel testicular, es decir de un varicocele, cuya eventual corrección deberá considerarse en cada paciente de forma personalizada en función de diversos factores, tales como la intensidad y la antigüedad del mismo, la presencia de eventuales molestias, la edad de su pareja y la existencia o no de otros factores que pudieran dificultar la gestación. También en esta situación los niveles plasmáticos de FSH e inhibina B, pueden orientarnos sobre la situación de "reserva" o de deterioro de las células espermatogénicas a fin de valorar el posible efecto beneficioso o no de la intervención.

3.2.7. Biopsia testicular

El estudio anatomo-patológico del tejido testicular, en especial intratubular, ha sido hasta muy recientemente una de las pruebas que más se practicaban, pero que generalmente aportaban muy escasa información, especialmente desde el punto de vista terapéutico, por lo que en la actualidad se ha relegado prácticamente a la finalidad de obtener espermatozoides. Es la llamada "testicular sperm extraction" (TESE), a fin de realizar una técnica de ICSI, ya sea utilizando estos espermatozoides en fresco, si se realiza la captación ovocitaria de forma coincidente, o de forma diferida, crioconservando el material espermático así obtenido.

La exploración clínica, asociada a un estudio hormonal y seminal, nos permitirá en la mayoría de situaciones hacernos una idea muy aproximada del informe que nos aportaría el estudio histológico del testículo, evitando molestias y riesgos al paciente.

No obstante, es recomendable realizar el estudio histológico siempre que se practique una TESE, ya que nos proporciona una valiosa información adicional, como pardas madurativas, al tiempo que puede ayudar a descartar otras patologías.

En los casos de abortos de repetición de etiología inexplicable, el estudio de la meiosis en tejido testicular, obtenido mediante biopsia, puede orientar, en un número limitado de pacientes, hacia alteraciones que justifiquen dichos abortos, aunque en la actualidad el estudio de los cromosomas espermáticos mediante FISH, puede evitar la molesta biopsia al paciente.

3.2.8. Otros estudios

Los avances en la microscopía electrónica pueden ayudar a profundizar en el estudio de posibles defectos morfológicos de los espermatozoides, y tal vez en un próximo futuro podrán ayudarnos a conseguir mejores recursos terapéuticos, pero por el momento solo deben utilizarse como línea de investigación.

Desde el punto de vista clínico, pueden ayudarnos a identificar algunas patologías, como el Síndrome de Kartagener, que presenta una inmovilidad ciliar y por tanto son pacientes con una florida sintomatología respiratoria que se acompaña de una astenozoospermia total, aunque es difícil disponer de estos métodos diagnósticos en las unidades de reproducción asistida.

También una mayor magnificación de la imagen espermática puede facilitar una mejor selección de espermatozoides, carentes de mínimas alteraciones o de vacuolas patológicas, que al parecer se asocian, para algunos autores, con una mayor fragmentación del ADN espermático, y que no serían apreciables mediante otros procedimientos más rutinarios. Este nuevo procedimiento de selección morfológica espermática más estricta es el llamado IMSI, que, según parece, podría ayudar a mejorar la calidad embrionaria, mejorando la implantación y evolución de los embriones así obtenidos.

En la actualidad, la investigación de los diferentes RNA de los espermatozoides, y los avances en la investigación proteómica y transcriptómica espermática están abriendo nuevas y muy esperanzadoras vías de estudio en el factor masculino, asociando su composición con ciertas alteraciones en la calidad espermática y/o defectos en la fecundación e implantación embrionaria.

4. Responsabilidades

El reparto de funciones dentro del estudio del factor masculino en reproducción humana se establece de la siguiente forma:

- Andrólogo: sobre él recae la máxima responsabilidad en el diagnóstico y tratamiento del factor masculino. Serán funciones suyas la anamnesis, ex-

ploración clínica, exploración ecográfica testicular e interpretación de cuantas pruebas sean necesarias.

- Biólogo especialista en reproducción humana: es responsable de la realización de los estudios seminales necesarios al varón, así como su interpretación e informe al andrólogo.
- Enfermera: será responsabilidad suya la extracción de sangre para las analíticas pertinentes, así como su gestión para informar al médico de los resultados de las mismas.
- Genetistas: en caso de ser necesarias pruebas genéticas, como microdelecciones del cromosoma Y, FISH en espermatozoides u otras, se requerirá un genetista que realice e interprete los resultados para informar al andrólogo.

5. Marco legal

En cuanto al marco legal, el estudio del factor masculino, como cualquier otra actuación médica, tiene que ir precedido de la obtención de un consentimiento informado en consonancia con las previsiones de la Ley 41/2002, básica de autonomía del paciente. En este sentido, salvo cuando se realicen pruebas invasivas que exigen la formalización de un documento escrito, el consentimiento informado se obtendrá de forma verbal después de haber ilustrado a los interesados de manera completa y adecuada. En todo caso, es importante que se deje constancia en la historia clínica del proceso de consentimiento informado.

Con independencia de lo anterior, es necesario tener en cuenta que si se llevan a cabo pruebas genéticas, el consentimiento informado habrá de estar ajustado a las disposiciones contenidas en la Ley 14/2007, de investigación biomédica.

6. Indicadores de calidad

Como ejemplos de indicadores aplicables al estudio del factor masculino en reproducción humana podríamos mencionar:

- Nº de varones que tras el estudio por parte del andrólogo no necesitan realizar una técnica de reproducción asistida (TRA).
- Nº de varones con alteración andrológica/Nº total de varones estudiados
- Nº de TRA por causa masculina (IUI, FIV-ICSI, TESA) /Nº total de varones estudiados.

- Tiempo medio de espera desde que comienza el estudio del varón hasta poder realizarse una TRA.

7. Consentimiento informado

Los consentimientos informados que aplican en este estudio son los relacionados con pruebas invasivas, tanto diagnósticas como terapéuticas, como es el caso de la biopsia de testículo.

8. Problemas derivados

Los problemas más frecuentes derivados del estudio del varón en una unidad de reproducción podrían resumirse en:

- Ausencia de un andrólogo en la unidad: el varón es estudiado por un ginecólogo o, en el peor de los casos, no es estudiado. En estos casos, podemos encontrarnos con parejas que después de varias TRA, se encuentra un factor masculino que no estaba diagnosticado. Incluso parejas en las cuales se ha pasado de realizar una FIV a donación de ovocitos sin haber realizado ningún estudio al varón.
- Se estudia al varón pero no se sabe interpretar los resultados: en algunos centros, es frecuente la petición de todo tipo de pruebas diagnósticas, aunque no siempre sean imprescindibles (por ej. FISH en espermatozoides), que posteriormente y en caso de detectarse alguna alteración, en ocasiones son de muy difícil interpretación clínica.
- No se realiza un estudio completo del semen porque el varón ya aporta un estudio previo, que en ocasiones puede ser incompleto y poco orientativo, y por motivos económicos generalmente, se intenta que el varón realice el menor número posible de pruebas, con la consiguiente falta de información.
- En casos donde existe una oligoastenoteratozoospermia severa idiopática, y tras estudiar al varón, el día que se realiza una TRA no hay espermatozoides en el eyaculado. En los casos en que se desee evitar este riesgo debería crioconservarse espermatozoides previamente.
- A pesar del teórico buen pronóstico inicial de las azoospermias obstructivas, en algunas ocasiones pueden no encontrarse espermatozoides en las biopsias testiculares, lo que hace aconsejable realizar dicha biopsia de forma diferida con el día de la punción ovocitaria.

- Debe evitarse que los controles andrológicos entren en una dinámica de pruebas más o menos complejas que aporten poca información y que sin embargo retrasen el inicio de una TRA.

9. Referencias

- Aitken RJ, Baker MA. The role of proteomics in understanding sperm cell biology. *Int J Androl*, 31, 295-302, 2008
- Aitken RJ, Smith TB, Jobling MS, Baker MA, De Iulius GN. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl*, 16, 1, 31-8, 2014
- Alonso C, Cañadas MC, de la Fuente LA, García-Ochoa C, García JM, González V, Marcos M, Oliva R, Orera M. Recomendaciones para el estudio genético de la pareja con alteraciones en la reproducción. *Rev Int Androl*, 7, 3, 172-9, 2009
- Ballescà JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fábregues F, de Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA. Serum inhibinB determination is predictive of succesful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 15, 8, 1734-8, 2000
- Ballescà JL, Oliva R, Espinosa N, Corral JM. Efecto de la administración de un complejo de antioxidantes en pacientes afectos de astenoteratozoospermia idiopática. *Rev Int Androl*, 10, 51-6, 2012
- Bassas L. New aspects in the clinical assessment of the male infertile male. Papers Contributed to the 9th International Congress of Andrology. Edit.: Ballescà JL y Oliva R. *Medimond International Proceedings*, 2009.
- Benet J, Codina-Pascual M, Navarro J, Oliver-Bonet M, Synapsis and recombination in male meiosis. Papers Contributed to the 9th International Congress of Andrology. Edit.: Ballescà JL y Oliva R. *Medimond International Proceedings*, 2009.
- Borini A, Tarozzi N, Bizzarro D, Bonu MA, Fava L, Flamigni C, Coticchio G, Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. *Hum Reprod*, 21,11, 2876-81, 2006
- Brazil C. Practical semen analysis: from A to Z. *Asian J Androl*, 12, 14-20, 2010
- De Mateo S, Castillo J, Estanyol JM, Ballescà JL, Oliva R. Proteomic charectirization of the human sperm nucleus. *Proteomics*, 11, 13, 2714-26, 2011
- Grimes DA, Lopez LM, Oligozoospermia, Azoospermia, and other semen-analysis terminology: the need for better science. *Fertil Steril*, 88, 6, 1491-4, 2007
- Jodar M, Kalko S, Castillo J, Ballescà JL, Oliva R. Differential RNAs in the sperm cells asthenozoospermic patients. *Hum Reprod*, 27, 5, 1431-8, 2012

- Krausz C, Gianchi C, Xue Y, O'Bryan MK, Gromoll J, Rajpert-de Meyts E, Oliva R, Akinin-Seifer I, Eredei E, Jorgensen N, Simoni M, Ballescà JL, Levy R, Balercia G, Piomboni P, Nieschlag E, Forti G, McLachlan R, Tyler-Smith C. Phenotypic variation within European carriers of the Y-chromosomal gr/gr deletion is independent of Y-chromosomal background, *J Med Genet*, 46, 1, 21-31, 2009
- Martínez-Heredia J, Estanyol JM, Ballescà JL, Oliva R, Proteomic identification of sperm proteins, *Proteomics*, 6, 15, 4356-69, 2006
- Murati M, Luconi M, Marchiani S, Forti G, Baldi E. Molecular markers of human sperm functions. *Int J Androl*, 31, 1-21, 2008
- Myers GM, Lambert-Messerlian GM, Sigman M, Inhibin B reference data for fertile and infertile men in Northeast America, *Fertil Steril*, 92, 6, 1920-3, 2009
- Oliva R, Margarit E, Ballescà JL, Carrió A, Sánchez A, Milà M, Jiménez L, Alvarez-Vijande JR, Ballesta F. Prevalence of Y chromosome microdeletions in oligospermic and azoospermic candidates for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 70, 3, 506-10, 1998
- Skakkebaek NE. Normal reference ranges for semen quality and their relations to fecundity. *Asian J Androl*, 12, 95-8, 2010
- The ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod*, 15, 3, 723-32, 2000
- World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5ª Ed. Geneva: World Health Organization; 2010
- Zareba P, Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Jorgensen N, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE. Semen quality in relation to antioxidant intake in a healthy male population. *Fertil Steril*, 100, 6, 1572-9, 2013

10. Recomendaciones

- Es imprescindible la existencia de un andrólogo que sea el responsable del estudio del factor masculino en una Unidad de Reproducción.
- La Unidad de Reproducción Asistida debe contar con al menos un biólogo con experiencia y formación en estudios del varón.
- Deben realizarse al menos dos análisis de semen para el diagnóstico básico de esterilidad.
- Es imprescindible la anamnesis del varón y la investigación de los hábitos que pudieran interferir con su salud reproductiva.
- Es altamente recomendable realizar un cariotipo en sangre periférica al varón, para descartar patologías genéticas asociadas a infertilidad. Los es-

tudios de las microdeleciones del cromosoma Y deben reservarse para situaciones de recuentos espermáticos extremadamente deficitarios.

- Otros test genéticos deben realizarse con precaución, y únicamente cuando estén estrictamente indicados.
- En los casos de oligoastenozoospermias severas idiopáticas que vayan a realizarse un ciclo de TRA, es conveniente congelar previamente una muestra de semen para evitar que el día de la punción ovárica no haya espermatozoides.
- La recuperación de espermatozoides por TESE, debe realizarse preferentemente de forma diferida con la punción ovocitaria y acompañarse de un diagnóstico anatomopatológico.

INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

Autor: Alberto Romeu

Revisores: José Luis Ballezá y Javier Marqueta

1. Introducción

La inseminación intrauterina (IIU) es una de las técnicas de tratamiento de la esterilidad incluida en el concepto legal de reproducción asistida.

La práctica de IIUs no está exenta de riesgos y de posibles complicaciones que pueden ser minimizados o incluso evitados siempre y cuando se sigan las reglas del arte en todas las etapas del tratamiento, esto es: las indicaciones sean correctas, las contraindicaciones sean respetadas y los distintos actos médicos (estimulación ovárica, inseminación, etc...) correctamente realizados.

No se discutirán en este documento los aspectos clínicos, indicaciones y contraindicaciones, de la IIU.

Resulta forzoso partir de la premisa de la existencia de una adecuada información al paciente y de un exquisito respeto de la autonomía del mismo. Sin esta premisa no es posible una buena práctica clínica.

Es exigible que los centros informen sobre su propia experiencia y resultados. La información debe ser todo lo individualizada posible. Factores como diagnósticos, edad de los pacientes, características seminales, etc..., ayudaran a establecer un pronóstico personalizado basado en la experiencia del centro.

2. Objetivo

El objetivo de este Capítulo es desarrollar los aspectos más relevantes del proceso a considerar desde el punto de vista de la buena práctica clínica, incidiendo especialmente en el cuidado de los pacientes e incluyendo las posibles complicaciones, riesgos, errores y recomendaciones.

3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas

La técnica de la IIU consiste en conseguir que ovocito y espermatozoides se encuentren en una trompa de FallopioFalopio competente, con la cronología adecuada para que la fecundación sea posible, estando el resto del aparato genital femenino capacitado para el desarrollo de una gestación evolutiva.

Para ello, se recurre a distintos procedimientos que, básicamente, son:

3.1. Estimulación ovárica

La estimulación ovárica tiene por objeto garantizar la maduración y ovulación de un ovocito con una cronología adecuada y poder programar la IUI optimizando las posibilidades de encuentro y fecundación.

Entre los efectos secundarios no deseables de la estimulación ovárica se encuentra la ovulación de dos o más ovocitos (ovulación múltiple), que puede tener como consecuencia gestaciones múltiples e incluso múltiples de alto grado.

Por esta razón, debe realizarse una estimulación apropiada buscando un desarrollo monofolicular.

Debe prevalecer la idea de que las gestaciones múltiples, incluidas las dobles, son poco deseables debido a las complicaciones materno-fetales que generan.

El uso de citrato de clomifeno como estimulador de la maduración folicular produce una liberación endógena de FSH y LH no controlable.

Las inyecciones de gonadotropinas permiten por el contrario realizar un mejor ajuste de la dosis eficaz.

Debe utilizarse la menor dosis efectiva de gonadotropinas (8).. La dosis inicial de gonadotropinas se calcula de acuerdo a la edad de la paciente, su IMC y la valoración de la reserva ovárica folicular mediante recuento ecográfico de folículos antrales y/o medición de hormonas basales (FSH(FSH. 17BE2. AMH). La respuesta observada en ciclos previos de estimulación ovárica, si existen, será de gran utilidad para el cálculo de dosis inicial de gonadotropinas.

En el curso de la estimulación ovárica se realizan controles ecográficos y en ocasiones hormonales, para medir la respuesta ovárica. El desarrollo de un número de folículos mayor del deseado llevara a la cancelación de la estimulación como única forma de prevenir la aparición de un embarazo múltiple.

3.2. Preparación del semen

La IUI se realiza entre 36 y 40 horas después de la administración de Coriogonadotropina alfa (Ovitrelle 250^R) a la paciente. La muestra de semen a utilizar, tanto si es de la pareja como de donante, debe estar preparada por el laboratorio para ese momento.

El laboratorio dispondrá de la muestra de semen a una hora que permita que la preparación sea realizada de acuerdo al protocolo previsto y que una vez realizada la preparación seminal la inseminación se realice con la mayor rapidez posible.

Deben establecerse los mecanismos necesarios (trabajo/trabajo exclusivo, identificación de muestras y, doble control...control) para que la identificación de la muestra sea inequívoca y no se produzcan errores de identificación o asignación de la muestra de semen. La trazabilidad es una exigencia ética y legal.

La muestra de semen será tratada en el laboratorio, de acuerdo con sus protocolos habituales, para lavado, selección y capacitación espermática mediante técnicas de *swim-up*, de gradientes de Percoll u otras menos frecuentes.

Una vez preparada la muestra es importante no demorar la realización de la IUI. Existen evidencias de que el retraso en la inseminación incrementa la fragmentación del ADN espermático y ello es perjudicial para el resultado del tratamiento.

La muestra, debidamente preparada y etiquetada, será entregada por el laboratorio al clínico, para la realización de la inseminación intrauterina.

La paciente que va a ser inseminada debería leer o ser leída en su presencia por la auxiliar o médico, la identificación (nombre(nombre y dos apellidos) del tubo que contiene la muestra de semen preparado, inmediatamente antes de la IUI. La identificación corresponderá a la paciente en caso de inseminación con semen de donante y será la del varón que aporte semen en caso de inseminación de pareja.

El laboratorio registrará y comunicará al equipo clínico el resultado de los procesos realizados: técnica utilizada: volumen, concentración de espermatozoides, movilidad, número de espermatozoides móviles recuperados y tiempo de incubación de la muestra...etc.

En resumen, el manejo de la muestra seminal para IUI exige una correcta preparación de la muestra seminal y la ejecución cuidadosa del proceso para la trazabilidad.

3.3. Inseminación

La inseminación intrauterina consiste en el acto mecánico del depósito de la preparación de espermatozoides seleccionados por el laboratorio, en el interior de la cavidad uterina.

Para ello se coloca a la paciente en la mesa de exploración ginecológica y se visualiza el cuello uterino con ayuda de un espéculo. Tras limpieza del orificio cer-

vical externo se introduce un catéter a través del mismo hasta pasar el orificio cervical interno y penetrar en la cavidad endometrial. El catéter está conectado a una jeringuilla que contiene la preparación espermática, con un volumen de entre 0,3 y 0,5 mL. El semen se inyecta o insemina en la cavidad endometrial presionando con suavidad el embolo de la jeringuilla. Todo el proceso puede realizarse bajo control ecográfico. Segundos después se retira el catéter y la mujer puede incorporarse o permanecer uno minutos de reposo.

Para la IUI existen diferentes modelos de catéter. Habitualmente se utiliza un catéter blando y se pone cuidado en no lastimar el endocervix y el endometrio. En ocasiones, modificaciones de la morfología o posición del cuello uterino (acodamiento, cicatrices previas, ...) son causantes de dificultades de diferente intensidad para el paso del catéter hasta la cavidad endometrial. En estos casos puede ser necesaria la utilización de ecografía abdominal, dilatadores cervicales, pinzas de Pocci o catéteres rígidos.

4. Problemas derivados

La práctica de IAI puede originar ciertas controversias. Los más frecuentes son los siguientes:

4.1. *Indicaciones discutibles*

Los límites de las indicaciones, como en cualquier procedimiento, no son siempre precisos y algunos casos pueden quedar en el terreno de la duda. Lo más importante es dar a los pacientes una información veraz, precisa y completa. y dejar que sean ellos quienes decidan si la IUI es o no una opción válida para ellos.

Se ha discutido si queda lugar para la indicación de IUI en la actualidad (11).. Esta duda se produce por la constancia de un aumento de la gravedad de los pacientes, sobre todo asociada a la edad, consumo de tóxicos como el tabaco, alcohol y otros y al IMC. Se plantea en estas situaciones la utilización de técnicas como la Fertilización in Vitro, que podrían resultar más eficientes o proponer previamente a cualquier tratamiento aspectos de mejora de salud (supresión (supresión de tabaco, alcohol, normalización de IMC...etc.) antes de cualquier tratamiento.

Aspecto diferente es limitar por edad el empleo de la IUI. La experiencia general es que después de los 37 años la tasa de gestación obtenida por este procedimiento es baja y con tendencia a disminuir con el tiempo. Sería lícito que

los centros, en función de sus propios resultados, informen adecuadamente a los pacientes y excluyan en su centro, en algunos casos, la práctica de la IIU por edad de la mujer.

La IIU no puede realizarse cuando no existan indicaciones o cuando esté contraindicada, por cualquier situación. Tampoco puede ser propuesta como tratamiento alternativo a FIV por motivos económicos, por ausencia de acceso a la FIV o por listas de espera. La IIU está incluida dentro de las técnicas de reproducción asistida. Se realizará solamente cuando esté científicamente y clínicamente indicada, haya probabilidades razonables de éxito y no supongan un riesgo grave físico o psíquico para la mujer o su descendencia. Precisa por tanto una valoración clínica previa.

El estudio básico de la infertilidad consiste en el estudio de la ovulación, de la reserva ovárica, de la normalidad anatómica del aparato genital interno y el estudio del semen del varón. Las pruebas inicialmente realizadas son la ecografía, los análisis hormonales y el seminograma. El estudio de la permeabilidad de las trompas ha sido cuestionado solo está recomendado en el caso de sospecha de patología tubárica, debido a los inconvenientes y riesgos de la histerosalpingografía. Otras opciones propuestas para el estudio de las trompas han sido los de Chlamydia y clamidias, la ecografía con contraste tubárico (histerosonosalpingografía) y la laparoscopia, si concurren otras circunstancias que aconsejen clínicamente.

Existen propuestas que se basan en diagnósticos ex – juvenivos y tratamientos en escala, en los que la indicación de estudios como la HSG sólo se realiza si existen datos clínicos previos o tras fracaso de tratamiento.

4.2. Efectos adversos no deseados

Con la IIU, con la muestra de semen, semen, podría producirse la transmisión de una infección a la mujer, a la descendencia o a otros pacientes y trabajadores.

Para evitar la transmisión de infecciones no conocidas es obligatorio realizar serologías de VIH, VHB, VHC y Sífilis, al varón que aporta el semen (pareja/pareja o donante) y a la paciente.

Para evitar la transmisión de infecciones ya conocidas en el varón, se procederá a realizar lavados seminales en el laboratorio con confirmación de muestras seronegativas antes de inseminación a la paciente.

Existe igualmente el riesgo de transmisión de alteraciones genéticas y cromosómicas genéticas a la descendencia. Sociedades científicas de distintos países

(entre ellas la Sociedad Española de Fertilidad) así como distintas legislaciones nacionales, incluida la española, han prestado atención a este problema y recomiendan se realicen los estudios necesarios para evitarlo; no señalan las pruebas a realizar pero si responsabilizan al centro de cualquier tipo de anomalía genética en el embrión.

4.3. Errores

Pueden producirse errores en la medicación, bien debido a confusiones de la paciente bien debido a confusiones de quien dio las instrucciones. La paciente puede, por este motivo, recibir mayor o menor dosis de gonadotrofinas o inyectarse hCG en un momento inadecuado. El resultado suele ser el fracaso del tratamiento y no suelen darse problemas de mayor importancia.

El más importante de los errores susceptible de ocurrir es que una paciente sea inseminada con la muestra equivocada.

5. Responsabilidades

Todo centro debe contar con un organigrama. Cada persona debe tener definidas y especificadas sus funciones en el centro. El responsable último es el director del centro. En las IAI los responsables serán:

- Ginecólogo : Responsable de establecer la indicación de la IIU, de la estimulación ovárica y de la inseminación.
- Laboratorio: Preparación y manejo de la muestra de semen.
- Enfermería: Colabora con Ginecología en el cuidado del paciente y seguimiento del tratamiento.

6. Indicadores de calidad

Los centros de reproducción asistida deben revisar periódicamente sus resultados mediante indicadores de actividad y de calidad. Estos indicadores permiten valorar la calidad de los procesos, compararse con otros centros (*benchmarking*) y con indicadores de referencia (Registros).

Los principales indicadores en IUI pueden ser:

- Numero de ciclos iniciados
- Tasa de cancelación (ciclos cancelados/ciclos iniciados)
- Tasa de inseminación (ciclos con inseminación/ciclos iniciados)
- Tasa de gestación bioquímica (ciclos con β hCG positiva/ciclos iniciados)
- Tasa de gestación clínica (ciclos(ciclos con embriones con latido cardiaco/ciclos iniciados)
- Tasa de gestaciones dobles (número de gestaciones dobles/número total de gestaciones)
- Tasa de triples (número(número de gestaciones triples/número de gestaciones)
- Tasa de grandes múltiples (gestaciones cuádruples o más/número de gestaciones)
- Tasa de reducción embrionaria selectiva (ciclos con reducción embrionaria/número de gestaciones)
- Tasa de aborto (gestaciones(gestaciones interrumpidas/número de gestaciones)
- Tasa de nacido (gestaciones(gestaciones con nacido /número de ciclos iniciados)
- Tasa de nacido vivo (ciclos(ciclos con nacimiento de feto vivo/ciclos iniciados)
- Tasa de embarazos múltiples (Total(Total múltiples / total embarazos)
- Tasa de nacido sano (ciclos con nacimiento a termino de feto vivo y sano/ciclos iniciados)
- Tasa de hiperestimulación (numero(número de ciclos con hiperestimulación / ciclos iniciados)

7. Consentimiento informado

El consentimiento que aplica en este caso es el de Inseminación Intrauterina, tanto con semen de la pareja como con semen de donante.

8. Marco legal

El marco legal está constituido por la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y por el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, sobre normas de calidad y seguridad de las células reproductoras.

Los requisitos legales básicos respecto de esta técnica podrían sintetizarse de la siguiente manera: 1) los pacientes tienen que ser siempre mayores de edad civil y con plena capacidad de obrar; 2) las técnicas solo pueden realizarse cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o de la posible descendencia; 3) antes de la realización de las técnicas debe obtenerse de los pacientes un consentimiento informado por escrito, que ha de estar precedido de una información exhaustiva que comprenda, al menos, los aspectos biológicos, jurídicos y éticos, así como los económicos cuando se trate de medicina privada.

9. Bibliografía

- Guttmacher A. The Role of Artificial Insemination in the Treatment of Human Sterility. *Bull N Y Acad Med.* 1943;19:573 - 91.
- Barwin B. Intrauterine insemination of husband's semen. *J Reprod Fert.* 1974;36:101
- Hughes E. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12:1865 - 72.
- Zeyneloglu H, Arici A, Olive D, Duleba A. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1998;69:486 - 91.
- Botchan A, Hauser R, Gamzu R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod.* 2001;16:2298 - 304.
- Ferrara I, Balet R, Grudzinskas J. Intrauterine donor insemination in single women and lesbian couples: a comparative study of pregnancy rates. *Hum Reprod.* 2000;15:621 - 5.
- Sharma B, Greenwood P, Currie D. Inevitable risk of high-order multiple pregnancies following IUI, the need for strict criteria for its prevention: two case reports. *J Obstet Gynaecol.* 2003;23:394 - 6.
- Balasz J, Balleca JL, Pimentel C, Creus M, Fabregues F, Vanrell J. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intrauterine insemination cycles. *Hum Reprod.* 1994;9:1863 - 6.
- Sakkas D, Alvarez J. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil Steril.* 2010;93:1027 - 36.
- van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta A, Benschop L, Heineman M. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11):CD006225.

- Cohlen B. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:3 - 13.
- Marina S, Marina F, Alcolea R, ExpoÀLsito R, Huguet J, Nadal J, et al. Human immunodeficiency virus type 1—serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1998;70:35 - 9.
- Shanis B, Check J, Baker A. Transmission of sexually transmitted diseases by donor semen. *Arch Androl.* 1989;23:249 - 57.

10. Recomendaciones

- El Centro debe de contar con un Sistema de Gestión de Calidad y un Programa de Prevención de Riesgos.
- La IUI se realizará solamente cuando esté científicamente y clínicamente indicada, haya probabilidades razonables de éxito y no supongan un riesgo grave físico o psíquico para la mujer o su descendencia.
- Es necesaria una adecuada información al paciente y un exquisito respeto de la autonomía del mismo. Sin esta premisa no es posible una buena práctica clínica.
- Es exigible que los centros informen sobre su propia experiencia y resultados. La información debe ser todo lo individualizada posible. Factores como diagnósticos, edad de los pacientes, características seminales, etc..., ayudaran a establecer un pronóstico personalizado basado en la experiencia del centro.
- En el caso de que el tratamiento se realice con estimulación ovárica, debe utilizarse la menor dosis efectiva de gonadotrofinas.
- El desarrollo de un número de folículos mayor del deseado llevara a la cancelación de la estimulación como única forma de prevenir la aparición de un embarazo múltiple.
- La muestra de semen debe prepararse de acuerdo al protocolo, sin que tenga que permanecer más tiempo del previsto en el incubador.
- Son necesarios mecanismos de identificación de muestras para evitar errores.
- Es necesario implementar medidas que aseguren la trazabilidad de las muestras

FECUNDACIÓN IN VITRO Y MICROINYECCIÓN ESPERMÁTICA

*Autores: Alfonso de la Fuente y Rocío Núñez
Revisores: Javier Marqueta y José Luis Ballezá*

1. Introducción

La Fecundación in vitro (FIV) es la técnica más utilizada y conocida dentro de la reproducción asistida. Desde el nacimiento de la primera niña en 1978 por este procedimiento, los avances tanto clínicos como de laboratorio, han permitido que la tasa de gestación por ciclo alcance cifras de hasta un 40%. La tasa de nacido único vivo y sano, a término, ha sido considerada como el mejor exponente del éxito de un programa de FIV.

Una alta tasa de embarazo de forma aislada no necesariamente significa que se cumpla con criterios de buena práctica clínica. Es preciso que la eficiencia, la seguridad y la calidad ética y científica estén presentes en todas las actuaciones.

El proceso de la FIV es un proceso complejo en el que participan diferentes profesionales; ginecólogos, andrólogos, embriólogos, genetistas, enfermeras, etc., que deben trabajar de forma colaborativa para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, cada uno en su área de competencia. Es un proceso multidisciplinar.

Se han publicado numerosas guías de buena práctica en FIV, pero la mayoría de ellas se circunscriben al laboratorio de embriología, sin tener en cuenta los aspectos clínicos de la técnica o la atención de los pacientes.

2. Objetivo

El objetivo de este tema es desarrollar, de forma concisa, algunos de los aspectos más relevantes a considerar para una buena práctica en el proceso de la Fecundación in vitro, desde la estimulación ovárica hasta el momento de la transferencia, incidiendo en el cuidado de los pacientes e incluyendo las posibles complicaciones, errores y recomendaciones.

3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas

La fecundación in vitro (FIV) consiste en obtener los gametos masculinos y femeninos para, que la fecundación tenga lugar fuera del organismo de la mujer (in vitro) al ponerlos en contacto en el laboratorio,

Una vez fertilizados los ovocitos, un número limitado de los embriones obtenidos (entre 1 y 3) será transferido al útero para intentar conseguir la gestación. Los embriones viables no transferidos al útero serán criopreservados para ser destinados a los fines legalmente establecidos.

La Fecundación in Vitro puede realizarse mediante dos procedimientos diferentes: Fecundación in Vitro convencional o FIV, en la que el óvulo y espermatozoide se uniran de forma espontánea en el laboratorio; y la Microinyección Espermática o ICSI, en la que la fecundación se realiza microinyectando un espermatozoide en cada óvulo.

Las indicaciones más frecuentes son:

- Ausencia, obstrucción o lesión de las trompas.
- Disminución del número y/o movilidad de los espermatozoides o alteraciones morfológicas de los mismos.
- Endometriosis moderada o severa.
- Alteraciones de la ovulación.
- Fracaso de otros tratamientos.
- Edad avanzada
- Para Diagnóstico Genético Preimplantacional
- Esterilidad de causa desconocida (por tanto no filiada)

Consta de varias fases:

- 1) Estimulación ovárica
- 2) Punción folicular y captación de ovocitos
- 3) Procesamiento del eyaculado
- 4) Procesos de laboratorio: Identificación y aislamiento de los ovocitos, desnudación (si se realiza ICSI), inseminación o microinyección de los ovocitos, cultivo de embriones y selección para la transferencia.
- 5) Transferencia embrionaria
- 6) Vitrificación embriones viables no transferidos

4. Problemas derivados de la técnica

Aunque la metodología tanto clínica como de laboratorio de FIV está bastante estandarizada, existen algunos aspectos dentro del abanico de posibilidades clínicas, en los que cada unidad de reproducción asistida puede aplicar criterios particulares que pueden afectar a la buena práctica clínica.

4.1. *Indicaciones:*

La fertilización in vitro se inició como una solución a los problemas de esterilidad de origen tubárico. Sin embargo, con el tiempo, se han ido extendiendo sus indicaciones.

La fertilización in vitro solo debe realizarse cuando haya una indicación médica y no existan o hayan fracasado otros tratamientos mas sencillos.

Solo debe realizarse cuando existan posibilidades razonables de éxito y previo consentimiento informado de los pacientes.

4.2. *Procedimientos:*

Los procedimientos clínicos y de laboratorio (farmacos, ICSI, assisted hatching, biopsia embrionaria...) que apoyan o complementan la fertilización in vitro deben estar indicados en base a la evidencia científica. Cada vez es mayor el número de ciclos de fertilización in vitro que utilizan la microinyección espermática para la fecundación de los ovocitos, sin que existan factores seminales o de otro tipo que hagan necesaria esta técnica. A pesar de haberse demostrado de forma fehaciente que no existen más complicaciones en lo niños nacidos por ICSI que por FIV, la indicación para realizar un ICSI debería circunscribirse a los casos de factor masculino o fallo de FIV.

4.3. *Estimulación ovárica:*

No es el objetivo de este capítulo realizar una descripción de todos los protocolos de estimulación ovárica existentes para FIV.

Los centros que realicen tratamientos de fertilización in vitro deben contar con recursos humanos y técnicos suficientes para asegurar una asistencia continuada a los pacientes. La programación de los ciclos con el fin de evitar actividad clínica los fines de semana no puede ser debida a la falta de recursos humanos o a intereses puramente económicos. Esta situación puede ser causa de la utilización de más medicación, molestias e inconvenientes para los pacientes. Aunque existen publicaciones con opiniones diversas, los resultados de tasa de gestación no son comparables.

Deben establecerse límites en parámetros de reserva ovárica y edad para poder comenzar o no una estimulación ovárica, que permitan estimar unas posibilidades razonables de éxito que seran informadas a los pacientes. La información

a los pacientes debe ser personalizada e incluir la experiencia, protocolos y resultados del centro.

Los controles durante la estimulación ovárica, ecográficos y hormonales, son imprescindibles para el correcto control del ciclo de la paciente y para, finalmente, su cuidado.

Los pacientes deben disponer de información verbal y escrita relativa a la medicación, su dosificación e instrucciones de uso y disponer de medios de contacto permanente con personal cualificado.

Es un deber ser claros con los pacientes sobre su situación, riesgo y expectativas de éxito.

4.4. *Punción folicular.*

La mayoría de las unidades de reproducción emplean la sedación (anestesia general) para la obtención de los ovocitos. La punción ovárica con anestesia local o sin ningún tipo de anestesia puede acompañarse de dolor y ansiedad importante según las características del paciente y de la respuesta ovárica y no está exenta de riesgos, por lo que debería realizarse con presencia física de un anestesista y consentimiento libre e informado del paciente.

La punción ovárica transvaginal debe realizarse siempre en quirófano, por un ginecólogo experimentado o bajo su dirección y con enfermería que haya recibido formación específica.

Es imprescindible, antes de comenzar la punción, identificar correctamente a la paciente al menos con nombre y dos apellidos, y comunicarlo al laboratorio con la suficiente antelación. Es muy recomendable que se le presente a la paciente el personal que se encuentra en el quirófano.

4.5. *Recogida del eyaculado.*

Los espermatozoides utilizados en la FIV pueden proceder de la pareja (eyaculado, epidídimo o testículo) o de un banco de semen.

Si se utiliza el eyaculado, el varón deberá obtenerlo una vez realizada la punción ovárica y confirmada la recuperación de ovocitos. La muestra se recogerá en frasco estéril y será identificado de forma inmediata e inequívoca con nombres de la pareja y nº de historia. El paciente deberá haber sido informado previamente, verbalmente y por escrito, de las normas precisas para su correcta obtención.

La sala para recogida del semen debe estar acondicionada para tal fin, de manera que resulte de la máxima comodidad y permita preservar la intimidad del varón.

Si el varón no puede estar presente el día de la punción folicular o refiere poder tener dificultades para la obtención, éste deberá recogerse previamente y crioconservarse con anterioridad.

4.6. *Procesos del laboratorio.*

Uno de los temas más importantes relacionado con la buena práctica clínica en el laboratorio de FIV es la correcta identificación y la trazabilidad de los pacientes y las muestras, tanto de semen como ovocitos y embriones.

Para ello, debe existir un protocolo de actuación estricto y la presencia de un embriólogo que actúe como testigo de todos los procedimientos críticos o mediante la utilización de sistemas electrónicos como el empleo de un código de barras o la radiofrecuencia.

4.7. *Transferencia embrionaria:*

La técnica de la transferencia embrionaria se describe en otro capítulo. Debe realizarse tras la administración de relajantes uterinos, bajo control ecográfico y tras aspiración previa del moco cervical, una vez finalizada debe revisarse la revisión de la cánula de transferencia.

5. Responsabilidades

Como se ha comentado, el proceso de FIV es multidisciplinar, es decir precisa la actividad de numerosas personas de diferentes disciplinas y con diferentes funciones, que deben de trabajar en equipo con una perfecta comunicación entre ellas. Es imprescindible que exista al menos, un ginecólogo, un embriólogo, un andrólogo, una enfermera y el personal administrativo necesario.

- Ginecólogo: En el proceso de FIV será el encargado de realizar las estimulaciones ováricas, los controles ecográficos y hormonales, punción ovárica y transferencia embrionaria.

- Embriólogo: Será el responsable de todo el proceso de laboratorio de FIV: análisis del semen, y selección espermática, identificación y aislamiento de los ovocitos, inseminación o microinyección, selección embrionaria y transferencia junto con el ginecólogo.
- Andrólogo: responsable del estudio y tratamiento del varón previo al proceso de la FIV.
- Enfermera: Colabora en el procedimiento y asiste en todos los procesos descritos anteriormente al ginecólogo.

Cada unidad de reproducción debe contar con un organigrama donde estén definidas las responsabilidades, que pueden ser diferentes en función del centro. En cualquier caso, cada uno de los integrantes del proceso debe saber a quién reportar tanto posibles errores como los problemas que pudieran surgir en el mismo.

Es recomendable realizar frecuentes sesiones clínicas conjuntas, a ser posible diarias, para repasar los procedimientos que vayan a realizarse en el día, y al menos semanal para la revisión de historias clínicas y debatir las posibles incidencias.

6. Indicadores de calidad

Para poder conocer el funcionamiento correcto de una Unidad de FIV, es necesario establecer un listado de indicadores de calidad, referidos a subprocesos cuantificables, que se revisarán periódicamente. Todos estos indicadores tendrán las cifras de referencia y objetivo que cada centro proponga, en función de los resultados publicados en la literatura y los propios.

Los principales indicadores de FIV son:

- Tasa de cancelaciones (nº ciclos cancelados/ nº ciclos en los que se inicia estimulación)
- Tasa de ovocitos maduros (nº ovocitos Metafase II/ nº ovocitos totales)
- Tasa de fecundación (nº ovocitos en 2PN/ nº ovocitos Metafase II inseminados o microinyectados)
- Tasa de división (nº embriones divididos/ nº ovocitos en 2 PN)
- Tasa de ovocitos degenerados (Nº ovocitos degenerados/nº ovocitos microinyectados po inseminados)
- Tasa de fecundación en 3 PN (nº ovocitos en 3 PN/ nº ovocitos Metafase II)
- Tasa de fallos de fecundación en FIV (nº ciclos de FIV sin ningún ovocito fecundado/ nº ciclos de FIV)



- Tasa de fallos de fecundación en ICSI (nº ciclos de ICSI con ningún ovocito fecundado/ nº ciclos de ICSI)
- Tasa de complicaciones en la punción ovárica (Nº complicaciones/nº punciones)
- Tasa de formación de blastocistos (Nº de embriones que llegan a blastocisto/nº embriones totales)
- Tasa de utilización embrionaria (Nº embriones congelados+ Nº embriones transferidos/Nº total embriones)
- Tasa de ciclos sin transferencia (Nº ciclos sin transferencia /Nº ciclos que llegan a punción)
- Tasa de hiperestimulaciones (Nº ciclos que se hiperestimulan/Nº ciclos iniciados)
- Tasa de gestación clínica (Nº ciclos en los que se observa saco gestacional/nº ciclos totales)
- Tasa de gestación bioquímica (Nº ciclos con beta hCG positiva sin saco gestacional/nº ciclos totales)
- Tasa de abortos (Nº abortos/nº gestaciones)
- Tasa implantación (Nº embriones implantados/Nº embriones transferidos)
- Tasa de embarazo múltiple (Nº de embarazos de más de 1 saco gestacional/nº total de embarazos)

7. Consentimiento informado

En el anexo I se muestran los consentimientos informados utilizados en el proceso de Fecundación in vitro-Microinyección espermática.

8. Marco legal

El marco legal está constituido por la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y por el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, sobre normas de calidad y seguridad de las células reproductoras.

Los requisitos legales básicos respecto de esta técnica podrían sintetizarse de la siguiente manera: 1) los pacientes tienen que ser siempre mayores de edad civil y con plena capacidad de obrar; 2) las técnicas solo pueden realizarse cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o de la posible descendencia; 3) antes de la realización de

las técnicas debe obtenerse de los pacientes un consentimiento informado por escrito, que ha de estar precedido de una información exhaustiva que comprenda, al menos, los aspectos biológicos, jurídicos y éticos, así como los económicos cuando se trate de medicina privada.

9. Bibliografía recomendada

- Harper J., Geraedts H., Borry P., Cornel M.C., et al. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *European Journal of Human Genetics* (2013) 21, S1–S21
- Gianaroli L, Plachot M, van Kooij R, Al-Hasani S et al. ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. *Human Reprod* (2000) 15:10, 2241-2246.
- Nelen, W.L.D.M. van der Pluijm R.W., Hermens, R.P.M.G Bergh C, de Sutter P et al. The methodological quality of clinical guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction* (2008) Vol.23, No.8 pp. 1786–1792.

10. Recomendaciones

A continuación se enumeran las recomendaciones más importantes dentro del proceso de la FIV en lo que se refiere a la buena práctica clínica.

- **INFORMACION:** Es necesario informar a los pacientes previamente al proceso de FIV, tanto de los posibles resultados en su caso particular, como de las contraindicaciones y posibles efectos secundarios.
- **CONSENTIMIENTOS:** Es imprescindible que los pacientes firmen los correspondientes consentimientos informados, tras haber tenido oportunidad de leerlo concienzudamente y haber preguntado todas las dudas que le planteen, antes de realizar la FIV.
- **EFICACIA:** Se debe realizar el proceso únicamente cuando esté médicamente indicado y existan posibilidades razonables de éxito.
- **SEGURIDAD:**
 - Evitar estimulaciones agresivas.
 - Evitar la generación de un excesivo número de embriones.
 - Punción ovárica en quirófano debidamente dotado y autorizado.
 - Anestesia bajo control por Anestesiista.



FECUNDACIÓN IN VITRO Y MICROINYECCIÓN ESPERMÁTICA

- Personal cualificado y entrenado.
- Identificación correcta de pacientes y muestras.
- Trazabilidad de todos los procesos.

DONACIÓN DE ÓVULOS CON FINES REPRODUCTIVOS

*Autores: Javier Nadal y Montse Boada
Revisores: Alfonso de la Fuente y Rocío Núñez*

1. Introducción

La donación de óvulos es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre una mujer que dona sus óvulos (donante) y un centro autorizado, para que los óvulos sean cedidos por este último a una mujer (receptora) y ser utilizados mediante técnicas de reproducción asistida para con el fin de obtener un embarazo.

Los primeros nacimientos con donación de óvulos fueron publicados en el año 1984 por dos grupos distintos. Desde entonces, la Donación de Óvulos representa un importante papel, cada día más en alza, en las Técnicas de Reproducción Asistida.

La falta de implantación del Registro Nacional de Actividad y del Registro Nacional de Donantes, previstos en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, hace imposible disponer de datos completos sobre los ciclos de reproducción asistida realizados en España. El Registro de actividad de la Sociedad Española de Fertilidad (Registro SEF) es el único registro existente de carácter nacional. Es voluntario y se estima que recoge datos de aproximadamente el 65% de los centros. Según los datos del Registro SEF, en el año 2013 se iniciaron 8.320 ciclos de donación de los que se obtuvieron 131.360 óvulos. Desde sus inicios en el año 2002 hasta los últimos datos publicados en el 2013 se han reportado 25.571 niños nacidos con óvulos donados, pasando del 4,3% en el año 2002, al 53,9% en el 2013 del total de nacidos por FIV/ICSI.

2. Objetivo

El presente capítulo del Manual de Buena Práctica Clínica en la Donación de Óvulos tiene como objetivo exponer algunos aspectos relevantes de esta técnica y servir de referencia a los profesionales de la Medicina Reproductiva estableciendo pautas y recomendaciones, así como los requerimientos legales y consideraciones éticas que puedan afectar a las partes implicadas (donantes, receptoras, centros, administración y sociedad en general).

3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas

3-1. Selección de las Donantes

La captación de las mujeres donantes se realiza mediante publicidad por diferentes medios. Los mensajes publicitarios deben estimular la donación con fines altruistas evitando informaciones sobre compensaciones o beneficios económicos.

Los textos e imágenes empleados para la promoción de la donación deben ser respetuosos con la mujer y adecuados y proporcionados al fin que se pretende, estimular una donación.

Las mujeres que quieran ser donantes han de ser estudiadas de acuerdo a un protocolo obligatorio establecido siguiendo la normativa vigente pero que puede ser ligeramente diferente para cada centro. Los resultados de las exploraciones y analíticas deben ser recogidos en la historia clínica individual de cada donante o candidata a donante.

La información proporcionada a la mujer donante debe ser completa, clara y comprensible y abarcar todos los aspectos del proceso de donación de óvulos. La información debe ser proporcionada de forma verbal y escrita.

La información y firma de consentimiento han de realizarse antes del estudio de la mujer donante. Es imprescindible asegurar que la donación se realiza de forma libre, voluntaria y consciente. La candidata a donante debe recibir información específica sobre las obligaciones que asume y en especial sobre la limitación de algunas actividades físicas y la protección frente a un embarazo accidental durante el tratamiento de estimulación ovárica.

Entre la información proporcionada debe encontrarse la relativa al hallazgo en los estudios realizados de diagnósticos con repercusión sobre su salud o incluso de sus familiares, como enfermedades infecciosas o alteraciones genéticas. Debe ser informada específicamente de que podrá ser requerida de forma anónima en caso de que la descendencia obtenida con sus óvulos presente enfermedades graves que precisasen de estudios específicos para conocer el origen de la enfermedad o para facilitar su tratamiento o curación.

Entre los estudios previos se encuentran los destinados a comprobar la ausencia de enfermedades infecciosas transmisibles. Se dispondrá de una seroteca en la que se mantendrán congeladas muestras de sangre de todas las mujeres donantes durante un mínimo de 2 años tras la realización de los análisis.

La evaluación de la carga genética en relación a la existencia de genes autosómicos recesivos debe realizarse acuerdo al conocimiento científico y a la prevalencia conocida de la etnia de la mujer donante. La historia clínica personal y

familiar y la exploración física son el elemento básico para determinar el screening genético adecuado a las características particulares de cada caso. La mayoría de centros realizan análisis genéticos mediante cariotipo en sangre y estudio de mutaciones de alteraciones genéticas prevalentes como la Fibrosis Quística y el X Frágil. La disponibilidad de las nuevas tecnologías genómicas permite el acceso de forma económica a análisis genéticos capaces de detectar cientos de mutaciones para estudiar el riesgo de transmisión de enfermedades autosómicas recesivas. Se ha propuesto la realización de estos estudios a los pacientes en estudio de infertilidad y específicamente a las mujeres donantes y las parejas masculinas de las mujeres receptoras, con la finalidad de evitar el emparejamiento de portadores y evitar el nacimiento de niños afectos. El uso de estos test en reproducción humana asistida es muy reciente, y aun no se ha alcanzado un consenso sobre la realización de estas pruebas a todas las mujeres donantes (secuenciación masiva). La realización de pruebas genéticas debe ir precedida de un asesoramiento por un genetista y de un consentimiento firmado. En los casos en los que se detecte alguna alteración genética es obligatorio proporcionar acceso a un consejo genético específico.

Las mujeres no admitidas como donantes deben ser informadas del motivo de exclusión. En caso de que la exclusión esté relacionada con problemas de salud deberían ser informadas y dirigidas a los servicios médicos más adecuados con un informe clínico.

Los datos de las exploraciones realizadas, incluidos los resultados de los análisis genéticos e infecciosos deben ser puestos a disposición de la donante sin ninguna limitación.

Los centros que realicen donación de óvulos deben establecer mecanismos que garanticen la intimidad de la mujer donante y la confidencialidad de sus datos.

Es aconsejable evitar la realización de tratamientos de donación o recepción de gametos por el personal que trabaja en el mismo centro de TRA o por sus familiares, aun existiendo mecanismos para salvaguardar la confidencialidad de los datos.

3-2. Tratamiento farmacológico en las donantes de óvulos

Las características propias de las mujeres donantes, jóvenes y con reserva folicular apropiada, exige que la estimulación ovárica sea controlada de forma cuidadosa con el fin de evitar respuestas ováricas excesivas que pongan en riesgo su salud.

En función de las preferencias y experiencia de cada grupo, se pueden utilizar diferentes fármacos y protocolos de tratamiento. La dosis de gonadotrofina será pautaada de forma individualizada, según el resultado del estudio previo de la reserva ovárica, ajustando posteriormente la dosis al resultado de los sucesivos controles ecográficos y hormonales. La utilización de protocolos de estimulación ovárica con análogos antagonistas y el desencadenamiento del pico ovulatorio con un bolo de análogo agonista, permite reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica. Los controles realizados durante el tratamiento deben estar dirigidos a mejorar la eficiencia y salvaguardar la seguridad de la mujer donante. Las donantes deben disponer de información escrita sobre los fármacos que utilizan, la dosis de cada uno de ellos y la técnica de administración y disponer de información y medios para poder contactar en cualquier momento con el centro que realiza el tratamiento.

La consulta de preanestesia tiene como finalidad minimizar los riesgos y recibir la información adecuada sobre el procedimiento anestésico y su recuperación, así como la firma de los consentimientos informados correspondientes.

La punción ovárica debe realizarse en un quirófano, con anestesia general y de acuerdo a los protocolos establecidos por cada centro. Debe garantizarse la intimidad y confidencialidad y asegurar la trazabilidad de los procesos así como la identificación inequívoca de las mujeres donantes y de los óvulos obtenidos.

Antes del alta del quirófano se comprobará la normalidad de las constantes clínicas de la mujer. Le será entregado un informe escrito que incluya datos sobre la anestesia, la intervención realizada y los cuidados post-operatorios. Incluirá información para contacto con la clínica o su personal si fuese necesario.

Debe de garantizarse que la donante se traslada a su domicilio acompañada de un adulto capaz y que disponga en el domicilio de las condiciones requeridas para la recuperación de una cirugía ambulatoria (accesibilidad al domicilio, compañía de un adulto y comunicación con exterior).

En caso de cualquier complicación el centro deberá cuidar y restituir la salud de la donante. Si el cuidado fuese realizado por un tercero se deberá proporcionar toda la información y colaboración para su recuperación.

3-3. Compensación de las Donantes de óvulos

La donante debe ser claramente informada del carácter altruista de la donación de óvulos y del carácter resarcitorio de la compensación económica por los inconvenientes, pérdida en tiempo y molestias ocasionadas en las distintas fases del tratamiento.

La captación de las donantes no puede ser estimulada por compensaciones económicas mayores de las establecidas de forma general en cada Comunidad Autónoma. No pueden establecerse compensaciones diferentes por las características físicas o raciales, por el número de donaciones o de óvulos donados o por procesos de selección genética o de cualquier otro tipo.

La compensación resarcitoria en modo alguno supone ninguna cobertura ante posibles riesgos o complicaciones médicas que puedan derivarse como consecuencia de la donación y cada centro esta obligado a mantener y restaurar la salud de la donante, si se viese afectada.

3-4. Indicaciones de la FIV con óvulos donados

Las indicaciones de la FIV con ovocitos donados están vinculadas a la carencia de ovocitos y/o a la mala calidad de los mismos por parte de la mujer receptora.

Se indica en mujeres sin función ovárica (menopausia precoz, natural o quirúrgica o fallo ovárico primario) o en mujeres con función ovárica que por alteraciones genéticas, cromosómicas, fracaso repetido de implantación, abortos de repetición o FIV previos con ovocitos de mala calidad que impiden utilizar sus propios óvulos.

Recientemente han aparecido en nuestro país los Bancos de Óvulos. Suelen pertenecer a instituciones de carácter privado que disponen de un stock de óvulos donados para ser cedidos a otros centros de TRA para su uso clínico. En la actualidad no existe una normativa específica para estas instituciones ni para la cesión de óvulos entre centros. Podrían equipararse a los Bancos de Semen. El tratamiento legal que reciben los óvulos en la Ley 14/2006 se asemeja en muchos aspectos al dado a los embriones. Recientemente se ha sugerido que podría ser de interés la creación de bancos de ovocitos euploides previamente diagnosticados. Es deseable la regulación de estos centros y sus actividades mediante las inspecciones y auditorías previstas en el Real Decreto-ley 9/2014 para los establecimientos de tejidos que realicen procesos de donación.

3-5. Anonimato

La donación de óvulos es anónima. La donación se realiza al Centro de TRA que la destinara a mujeres receptoras de acuerdo a las características fenotípicas e inmunológicas, buscando la mayor similitud posible entre mujer donante y re-

ceptora. La elección de la donante nunca puede ser realizada por la mujer o pareja receptora, incluso respetando el anonimato.

4. Responsabilidades

Será responsabilidad del Director del Centro toda la actividad relacionada con la donación de óvulos y en especial la seguridad de la mujer donante, el consentimiento informado libre y el cumplimiento de los protocolos asistenciales y la normativa legal.

Así el reparto de funciones dentro la donación de óvulos con fines reproductivos se establece de la siguiente forma:

- *Ginecóloga/o con experiencia en reproducción humana*: Serán sus funciones la selección y exploración de mujeres donantes, así como la solicitud e interpretación de cuantas pruebas complementarias se necesiten, antes y durante la estimulación ovárica y la obtención de los óvulos.
- *Especialista en Ciencias Biomédicas que trabaja en el laboratorio de reproducción*. Responsable de la gestión, cultivo, fertilización o vitrificación de los óvulos desde el momento de su donación hasta su uso definitivo. Responsables de la identificación de las mujeres donantes y óvulos donados y de la trazabilidad de los procesos de laboratorio.
- *Enfermera/o* responsable del cuidado de la mujer donante y colaboradora del médico en todo el proceso. Especialmente implicada en la aplicación y seguimiento del tratamiento farmacológico y en la comunicación con la mujer donante.
- *Psicóloga/o*. Realiza la evaluación psicológica de la mujer donante. Asesora e informa a las mujeres donantes y a los receptores.
- *Genetista*: Proporciona asesoramiento genético previo y posterior a la realización de las pruebas genéticas. En caso de diagnósticos proporcionara consejo genético e informe clínico para la mujer donante y si procede, advertirá de la necesidad de asesoramiento genético a sus familiares.

5. Marco legal de la donación de ovocitos

Es importante destacar que la normativa actual sobre reproducción humana asistida, la Ley 14/2006 (10), artículo 5 ,punto 3 dice textualmente en relación a

las campañas de captación de donantes que: *cualquier actividad de publicidad o promoción por parte de los centros autorizados que incentive la donación deberá respetar el carácter altruista de aquella, no pudiendo en ningún caso, alentar al donación mediante la oferta de compensaciones o beneficios económicos.*

Los pilares básicos sobre los que se asienta la donación de gametos en España son los siguientes: 1º. el carácter formal de los acuerdos entre los donantes y los centros, que conlleva que se tenga que suscribir siempre entre ambas partes un contrato de donación que hace las veces también de consentimiento informado; 2º. la gratuidad, que únicamente permite que se facilite a los donantes una compensación económica resarcitoria que cubra estrictamente las molestias físicas y los gastos de desplazamiento y laborales que se puedan derivar de la donación, sin que pueda suponer nunca un incentivo económico; 3º y la confidencialidad de la información de los donantes, que se concreta en tres aspectos importantes: a) la protección de su identidad (no se puede revelar salvo casos excepcionales relacionados con el peligro cierto para la salud o vida del hijo, o con una investigación criminal), b) el establecimiento de un régimen limitado de obtención de información clínica de los donantes por parte de los hijos nacidos de las técnicas, c) la atribución de la responsabilidad de la selección de los donantes exclusivamente en el equipo médico que va a aplicar la técnica, lo que impide que los pacientes elijan el donante.

6. Indicadores de calidad

En todo programa de donación de óvulos, deben establecerse indicadores de calidad clínicos y de laboratorio que permitan analizar la eficacia y seguridad del programa. A continuación se proponen algunos de los más significativos:

- Σ Punciones / Σ candidatas entrevistadas x 100
- Σ Punciones / Σ donantes estimuladas x100
- Σ Ovocitos recuperados / Σ donante
- Σ Hiperestimulaciones severas / Σ donantes estimuladas x 100
- Σ Reacciones adversas / Σ donantes estimuladas x 100
- Σ Ovocitos desvitrificados / Σ Ovocitos vitrificados x 100
- Σ Ovocitos fecundados / Σ Ovócitos microinyectados o inseminados x 100
- Σ Embriones transferidos / embarazo
- Σ Gestación clínica / receptora x100
- Σ Gestación clínica /transferencia x 100
- Σ Embarazo múltiple/Total embarazos x 100

7. Consentimiento informado

De acuerdo a Ley 14/2006 de mayo 2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida, la donación de gametos para las finalidades autorizadas “es un contrato gratuito, formal y confidencial entre la mujer donante y el centro autorizado”. El contrato se formalizara por escrito. Antes de la formalización, las mujeres donantes deberán ser informadas de los fines y de las consecuencias del acto.

Las mujeres donantes deberán formalizar igualmente un consentimiento informado firmado para la estimulación ovárica, y punción folicular.

Como complemento a la información verbal es recomendable se disponga de un documento informativo escrito que explique de forma explícita todo el procedimiento, así como todos los posibles resultados y consecuencias de su aplicación. Este documento informativo debería estar firmado por la mujer donante y ser guardado junto al consentimiento informado y el contrato de donación en la historia clínica de la mujer.

Disponer de un buen documento informativo es de gran utilidad sobre todo en las mujeres que realicen una primera donación.

8. Problemas derivados

La inexistencia del Registro Nacional de Donantes previsto en la Ley 14/2006 de mayo 2006 sobre técnicas de reproducción asistida humana, impide que los centros puedan comprobar de forma fehaciente las donaciones previas de una mujer donante y cumplir la normativa legal sobre limitación del número de nacidos vivos en España por cada mujer donante. Imponer una limitación en el número de donaciones de gametos que pueda realizar una mismo donante parece necesario, no solo para tratar de evitar un posible riesgo de consanguinidad futura sino principalmente por lo que constituye una protección para los donantes, especialmente cuando se trata de mujeres.

Las mujeres que donan sus óvulos constituyen un colectivo de mujeres jóvenes potencialmente vulnerable al que deben aplicarse los recursos necesarios para proteger y salvaguardar su salud.

De acuerdo a la legislación vigente, a los gametos femeninos se les ha situado en un nivel jerárquico superior al semen dotándoles de un estatus jurídico de mayor relevancia que este, lo que impide su cese de conservación por mera voluntad, al igual que sucede con los embriones. Además puede com-

portar importantes dificultades de gestión para los bancos a la vez que incrementa la acumulación del material biológico criopreservado que actualmente ya existe.

9. Bibliografía

- Bustillo M, Buster JE, Cohen SW, et al. Delivery of a healthy infant following non-surgical ovum transfer .JAMA .1984; 251: 889.
- Lutjen P, Trouson A, Lenton J, et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure . Nature .1984; 307:174-175.
- Rosenwaks Z,. Donor eggs: their application in model reproductive technologic. Fertil and Steril 1987 :47 : 895-909.
- Registro de la Sociedad Española de Fertilidad . Técnicas de Reproducción Asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2012. <http://www.sef.es>.
- Nadal.J , Herrero , J : Tratamiento farmacológico en la estimulación de donantes de óvulos. En Donación de Ovocitos, capítulo 11; Págs. ; 139-155. Editorial Momento Medico. 2010.
- Nadal.J, Palomares. JL : Antagonistas de la Gn-RH en reproducción asistida . Update 2009 .Vol 1.º. 1.
- Griesinger G , Kolibianakis EM , Papanicolau EG , Devroy P, Dietrick K, Vansteirteghem A, Ejdrup H , Humaidan P : Triggering of final oocyte maturation with gonadotrofin-releasing hormone. Human Reprod 2005.
- Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de las células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos (BOE 163, de 5 de julio de 2014)
- Ley 14/2006, de 26 de Mayo ,sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. BOE nº 126 de 27 de Mayo de 2006: 19 .947.
- Guidelines for gamete and embryo donation: a practice Committe report. Fertil and Steril 2008; 20: S30-S44
- Nadal.J : Criterios de selección en las primeras 525 donantes de óvulos , RIF .Vol XVI, nº 5.Septiembre 1999.
- Nadal.J , Balleca ,JL; Editorial Momento Medico : Capitulo 6 .Págs.79-82
- Romeu .A, Monzo.A, Romeu .M. Editorial Momento Medico : Capitulo 2 .pags 33-43. Boada M , Nadal, J : Recomendaciones sobre la donación de ovocitos: Capi-

- tulo VIII. Recomendaciones de la SEF. Manual de estudio y tratamiento de la pareja estéril. jun. 2007. Págs. 350-353.
- Romeu .A, Monzo.A, Romeu .M. Editorial Momento Medico : Capitulo 2 .pags 33-43.
- Boada .M , Nadal, J : Recomendaciones sobre la donación de ovocitos: Capitulo VIII. Recomendaciones de la SEF. Manual de estudio y tratamiento de la pareja esteril. Jun 2007. Págs. 350-353
- Sher G, Keskinetepe L, Mukaida T, Kesinetepe M, Ginsbur M, Agca Y et al. Selective vitrification of euploid oocytes markedly improves survival fertilization and pregnancy-generating potential. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 524- 529.
- Dominguez F, Castello D, Remohi J, Simon C, and Cobo A: Effect of vitrification on human oocytes. *Fertil and Steril*, VOL 99 NO 2 / february 2013.
- Quaas A, Melamed A, Chung K, Bendikson J . Paulson: Egg banking in the United States: current status of commercially available cryopreserved oocytes : *Fertil and steril* .VOL 9.NO 3 / march 1 ,2013.
- Amanda A. Skillern, Marcelle i. Cedars, and Heather G. Huddleston: Oocyte donor's comprehension as assessed by the EDICT. (Egg Donor Informed Consent Tool).*Fertil and Steril*.VOL 101 .Nº 1 ,January 2014
- Boada M .Registro Nacional de Donantes . Estado actual en el año 2010; en: Donación de Ovocitos .capitulo X ; .Editorial Momento Medico .2010.
- Feito .Aspectos éticos de la donación de ovocitos. Cap.8 .Editorial Momento Medico
- Cobo.Fertility& Sterility 2014. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes .

10. Recomendaciones

- La información completa, veraz y comprensible es un requisito indispensable para las candidatas a donantes de óvulos, sobre todo cuando en la mayoría de los casos se trata de mujeres jóvenes que pueden considerar la compensación económica como un incentivo para la donación, subestimando los riesgos a que se someten.
- Debe realizarse una adecuada selección de las donantes con criterios médicos unificados e incluyendo criterios éticos: la falta de comprensión de la información o sospecha de falta de libertad en la donación son criterios de exclusión. Los Consentimientos Informados y Contratos de donación es recomendable que estén firmados con anterioridad al inicio de los estudios

protocolizados y totalmente necesario que lo estén antes de iniciar el tratamiento farmacológico necesario para la donación.

- Debe asegurarse la posibilidad de revocar el consentimiento/contrato en cualquier momento del proceso previo a la extracción, sin necesidad de dar explicación alguna y sin que haya ninguna penalización por ello.
- Es indispensable ofrecer las máximas garantías de calidad y seguridad a lo largo de todo el proceso de donación utilizando las técnicas que cumplan los estándares de seguridad más altos así como contar con un equipo técnico y humano especializado.
- El respeto a la autonomía, intimidad y privacidad de las personas exige un cuidadoso tratamiento de los datos privados que asegure la confidencialidad y anonimato de los mismos.
- La puesta en funcionamiento del Registro de donantes así como la obligatoriedad de participar en el Registro de actividad facilitaría las labores de matching, evitando repeticiones innecesarias de pruebas, controlaría el número de hijos nacidos de cada donante, y en definitiva, contribuiría a mejorar los programas de donación de nuestro país.
- Las auditorías previstas en la normativa actual son necesarias para garantizar la seguridad de los programas de donación de óvulos evitando al máximo la posible profesionalización de las mujeres donantes y la comercialización de la donación.

DONACIÓN DE EMBRIONES CON FINES REPRODUCTIVOS

*Autores: Manuel Muñoz y María Nicolás
Revisores: Alfonso de la Fuente y Rocío Núñez*

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud y el Comité Internacional para la Supervisión de Tecnologías en Reproducción Asistida definen la donación de embriones como *“transferencia de un embrión resultante a partir de gametos (espermatozoides y ovocitos) que no se originan en la receptora y su pareja”*.

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva hace énfasis en que por múltiples razones es más exacto hablar de “donación de embriones” y no de “adopción de embriones”. En este sentido expresan que el término adopción de embriones es inapropiado y engañoso y puede producir dudas en los receptores; por tanto debe ser evitado .

Existen programas de donación de embriones en aproximadamente 41 países. En otros países la donación de embriones no es legal, incluso en países con legislación muy avanzada en otros aspectos de la reproducción asistida como puede ser el caso de Suecia, debido a que es un proceso con múltiples implicaciones éticas, legales y sociales.

El número de embriones criopreservados crece regularmente en todos los países, fundamentalmente por:

- Aumento del número de tratamientos de Fecundación in vitro y donación de ovocitos realizados.
- Mejora de las tasas de fecundación e implantación embrionaria.
- Disminución del número de embriones transferidos al útero en cada ciclo por la mayor concienciación de los profesionales médicos de la necesidad de disminuir el embarazo múltiple.
- Protección legal del embrión.

En España, la falta de implantación del Registro Nacional de Actividad previsto en la Ley 14/2006 impide conocer el número real de embriones congelados.

Los datos presentados en el Registro SEF de 2013 refieren un total de 250.144 embriones almacenados a fecha 31 de Diciembre de 2013, suponiendo el 64,8 % (162.077) los criopreservados durante más de 2 años. En este año, 1.815 embriones fueron donados (2.510 embriones descongelados), realizándose 1.016 ciclos de donación de embriones.

En Cataluña, el registro autonómico (*Estadística de la Reproducción Humana Asistida. FIVCAT.NET*) recoge en el informe correspondiente al año 2012 más de 100.000 embriones congelados, de los que el 70% llevaban más de 2 años criopreservados.

El Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (Registro SEF) no dispone de un apartado específico dedicado a los destinos que eligen los pacientes que tienen embriones criopreservados.

A pesar de que la donación de embriones con fines reproductivos representa actualmente un pequeño porcentaje en el conjunto de tratamientos de reproducción asistida, es un tema trascendente por varios motivos, entre los que se encuentran los siguientes:

- Muchas de las parejas que se someten a un tratamiento de reproducción asistida congelan embriones supernumerarios.
- Algunas de estas parejas tendrán que enfrentarse a la posibilidad de donar sus embriones con fines reproductivos. Actualmente se estima que sólo el 5-10% de los embriones criopreservados se destinan a este fin .
- Existen muchas incertidumbres a la hora de gestionar los programas de donación: requisitos para la donación, condiciones para la recepción, marco legal, etc.

2. Objetivo

El presente Capítulo dentro del Manual de Buena Práctica Clínica tiene como objetivo exponer los aspectos más relevantes de esta técnica y servir de referencia a los profesionales de la Medicina Reproductiva, estableciendo unas pautas y recomendaciones, así como los requerimientos legales y consideraciones éticas de la técnica que puedan afectar a las partes implicadas (donantes, receptores, centros, administración y sociedad en general).

3. Resumen de la técnica de acuerdo a las evidencias científicas

3-1. Evaluación de las receptoras de embriones:

Antes de cualquier evaluación, la mujer o la pareja debe recibir amplia información sobre el proceso de donación y recepción de embriones y sus consecuencias de todo tipo. La información se proporcionará de forma verbal y escrita.

No existe un límite legal de edad para ser receptora de embriones, si bien la mayoría de los centros consideran los 50 años como el máximo aceptable para la transferencia. Es aconsejable que los centros tengan establecida en sus protocolos la edad límite para la congelación y la transferencia de embriones.

La receptora de embriones ha de ser estudiada de forma semejante a otras pacientes que vayan a realizar tratamiento de reproducción asistida con el objetivo de lograr el mayor número de nacidos únicos vivos y sanos con los mínimos riesgos para la paciente durante el tratamiento y embarazo y también para el nacido.

Debe realizarse anamnesis cuidadosa, exploración general y ginecológica y análisis generales, hormonales y serologías de enfermedades infecciosas transmisibles. La valoración del útero y la cavidad endometrial mediante ecografía, histerosonografía o histeroscopia es especialmente importante con miras a la implantación embrionaria, placentación y desarrollo gestacional. Se confirmará que la receptora tenga actualizados los programas de screening (cáncer de cervix y cáncer de mama) que le sean aplicables según su edad y antecedentes o se solicitarán si se precisa.

Si la receptora tiene patologías asociadas que puedan interferir o causar complicaciones en el tratamiento, el embarazo o al feto, se solicitarán informes clínicos de los especialistas que corresponda.

3-2. Preparación de las receptoras de embriones.

Antes de iniciar el tratamiento se debe asegurar que se ha proporcionado a los pacientes toda la información necesaria y de forma comprensible y que se han cumplimentado y firmado los consentimientos informados.

En todos los programas de donación se recomienda poner a disposición de los receptores asesoramiento psicológico para la toma de decisiones.

La recepción de los embriones donados se puede realizar:

- En ciclo natural en aquellas mujeres que conservan la función ovárica.
- Mediante ciclo sustituido, utilizando para ello un tratamiento hormonal sustitutivo consistente en el uso secuencial de estrógenos y progesterona.

La disminución de los embarazos múltiples, incluidos los dobles, sin afectar las tasas de nacido vivo y sano, debe ser un objetivo común de todas las unidades de reproducción. Se deben instaurar programas de transferencia de embrión único estableciendo metas de reducción anual de embarazos múltiples.

3-3. Selección de Donantes de embriones.

Existen dos tipos de embriones que pueden ser donados:

- Embriones que proceden de parejas que han realizado tratamientos de reproducción asistida con gameto/s donados (en el contexto de los programas de donación de gametos) y que habrán sido sometidos a los requerimientos que establecen la Ley 14/2006 y el Real Decreto Ley 9/2014 para el cribado y selección de dichos donantes.
- Embriones que proceden de parejas que han realizado tratamientos de reproducción asistida con gameto/s propios. Estos embriones y sus donantes deben estar sujetos a los mismos requerimientos que se exige para la donación de gametos, con el fin de ofrecer la máxima seguridad posible a los receptores.

Los embriones aptos son donados al centro por las parejas o mujeres de quien proceden (donantes) de forma altruista. El centro a su vez, donará los embriones a mujeres o parejas que lo soliciten (receptores) manteniendo criterios de anonimato y ausencia de ánimo de lucro.

Los requisitos que tienen que reunir los donantes de embriones con fines reproductivos deben ser los mismos exigidos a los donantes de gametos:

- Ausencia de enfermedades genéticas o hereditarias, físicas o mentales, transmisibles a la descendencia: ausencia de enfermedades de herencia dominante, malformaciones mayores de etiología compleja, enfermedades familiares hereditarias dominantes o alteraciones cromosómicas diagnosticadas, por ejemplo translocaciones o reordenamientos cromosómicos, mosaicismos o microdelecciones del cromosoma Y. Otros como enfermedades mitocondriales o retraso mental de etiología desconocida en la historia familiar de primer grado .
- Ausencia de enfermedades infecciosas (HIV, HBV, HCV, LÚES...) en el momento de la donación. Los embriones procedentes de parejas con enfermedades infecciosas, portadoras crónicas de hepatitis B o C o de VIH, incluso aunque el semen haya sido lavado y testado posteriormente, no podrán ser utilizados para embriodonación.
- Consentimiento informado y contrato debidamente firmado.
- Edad de la mujer no superior a 35 años y del varón no superior a 50 años.

Los límites en el seminograma a considerar para aceptar como válido al varón donante de embriones deberían estar por encima de los cuales se considera que aumenta la incidencia de embriones aneuploides y/o riesgo de presencia de alteraciones genéticas. Por tanto, aquellos embriones de donantes con factor masculino grave de causa genética o idiopática deben ser excluidos.

En el caso de los preembriones, el consentimiento deberá haber sido prestado por la mujer o, en el caso de la pareja heterosexual por ambos miembros de la pareja, con anterioridad a la generación de los preembriones. El consentimiento para la donación reproductiva a un centro debe ser realizado por escrito y de forma documentada, por los mismos que firmaron el consentimiento para la generación de los embriones. Previamente se habrán actualizado los datos clínicos de los donantes y sus descendientes y de familiares directos. Si no se realizaron serologías infecciosas tras la generación de los embriones donados podrán ser solicitadas a los donantes en el momento de la donación.

3-4. Indicaciones de la donación de embriones.

Las indicaciones para la recepción de embriones donados son semejantes a las de la recepción de ovocitos u ovocitos y espermatozoides.

3-5. Anonimato.

El anonimato en la donación de embriones se deberá garantizar en los mismos términos que en la donación de gametos.

3.6. Compensación económica

La donación de embriones es altruista y los donantes no pueden recibir compensación de ningún tipo por dicho acto.

Las pacientes o parejas receptoras deberán satisfacer a las clínicas que les provean el tratamiento de una cantidad económica en concepto de descongelación embrionaria, gastos de laboratorio, coordinación y control del ciclo.

3.7. Selección de los embriones

En los programas de donación reproductiva debe procurarse la mayor similitud posible entre donantes y la mujer receptora. Es evidente que las características fenotípicas e inmunológicas de un embrión donado no pueden establecerse con la misma aproximación que en el caso de los gametos donados, pero se debe evitar que los progenitores de los embriones tengan características raciales o fenotípicas muy diferentes a las de la mujer receptora.

No existe un consenso sobre el número de embriones a donar a una receptora. Podrían establecerse como límites los embriones a transferir en un ciclo y el número de hijos que desea la/los receptores. Deben procurarse pautas que eviten que las receptoras de embriones se conviertan en nuevas donantes por la existencia de embriones supernumerarios donados.

4. Responsabilidades

El máximo responsable es el Director de Centro. En la actividad funcional las responsabilidades recaen en:

- *Ginecólogo*: Sobre él recae la responsabilidad de velar por la información y la máxima eficacia y seguridad del tratamiento. Comprobará la existencia del consentimiento informado debidamente firmado tanto por la pareja receptora como por los donantes. Colabora en la selección y asignación de embriones candidatos a ser donados. Asesora a los potenciales donantes de embriones sobre el marco ético y legal. Preparación de la receptora y realización de la transferencia embrionaria.
- *Embriólogo*: Es responsable del mantenimiento de los embriones congelados. Colabora en la selección y asignación de embriones candidatos a ser donados. Realiza los procesos de descongelación y cultivo embrionario y de técnicas que puedan mejorar el pronóstico de los embriones como el cultivo secuencial si fuera necesario. Identificación de embriones y mujer receptora. Trazabilidad de todos los procesos.
- *Enfermera*: Colabora con el ginecólogo en el cuidado de los paciente. Participa en la información y seguimiento de los tratamientos. Extracciones de sangre para las analíticas pertinentes. Comprobar la existencia de los consentimientos informados debidamente firmados.
- *Genetista*: En caso de ser necesario asesoramiento o estudios genéticos.

- *Psicólogos*: Asesoramiento y apoyo en la toma de decisiones a donantes y receptoras.

5. Marco legal

Por lo que se refiere al marco legal, debe tenerse en cuenta como punto de partida lo establecido en la Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida, en donde se establece que la donación de embriones para las finalidades autorizadas por la ley es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado.

También que los donantes deberán tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico deberá cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes que incluirá sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar, según el estado de los conocimientos de la ciencia y de la técnica existentes en el momento de su realización, que los donantes no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia. Asimismo, dice la ley que la elección del donante corresponde al equipo médico, que deberá procurar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible de las muestras disponibles con la mujer receptora.

Por su parte, el Real Decreto 412/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida, establece que al objeto de evitar, en la medida de lo posible, la aparición de malformaciones cromosómicas, los donantes de gametos femeninos no deberán tener más de 35 años de edad ni más de 50 años los donantes de gametos masculinos, criterios que deben considerarse extrapolables a los embriones.

Sobre esta cuestión de la edad puede afirmarse que desde el año 1996, en que se fijó el criterio legal referido, hasta el momento actual ha transcurrido suficiente tiempo para que este precepto fuera objeto de revisión. Desde el momento en que el fin que persigue la norma -evitar malformaciones cromosómicas- puede conseguirse a través de procedimientos técnicos (CGHarrays, DGP), aquélla queda desactualizada y sin sentido, con el resultado no deseable de que se dejan de utilizar para la reproducción muchos embriones que sería aptos para ello.

No obstante lo anterior, lo cierto es que mientras no se derogue o mientras no se realice una interpretación oficial flexible, como podría hacer por ejemplo la

Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, su incumplimiento sitúa al profesional y al equipo médico en una posición muy delicada si surgen complicaciones, ya que ante la reclamación de una pareja que se viera abocada a abortar o que diera a luz un hijo con problemas derivados de una malformación cromosómica, la defensa del centro sería muy complicada habiendo transgredido el límite de edad legal.

Finalmente, por lo que se refiere a los aspectos técnicos relacionados con la criopreservación, pruebas a donantes, etc., resulta de aplicación el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, sobre normas de calidad y seguridad de las donaciones, que aunque referido a los gametos sus criterios deben también ser tenidos en cuenta respecto de los embriones.

6 Indicadores de calidad

En todo programa de donación de embriones, deberían establecerse indicadores de calidad clínicos y de laboratorio que permitan analizar el funcionamiento del programa. A continuación se proponen algunos de los más significativos:

1. % de pacientes que donan sus embriones congelados con fines reproductivos.
 - % embriones procedentes de gametos propios
 - % embriones procedentes de gametos donados
2. % de pacientes con embriones congelados que no contestan y se deslijan de los embriones.
3. % de embriones supervivientes a la desvitrificación
 - Embriones procedentes de gametos propios
 - Embriones procedentes de gametos donados
4. Tasa de gestación / donación embrionaria
 - Embriones procedentes de gametos propios
 - Embriones procedentes de gametos donados
5. Tasa de implantación / donación embrionaria
 - Embriones procedentes de gametos propios
 - Embriones procedentes de gametos donados

6. Tasa de aborto / donación embrionaria
 - Embriones procedentes de gametos propios
 - Embriones procedentes de gametos donados
7. % niño nacido en casa / transferencias embrionarias
 - Embriones procedentes de gametos propios
 - Embriones procedentes de gametos donados
8. % niño nacido en casa / nº de embriones transferidos.
 - Embriones procedentes de gametos propios
 - Embriones procedentes de gametos donados
9. Nº embriones transferidos/ciclo
 - Embriones procedentes de gametos propios
 - Embriones procedentes de gametos donados
10. Tasa de gestación gemelar/múltiple
 - Embriones procedentes de gametos propios
 - Embriones procedentes de gametos donados

7. Consentimiento informado

De acuerdo a la Ley sobre técnicas de reproducción asistida humana, en relación a los consentimientos informados se deben entregar los Consentimientos de recepción de embriones donados. Deberá incluirse en el Consentimiento informado de los potenciales receptores la posibilidad de necesitar pruebas adicionales previas a la donación de sus embriones.

8. Problemas derivados

8.1. Edad de la donante mujer

La donación de embriones se rige por los mismos preceptos legales que los establecidos para la donación de gametos.

La ley establece un límite de edad de 35 años para las donantes de óvulos porque superar este límite de edad es un factor de riesgo de aneuploidías debido al proceso de no disyunción.

Los avances en los estudios genéticos con la posibilidad de realizar screening genético preimplantacional a los embriones procedentes de mujeres mayores de 35 años podrían ampliar el abanico de embriones donables para reproducción, pero debería ir precedido de una modificación legislativa.

8.2. Estudios Genéticos

En las donantes de ovocitos es frecuente la realización de estudios genéticos como cariotipo, X frágil y Fibrosis Quística. Estos análisis son opcionales y su ausencia no excluye la donación reproductiva de embriones, siempre que se haya realizado una correcta anamnesis a los pacientes y se tenga constancia de la salud de los posibles nacidos.

La existencia de polimorfismos cromosómicos en los donantes de embriones, aun sin implicación clínica ni traducción en el fenotipo, aconsejan excluir la donación como se hace actualmente con los donantes de gametos.

8.3. Evaluación psicológica

En los programas de donación es recomendable la disponibilidad de asesoramiento psicológico en donantes y receptores. La salud mental es un requisito que debe ser valorado.

8.4. Otras consideraciones

La implantación del Registro Nacional de Donantes es imprescindible para la seguridad de donantes y receptores.

9. Bibliografía

Ley 14/2006, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida . BOE nº 126 de 27 de Mayo de 2006: 19 .947.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1520-4.

- Defining embryo donation: a committee opinion. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and Sterility* Vol. 99, No. 7, June 2013. Pág 1846-1847
- Lutjen P, Trouson A, Leeton J, et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984; 307:174-175.
- Jorge Alberto Álvarez-Díaz. Donación de embriones en países desarrollados. *Gac Méd Méx* Vol. 146 No. 3, 2010.
- K. Wanggren, J. Alden, T. Bergh, et al. Attitudes towards embryo donation among infertile couples with frozen embryos. *Human Reproduction*, vol 28, nº9 2013. Pág. 2432-2439.
- Eydoux P, Thepot F, Fellmann F, et al. How can the genetic risks of embryo donation be minimized? *Human Reproduction*, vol. 19, nº 8, 2004. Pág. 1685-1688.
- Registro de la Sociedad española de fertilidad. Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Análisis estadístico final. Año 2013. Págs. 1-41.
- Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos (BOE 163, de 5 julio de 2014).
- Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility* Vol. 99, No. 1, January 2013 pag 47-62.e1
- Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility* Vol. 99, No. 1, January 2013 pag 47-62.e1
- Durakbasi-Dursun HG, Zamani AG, Kutlu R, et al. A new approach to chromosomal abnormalities in sperm from patients with oligoasthenoteratozoospermia: detection of double aneuploidy in addition to single aneuploidy and diploidy by five-color fluorescence in situ hybridization using one probe set. *Fertil Steril*. 2008 Jun;89(6):1709-17.
- Rubio C, Gil-Salom M, Simón C, et al. Incidence of sperm chromosomal abnormalities in a risk population: relationship with sperm quality and ICSI outcome. *Hum Reprod*. 2001 Oct;16(10):2084-92.
- Rubio C, Rodrigo L, Mir P, et al. Use of array comparative genomic hybridization (array-CGH) for embryo assessment: clinical results. *Fertil Steril*. 2013 Mar 15;99(4):1044-8.

10. Recomendaciones

- Evitar la generación de un número alto de embriones supernumerarios.
- La información es un requisito indispensable para la donación de embriones.
- Estricta realización y conservación de los contratos y consentimientos informados.
- Asegurar la identificación y asignación de donantes, embriones y receptores y la trazabilidad de todos los procesos.
- Disponibilidad de asesoramiento y apoyo psicológico
- Rigurosa selección de donantes y embriones donados.
- Gestionar los embriones criopreservados, velando por el cumplimiento de todos los requisitos necesarios: comunicación con las parejas en tiempo y forma, cumplimentación adecuada de los consentimientos informados, tanto de los donantes como de los receptores.
- Es necesario que las auditorías sanitarias correspondientes desarrollen y mantengan los registros de donación de embriones y actividad, así como ejerzan el control previsto para garantizar la seguridad de los programas de donación de embriones.

CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES

Autora: Rafaela González

Revisores: Alfonso de la Fuente y Rocío Núñez

1. Introducción

La criopreservación embrionaria es la técnica que nos permite conservar, o bien, los embriones supernumerarios de un tratamiento de reproducción asistida o bien, la totalidad de los embriones obtenidos en uno o varios tratamientos, para posteriormente realizar la transferencia embrionaria.

Es una técnica imprescindible en los laboratorios de reproducción. En los últimos años, ha ido aumentando de forma constante el número de procedimientos, tanto de congelación embrionaria como de descongelación para transferencia de embriones.

Las indicaciones para la criopreservación de embriones son múltiples: la conservación de embriones supernumerarios, la preservación de la fertilidad, para diferir la transferencia embrionaria por riesgo de hiperestimulación o endometriosis inadecuados o aparición de patología (hidrosálpinx, pólipos...) y para acumulación embrionaria para técnicas específicas, como el diagnóstico genético preimplantacional.

A pesar de la importancia de la técnica, no existe homogeneidad entre centros en relación a:

- los criterios de selección de los embriones que se criopreservan,
- día de desarrollo embrionario óptimo para criopreservar
- método de criopreservación

Actualmente, desconocemos el número exacto de embriones congelados en nuestro país. En Cataluña, Comunidad que cuenta con un registro obligatorio para los tratamientos de reproducción asistida (FIV-CAT) había 107.984 embriones criopreservados en el año 2012, de los que más de 30.000 se habían criopreservado ese mismo año.

Los datos del Registro SEF del 2013 revelan que durante ese año se realizaron 11.460 ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios y 6.799 con ovocitos de donante en los que se congelaron embriones.

El elevado número de embriones criopreservados ha generado un importante problema ético, llegando a ser uno de los temas de mayor discusión filosófica y moral en la actualidad. Nos encontramos en una disyuntiva entre la necesidad de criopreservar embriones para mejorar la eficiencia en los tratamientos de repro-

ducción asistida y el destino final, en ocasiones incierto, de muchos de estos embriones generados.

Aunque la Ley 14/2006 de 26 de Mayo sobre técnicas de reproducción humana asistida contempla los destinos posibles que se pueden dar a los preembriones crioconservados no es menos cierto que la toma de decisiones para el uso de los mismos se enfrenta a problemas éticos, restricciones legales y a las limitaciones económicas consecuencia de la crisis vivida en España en los últimos años que ha limitado los programas de investigación.

2. Objetivo

El objetivo del presente capítulo es evaluar, desde la buena práctica clínica, la situación actual de la criopreservación embrionaria: la gran variabilidad entre protocolos, métodos de criopreservación y selección embrionaria que existen entre centros, con la finalidad de ayudar al colectivo de la medicina reproductiva a disminuir la variabilidad y a encontrar un equilibrio en la disyuntiva creada entre la necesidad de realizar esta técnica, para mejorar los resultados reproductivos y controlar el número de embriones que se generan.

3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas

La eficacia de un programa de criopreservación se verá afectada por múltiples variables como los medios técnicos disponibles, experiencia de los médicos y embriólogos, medios de cultivo empleados, criterios de selección embrionaria, día y método de congelación y otras.

3-1. Métodos de criopreservación embrionaria

Hasta hace una década, el método empleado para la criopreservación de embriones era el denominado método de larga duración o **congelación lenta**. En la última década se ha implantado de forma mayoritaria el método de **congelación ultrarápida o vitrificación**. La mayoría de los estudios realizados, encuentran una mayor eficacia en la vitrificación, por sus buenas tasas de supervivencia embrionaria en todos los estadios y por la mejora observada en las tasas de implantación y gestación y similares tasas de aborto.

3-2. *Día de desarrollo embrionario óptimo para criopreservar*

Actualmente, el día de desarrollo embrionario óptimo para criopreservar no está definido.

En forma general los embriones pueden ser criopreservados con éxito en todos los estadios de desarrollo, especialmente con el uso de la vitrificación.

La criopreservación de blastocistos ha experimentado una mejora sustancial con la vitrificación, obteniendo buenas tasas de supervivencia tras la descongelación y buenas tasas de gestación. No todos los embriones dejados en cultivo alcanzan el estadio de blastocisto. Una parte de ellos se bloqueará en su desarrollo. Este bloqueo se acepta, al menos en condiciones óptimas de cultivo, como un proceso de selección natural, de forma que aquellos embriones que alcanzan el estadio de blastocisto son los que tienen menos alteraciones genéticas y mejor capacidad de implantación. Asimismo la transferencia del embrión en blastocisto mejora la sincronía embrión-endometrio.

Por eso la transferencia de blastocistos se asocia a mayores tasas de gestación por transfer en comparación a la transferencia en estadios de desarrollo más precoces.

En conjunto la criopreservación de embriones en estadio de blastocisto en los casos posibles es una buena práctica ya que mejoraría la selección embrionaria, disminuiría el número de embriones criopreservados y optimizaría los resultados clínicos.

3-3. *Criterios de selección embrionaria*

Los criterios morfológicos que se aplican para la selección de embriones para vitrificar son los mismos que se aplican para seleccionar los embriones que se transfieren en fresco y pueden variar entre clínicas.

Aquellas clínicas que utilizan criterios morfológicos más estrictos y solo criopreservan embriones de calidad óptima congelan menos embriones y presentan tasas de éxito por transferencia embrionaria más altas que las clínicas que aplican criterios morfológicos de selección menos estrictos. Estas últimas, al criopreservar un mayor número de embriones, pueden alcanzar buenas tasas de gestación acumulada. Los criterios morfológicos exigidos para la criopreservación embrionaria pueden variar dependiendo de los resultados de los programas de congelación, de los tratamientos que realicen y de las características de las pacientes tratadas.

Actualmente, la técnica para selección morfológica embrionaria es la observación, que debe ser de todos los embriones en el mismo momento, para poder relacionar las características morfológicas con la mejor o peor tasa de implantación.

Los nuevos sistemas de incubadores *time-lapse* permiten analizar la morfología y la cinética de la división celular del embrión en tiempo real y están ofreciendo más cantidad de información. Con su uso podrían mejorar los métodos tradicionales de selección embrionaria para transferencia y criopreservación.

4. Responsabilidades

El máximo responsable es el Director de Centro. En la actividad funcional las responsabilidades recaen en:

- *Ginecólogo*: Con experiencia en reproducción asistida. Responsable del diagnóstico y tratamiento de la paciente y/o la pareja estéril. En la criopreservación de embriones tiene un importante papel en establecer las indicaciones y transmitir a los pacientes toda la información necesaria para la toma de decisiones. Debe procurar un equilibrio entre la estimulación ovárica y el número de embriones considerado como más adecuado para criopreservar. Este número es variable dependiendo del objetivo marcado. No es necesario el mismo número de embriones para criopreservar en un ciclo de tratamiento para transferencia embrionaria o en un ciclo de Preservación de Fertilidad o en un ciclo para acumulación de embriones con objetivo de un diagnóstico genético prenatal.
- *Embriólogo*: Con experiencia en laboratorio de reproducción humana y en técnicas de congelación. Se responsabiliza de la fecundación y cultivo embrionario, de la selección de embriones a criopreservar y del día más conveniente y de la congelación de los mismos. Gran importancia en la identificación de los pacientes/embriones, etiquetado de los criotubos o pajuelas y su registro seguro así como del mantenimiento de los depósitos de embriones criopreservados.
- *Enfermera*: Cuidado de los pacientes y colaborar con el Ginecólogo en todo el proceso. También se encargará de revisar la historia clínica para que no falte el consentimiento informado de criopreservación de embriones.

5. Marco legal

Desde el punto de vista legal debemos remitirnos a la actual ley de reproducción asistida: Ley 14/2006 en su artículo 11, remarcando los apartados 11.3 y 11.4.

Artículo 11.3.: Los preembriones sobrantes de la aplicación de las técnicas de fecundación in vitro que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo podrán ser criopreservados en los bancos autorizados para ello. La crioconservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los preembriones sobrantes se podrá prolongar hasta el momento en que se considere por los responsables médicos, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, hasta que la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.

Al no especificar la norma quiénes deben ser los especialistas independientes referidos, nada impide que puedan ser médicos con especialidad distinta a la ginecología e, incluso, especialistas no médicos como el psicólogo clínico.

Artículo 11.4: Los diferentes destinos posibles que podrán darse a los preembriones crioconservados, así como, en los casos que procedan, al semen, ovocitos y tejido ovárico crioconservados, son:

- Su utilización por la propia mujer o su con cónyuge
- La donación con fines reproductivos
- La donación con fines de investigación
- El cese de su conservación sin otra utilización. En el caso de los preembriones y los ovocitos crioconservados, esta última opción sólo será aplicable una vez finalizado el plazo máximo de conservación establecido en esta ley sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados en los apartados anteriores.

Los citados preceptos, que no contemplan una edad concreta de la mujer, establecen un sistema bastante rígido para que las parejas puedan decidir la descongelación de sus embriones cuando consideran que su proyecto reproductivo común ha concluido, especialmente en los supuestos de separaciones y divorcios.

Otra vía para que pueda procederse a la descongelación de los embriones es la reflejada en el apartado 6 del mismo artículo 11 mencionado, que se produce cuando las parejas o mujer sola dejan de atender dos requerimientos consecutivos que debe hacerles el centro para que actualicen su consentimiento informado sobre los embriones congelados. Los requerimientos mencionados tienen que llevarse a efecto de manera fehaciente, lo que se consigue remitiendo a través de un

organismo oficial como Correos una carta o burofax con acuse de recibo. Es muy importante que los justificantes de los envíos y la copia de las cartas remitidas se incorporen a la historia clínica para que quede perfectamente documentado el proceso de notificación, tanto si hubo recepción como si no.

Otro aspecto legal muy relevante en materia de criopreservación de embriones, regulado en el apartado 8 del reiterado artículo 11 de la ley, es la obligación de que los centros dispongan de un seguro o garantía financiera equivalente que asegure su solvencia para compensar económicamente a las parejas en el supuesto de que se produzca un accidente que afecte a su crioconservación. Aunque la ley se remite a un reglamento, no dictado todavía, para determinar los términos que debe tener esa garantía es recomendable que se prevea y asegure la citada contingencia.

Por último, deben tenerse en cuenta las previsiones sobre criopreservación de células reproductoras del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, pues esta norma, aunque no se refiera expresamente a los embriones, marca unos estándares de calidad en la criopreservación que no deben rebajarse en este caso. En particular, conforme indica el apartado 2.2. del Anexo IV del citado Real Decreto-ley, se debe programar un sistema de almacenamiento aislado cuando los resultados de los tests para HIV 1 y 2 o de la Hepatitis B o C sean positivos o no estén disponibles, o cuando se sepa que alguno de los progenitores tiene algún factor de riesgo de transmisión de las citadas infecciones.

6. Indicadores de calidad

La criopreservación embrionaria es una parte esencial de los tratamientos de reproducción asistida, mejorando los resultados clínicos, aumentando la eficacia y eficiencia de los tratamientos y disminuyendo los riesgos. Es imprescindible que los centros de reproducción dispongan de buenos programas de criopreservación embrionaria.

Las diferencias existentes entre los distintos protocolos utilizados en cada centro y la ausencia de consenso sobre la superioridad de un procedimiento u otro, hacen necesaria la existencia de indicadores de calidad que permitan de forma objetiva a cada centro poder valorar su propio programa de criopreservación y compararlo con otros centros o con los registros nacionales e internacionales.

Los principales indicadores de calidad que miden el éxito de un programa de criopreservación, son:

- Porcentaje de ciclos con congelación de embriones respecto del total (separado por técnica de reproducción asistida)
- Tasa de supervivencia embrionaria a la descongelación (segmentada en función del día de congelación).
- Tasa de implantación con embriones descongelados
- Tasa de gestación/ciclo en criopreservación
- Tasa de gestación/transferencia embriones criopreservados
- Tasa de recién nacido vivo por ciclo de descongelación
- N° incidencias referidas a los consentimientos
- N° anual de embriones congelados
- N° anual de embriones descongelados
- N° de embriones cedidos para investigación
- N° embriones cedidos a otras parejas

7. Consentimiento informado

De acuerdo a Ley sobre técnicas de reproducción asistida humana, en relación a los consentimientos informados se deben entregar los siguientes:

- Consentimiento de fecundación in vitro.
- Consentimiento de Criopreservación de embriones y Destino de embriones.

8. Problemas derivados

La criopreservación embrionaria es una parte esencial, necesaria, habitual y en definitiva inherente a los tratamientos de reproducción asistida.

Un porcentaje de estos embriones quedan en los bancos de los distintos centros, sin que sus progenitores decidan sobre su destino o incluso son “abandonados” al desatender los pacientes los requerimientos del centro para la renovación de los consentimientos informados.

Se desconoce el número exacto de embriones congelados que existen, pero es aceptado que su número ha ido aumentando hasta alcanzar cifras importantes.

La normativa legal y los consentimientos informados contemplan los destinos posibles para los embriones supernumerarios y la obligación de la renovación periódica sobre su destino. Sin embargo, existen problemas que dificulta su aplicación:

- Parejas que no responden a los requerimientos realizados para la renovación de los consentimientos (embriones abandonados).
- Fallecimiento de algún miembro de la pareja o ambos.
- Separación de la pareja
- Límites legales y médicos a la donación reproductiva (edad, criterios salud...)
- Ausencia de proyectos de investigación.
- Exigencias legales para el cese de conservación.

Por otro lado, nos enfrentamos a un problema de costes, ya que contamos con el almacenamiento de miles de embriones criopreservados, tanto en centros públicos como privados y al problema moral de la conservación sin límite de embriones congelados o de su descongelación.

Debemos considerar que la situación actual no es óptima y que la criopreservación embrionaria, necesaria actualmente para los tratamientos de reproducción, está asociada a una serie de problemas de índole legal y moral que obligan a reflexionar y a considerar nuevas opciones que permitan optimizar la técnica y minimizar el número de embriones generados, sin afectar a los resultados clínicos.

9. Bibliografía

- Kai Mee Wong, M.D., Sebastiaan Mastenbroek, Ph.D, et al. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil and Steril* 2014; 102: 19-26.
- Rodriguez Aguera y cols. Comparacion de las tasas de supervivencia de la vitrificación versus la congelación lenta para la crioconservacion embrionaria en reproducción asistida. *Revista iberoamericana de fertilidad* 2012;29.
- Kuwayama M, Vajta G, Leda S, Kato O. Comparison of open and closed methods for vitrification of humanembryos and the elimination of potential contamination. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 608-14
- Fasano G, Fontenelle N, Vannin AS, et al. A randomized controlled trial comparing two vitrification methods versus slow-frezing for cryopreservation of human cleavage stage embryos. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31: 241-7.
- Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis B C. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow frezing: which one is better?. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21: 270-4.

- Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA et al. Cryopreservation of human embryos by vitification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90: 186-93
- Torelló MJ. Cultivo hasta blastocisto y Screening genético preimplantacional: herramientas para aumentar la tasa de implantación embrionaria. *Revista iberoamericana de fertilidad* 2011; 28.
- Cobo A, de los Santos MJ, Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril* 2012;98:1138-46.
- Zhu L, Xi Q, Zhang H, Li Y. Blastocyst culture and cryopreservation to optimize clinical outcomes of warming cycles. *Reprod Biomed online* 2013; 27 (2): 154-60
- Noyes N, Reh A, McCaffrey C, Tan O. Impact of developmental stage at cryopreservation and transfer on clinical outcome of frozen embryo cycles. *Reprod Biomed online* 2009; 19 (3): 9-15
- Alpha S scientists in Reproductive Medicine. The Alpha consensus meeting on cryopreservation Key performance indicators and benchmarks proceedings of and expert meeting. *Reprod Biomed Online* 2012;25: 146-67
- Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O. Number of embryos for transfer following in vitro fertilization or intra-cytoplasmic sperm injection (Review). *Cochrane of Systematic Reviews* 2013, Issue 7 CD 003416.
- La Ley 14/2006, de 26 de Mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. BOE nº 126 de 27 de Mayo de 2006: 19.947.

10. Recomendaciones

- Laboratorios capacitados para cultivo de blastocistos y vitrificación de embriones con programas de formación continuada.
- Disponer de **indicadores de calidad** que les permitan valorar adecuadamente el funcionamiento y los resultados de sus programas de criopreservación comparándolos con centros afines y registros nacionales.
- Disminuir la **variabilidad clínica** mediante estudios clínicos controlados y técnicas de benchmarking funcional que permitan comparar los distintos protocolos y resultados y utilizar los más eficientes.
- **Asesoramiento e información** adecuada a la pareja antes de la criopreservación, concienciándolos de su responsabilidad ante los embriones sobrantes.
- Disponer de un seguro o instrumento económico equivalente.

- Protocolos de **tratamiento personalizado** para cada paciente que permita optimizar los resultados clínicos sin generar un excedente de embriones supernumerarios elevado y entre ellos:
 - Vitricación como mejor método de criopreservación.
 - Criopreservación de ovocitos como alternativa a la criopreservación de embriones en algunas indicaciones.
 - Criterios estrictos de selección embrionaria previos a la criopreservación
 - Cultivo prolongado de embriones, con criopreservación en estadio de blastocisto.
 - No criopreservar embriones en ciclos de donación de ovocitos de mujeres de más de 45 años (por ejemplo, donando menos ovocitos, realizando cultivo largo, etc).
- **Informar** previamente sobre los posibles destinos de los embriones criopreservados.
- **En mujeres mayores de 35 años**, explicar en el consentimiento la no posibilidad de donar los embriones criopreservados a otras parejas.

TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

*Autores: Ignacio Arnott y Javier Marqueta
Revisores: María Nicolás y Alberto Reche*

1. Introducción

La transferencia embrionaria consiste en el conjunto de actividades para realizar el depósito atraumático de los embriones seleccionados en el laboratorio de embriología en la cavidad uterina de la paciente. Es el último acto del proceso de fertilización in vitro.

Con frecuencia se hace referencia a su importancia para la obtención del embarazo en la fertilización in vitro. Sin embargo son escasos los trabajos publicados en los últimos años sobre la técnica de la transferencia embrionaria. Además el frecuente carácter retrospectivo de los trabajos publicados, su heterogeneidad y sus sesgos limitan la validez de sus conclusiones. Quizá por ello existen grandes diferencias en los protocolos de transferencia de embriones entre los centros de reproducción asistida e incluso en la técnica de la transferencia entre los diferentes médicos de un mismo centro. Se ha considerado la transferencia de embriones más como un arte o una habilidad que como un proceso protocolizado.

El éxito de una Fertilización In vitro se fundamenta en tres pilares; la calidad del embrión transferido, la receptividad endometrial y la técnica de transferencia embrionaria.

El Registro de la Sociedad Española de Fertilidad de 2013 refleja que con una media de 1,8 embriones por transferencia, se precisaron 5 embriones para una gestación en fresco. La Tasa de Implantación en FIV/ICSI con óvulos propios fue del 24,8% y el porcentaje de gestación por transferencia del 37,3%.

La gran diferencia que se observa entre número de embriones necesarios para lograr una gestación, el número de transferencias necesarias, las tasas de implantación y gestaciones obtenidas se atribuye fundamentalmente a alteraciones genéticas del embrión y a las alteraciones en la receptividad uterina, pero es necesario admitir que una mala técnica de transferencia puede disminuir o malograr la implantación de embriones de buena calidad en endometrios receptivos.

El presente capítulo se refiere exclusivamente a la técnica para la transferencia embrionaria y en concreto a transferencia embrionaria intrauterina por vía transcervical, que es la habitualmente realizada. La transferencia tubárica de gametos y embriones (GIFT, ZIFT) y la transferencia intrauterina transmiometrial se llevan a cabo en situaciones excepcionales.

2. Objetivo

El presente Manual de Buena Práctica Clínica en la Transferencia Embrionaria tiene como objetivo servir de referencia a los profesionales de la Medicina Reproductiva para poder aplicar la técnica de la transferencia embrionaria siguiendo unas recomendaciones y principios de buena práctica clínica, teniendo siempre presente los requerimientos legales y los aspectos éticos de la técnica.

El objetivo de una transferencia es depositar de forma ágil, aséptica y no traumática los embriones seleccionados en una localización precisa de la cavidad uterina.

3. Estado de la técnica en base a evidencias científicas

Antes de la transferencia los pacientes deben recibir por parte del médico y embriólogo toda la información relativa a la técnica de la transferencia y sobre los embriones a transferir

Debe ser confirmada la identidad de la paciente, al menos con su nombre y dos apellidos y otro dato, como fecha de nacimiento o domicilio. Se comprobará que los Consentimientos Informados estén correctamente cumplimentados y firmados.

La sala para la transferencia debe estar situada lo más próximo posible al laboratorio de embriología, para minimizar los riesgos accidentales durante el traslado de los embriones y los efectos que sobre los embriones puedan tener cambios de luz y de temperatura en función de su intensidad y tiempo de exposición.

La transferencia de embriones supone una sobrecarga emocional para la paciente. No es necesario que la transferencia de embriones se realice en un quirófano pero debería realizarse en un espacio físico en el que se garantice la limpieza, la intimidad y la comodidad. Debe ofrecerse la posibilidad de acompañamiento por la pareja.

Para la identificación de la paciente y de los embriones deben utilizarse procedimientos de alta seguridad como el doble control (dos personas) o la utilización de sistemas electrónicos como RI WitnessTM. .

La técnica de transferencia de embriones está sujeta a una gran variabilidad. Es frecuente encontrar grandes diferencias entre centros e incluso entre médicos de un mismo centro.

La variabilidad es un factor que afecta negativamente la calidad asistencial. Es necesaria la realización de registros en cada centro que permitan establecer el protocolo más eficaz y eficiente.

Son muchos los aspectos que se consideran importantes en el éxito de la transferencia embrionaria y sobre los que no existe con frecuencia consenso en su ejecución. Entre ellos se encuentran la realización previa de un test de transferencia, la necesidad de replección vesical, el tipo de catéter a emplear, la precarga de embriones en el catéter o la carga diferida, la transferencia ecoguiada, el punto de descarga embrionaria en la cavidad endometrial y el reposo tras transferencia.

En general la bibliografía coincide en que los resultados dependen de la habilidad y la experiencia del médico que lleva a cabo la transferencia y en que la transferencia debe realizarse con maniobras suaves que eviten traumatismos del endocervix y endometrio y en el menor tiempo posible.

Es recomendable que los equipos médico-biológicos recojan la mejor información posible de todas las transferencias realizadas, a ser posible de forma informatizada, con el fin de valorar el rendimiento que los distintos médicos, biólogos, catéteres, medios y circunstancias de cada caso en términos de tasas de gestación e implantación. Es necesario disminuir la variabilidad con la finalidad de mejora de la calidad.

3.1. Variaciones técnicas.

La técnica de transferencia de embriones está sujeta a una gran variabilidad. Es frecuente encontrar diferencias en la técnica de la transferencia embrionaria entre centros e incluso entre médicos de un mismo centro. Estas diferencias pueden ser muy amplias y afectar a aspectos considerados relevantes, como la utilización de la ecografía o el reposo post-transfer. Esta situación deriva de la escasez de estudios bien diseñados.

La variabilidad es un factor que afecta negativamente la calidad asistencial. Es necesaria la realización de registros para establecer en cada centro el protocolo más eficaz y eficiente. La transferencia de embriones no debería admitirse como una actividad sujeta a la habilidad o percepción de cada persona.

Son muchos los aspectos que se consideran importantes en el éxito de la transferencia embrionaria, aunque como se reflejó al inicio del manual, no existe un consenso sobre el peso de cada uno de ellos. Entre los más importantes se encuentran:

3.1.1. Limpieza de vagina y cervix.

La presencia de moco y sangre en el catéter y en la vaina externa se ha asociado a menores tasas de implantación. Una revisión Cochrane de 2009 (12) no

encontró beneficio con la limpieza de endocervix o la aspiración de moco cervical. La presencia de sangre en catéter se asocia fundamentalmente a traumatismo del endometrio en transferencias difíciles.

3.1.2. Test de transferencia.

La realización de una prueba o test de transferencia durante el tratamiento de la paciente ha sido propuesta como medida para disminuir el riesgo de transferencias traumáticas (13). Se realiza con un catéter de prueba o con un histerometro. Puede ser realizada sistemáticamente o de forma selectiva en los casos en los que se sospeche un transfer difícil por antecedentes de transferencias difíciles, cirugía sobre vagina o cuello, flexiones uterinas marcadas... etc.

3.1.3. Repleción vesical.

La repleción vesical es necesaria cuando vaya a realizarse una transferencia ecoguiada ya que facilita una visión adecuada del fondo uterino y endometrio. La repleción vesical puede ser también útil para modificar la posición del útero facilitando la permeabilidad cervical, sobre todo en los úteros en anteversión. El inconveniente es que puede afectar la comodidad de la paciente.

3.1.4. Tipos de Catéter.

Los catéteres deberían ser seleccionados conjuntamente por los médicos y embriólogos. Existen diferentes modelos y diseños de catéter. La característica que más se tiene en cuenta es su carácter blando o rígido. Constan de una vaina externa y del catéter interno.

Los catéteres blandos se caracterizan por ser menos traumáticos pero su inserción puede ser más difícil. Los catéteres rígidos son más duros y maleables. En ocasiones disponen de una guía metálica que facilita su inserción incluso en casos muy difíciles, pero la posibilidad de traumatismo y sus consecuencias sobre el endometrio es mucho mayor.

Predominan las evidencias de que el catéter blando se acompaña de mayores tasas de embarazo por lo que debe ser el catéter de elección. Los catéteres rígidos deben reservarse para casos en los que falle la transferencia con catéter blando o existan antecedentes que justifiquen su uso primario (14. 15).

3.1.5. Transferencia ecoguiada.

Son numerosos los trabajos que estudian la transferencia de embriones guiada por ecografía y la comparan con la transferencia guiada solamente por el tacto (clinical touch). Casi todos los autores son partidarios de la utilización simultánea de la ecografía para la transferencia de embriones, aunque en la mayoría de los estudios las diferencias no son significativas.

La transferencia ecoguiada aportaría las siguientes ventajas:

- Menor incidencia de transferencias difíciles o traumáticas.
- Permitir confirmar la descarga de los embriones en el lugar seleccionado.
- Proporcionar datos objetivos para los registros.

Una revisión Cochrane que comparaba la utilización de la ecografía frente al tacto, concluyó que con la ecografía se incrementa la tasa de embarazo. [OR] 1,38, IC 95% 1,16-1,64, $p < 0,0003$).

3.1.6. Situación del catéter en la cavidad endometrial.

La posibilidad de realizar la transferencia embrionaria en un punto determinado de la cavidad endometrial sólo es posible con transferencias ecoguiadas. Diferentes trabajos estudian la importancia del lugar de la cavidad endometrial donde se realiza la descarga de embriones en las tasas de éxito.

Se han realizado estudios con relación a la distancia con el fondo del útero, a la longitud total de la cavidad endometrial, a diferentes distancias del fondo uterino y otras medidas. La conclusión más común es que el lugar que proporciona mayores tasas de implantación es la zona media o media inferior de la cavidad endometrial evitando la transferencia en el fondo.

3.1.7.- Reposo post-transferencia.

No existen estudios que demuestren que el reposo post-transferencia o la duración del mismo mejore los resultados. Se recomienda un reposo post-transferencia de entre 5-10 minutos siendo suficiente una posición sentada.

3.1.8. Escenario del transfer.

La transferencia de embriones se acompaña de una fuerte carga emocional para la paciente. No es necesario que la transferencia de embriones se realice en un quirófano pero debería realizarse en un espacio físico en el que se garantice la limpieza, la intimidad y la comodidad. Debe ofrecerse la posibilidad de acompañamiento por la pareja. Muchos pacientes solicitan que la transferencia de embriones sea realizada por el mismo médico que realizó su tratamiento. Si esta petición no puede ser atendida se procurara que los pacientes conozcan antes de la transferencia al médico y embriólogo que la realizará.

La realización de la transferencia en un ambiente físico y personal adecuado es un aspecto importante en la buena práctica que favorece el bienestar emocional de los pacientes y la continuidad en los tratamientos.

3.1.9. Médico que realiza la transferencia

En general la bibliografía coincide en que los resultados dependen de la habilidad y la experiencia del médico que lleva a cabo la transferencia.

Es recomendable que los equipos médico-biológicos recojan la mejor información posible de todas las transferencias realizadas, a ser posible de forma informatizada, con el fin de valorar el rendimiento que los distintos médicos, biólogos, catéteres, medios y circunstancias de cada caso dan como resultado, en términos de tasas de gestación e implantación. Es necesario disminuir la variabilidad con la finalidad de mejora de la calidad.

4. Responsabilidades

El Director Médico del Centro será el responsable máximo de las actuaciones de todos los implicados.

- Enfermería será responsable de proporcionar a los pacientes las instrucciones para el día de la transferencia. Será igualmente responsable de tener preparada la sala para transferencia en las condiciones necesarias así como disponer del material clínico necesario para realizar la transferencia. Deberá efectuar un check list previo a la llegada de la paciente comprobando la disponibilidad de material clínico, del fungible y del funcionamiento del ecógrafo. Participa en la identificación del paciente.

- Embriólogo: será responsable de la selección de embriones a transferir y de que el embrión o embriones estén preparados para la transferencia. Será responsable de la información sobre los embriones a los pacientes y participará en la ayuda para la toma de decisiones en cuanto al número y características del embrión o embriones a transferir. Será responsable de la identificación de pacientes y embriones para lo que realizará un doble control o utilizará dispositivos de radiofrecuencia (Witness). Será por último responsable de la carga de embriones en el catéter siguiendo el protocolo establecido y de su traslado hasta la sala de transferencia. Tras la transferencia embrionaria revisará la vaina externa y catéter para asegurar que se ha producido la descarga de embriones.
- Médico: responsable de la información clínica y de la coordinación del conjunto de informaciones que reciben los pacientes. Velará por el cumplimiento terapéutico de la paciente. Debe asegurarse de que los consentimientos informados están debidamente cumplimentados en todos sus apartados y correctamente firmados por la paciente y el varón que aporte semen o que voluntariamente los firme, cumpliéndose los requisitos de expresión libre y formal. En la transferencia el médico velará por el cumplimiento de los protocolos del centro y por la recogida de la información necesaria para los registros. Es responsabilidad del médico la comprobación rigurosa de la identidad de los pacientes.

5. Marco legal

El marco legal está constituido por la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y por el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, sobre normas de calidad y seguridad de las células reproductoras.

La ley de reproducción mencionada deja bien claro que solo se autoriza la transferencia de un máximo de tres embriones en cada mujer en cada ciclo reproductivo.

La revocación del consentimiento informado puede realizarse en cualquier momento durante el tratamiento de Fertilización in Vitro hasta que se realiza la transferencia embrionaria. Transferidos los embriones ya no existe posibilidad de revocación. Por eso adquiere especial relevancia el consentimiento firmado para la transferencia embrionaria por los mismos firmantes del consentimiento para el tratamiento. En cada transferencia es imprescindible actualizar el consentimiento informado de los progenitores ya que las circunstancias familiares pueden haber cambiado (fallecimiento, separación, divorcio).

6. Indicadores de calidad

Para poder seguir el camino hacia la mejora continua dentro de las técnicas de reproducción asistida hay que establecer unos buenos indicadores de calidad dentro del sistema de gestión. Así para el proceso que ocupa, la transferencia embrionaria, se pueden considerar los siguientes indicadores:

- Número de transferencias con instrumentación/número total de transferencias.
- Número de transferencias con retransfer/número total de transferencias.
- Número de transferencias con sangrado/número total de transferencias
- Número de transferencias con embarazo bioquímico/número total de transferencias.
- Número de Transferencias con embarazo clínico/número total de transferencias.
- Número de transferencias con catéter rígido/número total de transferencias.
- Número de transferencias canceladas/número total de transferencias.

7. Consentimiento informado

Los Consentimientos Informados deberán encontrarse cumplimentados y firmados antes de la transferencia de embriones.

En el consentimiento informado de la transferencia embrionaria puede especificarse el número de embriones a transferir.

8.- Problemas derivados

8.1. Transferencias difíciles o imposibles.

Deben evitarse en lo posible mediante medidas preventivas como valoración ecográfica en la preparación de la paciente, test de transfer, transferencia ecoguiada... Etc

8.2. Errores en la identificación de pacientes o embriones.

De extraordinaria gravedad. Es imprescindible el establecimiento de protocolos estrictos de seguridad para la identificación de pacientes y embriones. En caso de producirse es imprescindible la reunión inmediata de los responsables del centro y los pacientes afectados para establecer medidas urgentes.

8.3. Falta de Consentimiento Informado firmado.

Los consentimientos deben estar formados antes del inicio del proceso de preparación de la paciente para la transferencia.

Todos los problemas que se produzcan deben estar debidamente registrados y se procederá además de su solución al análisis de las causas que los producen y al establecimiento de medidas que eviten su repetición.

9. Bibliografía

- Alvero R., Herranz-Stokes RM., Catherino WH et al. The presence of blood in the transfer catheter negatively influences outcome at embryo transfer. *Hum Reprod* 2003; 18(9):1848-1852.
- Angelini A., Brusco G., Barnocchi N et al. Impact of physician performing embryo transfer on pregnancy rates in an assisted reproductive program. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23:329-332.
- Brown JA., Buckingham K., Abou-Setta A., Buckett W. Ultrasound versus "clinical touch" for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD006107.
- Bucket WM., A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril* 2006; 85:728-734.
- Callahan TL, Hall JE, Ettner SL et al. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med.* 1994; 331(4):244-249.
- Connolly M., Hoorens S., Ghambers G. on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective. *Hum Reprod Update.* 2010. vol.16, nº 6, pp.603-613.
- Coroleu B., Barri PN., Carreras O., Martínez F., Parriego M., Hereter L. et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod.* 2002; 17(2):341-346.
- Doyle P, Beral V, Botting B et al. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45:43-38.
- Flisser E., Grifo JA., Krey LC et al. Transabdominal ultrasound-assisted embryo transfer and pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2006; 85:353-357.
- García-Malpartida F. Repercusiones sociosanitarias derivadas de la aplicación de técnicas de reproducción asistida en Extremadura. Tesis Doctoral. Badajoz. Universidad de Extremadura; 2011.

- García-Velasco JA., Isaza V., Martínez-Salazar J., Landazábal A., Requena A., Remohí J. et al. Transabdominal ultrasound-guided embryo transfer does not increase pregnancy rates in oocyte recipients. *Fertil Steril*. 2002; 78(3):534-539.
- Grady R., Alavi N., Vale R., Khandwala M. and McDonald S. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil & Steril*, 2012. vol. 97. Nº2.
- Guías NICE 2012 Update.
- Heamns-Stokes R., Miller B., Scott L et al. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 74:80-86.
- Ledger W., Anumba D., Marlow N., Thomas C., Wilson E., the Cost of Multiple Births Study Group (COMBS Group). *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2006; 113:21-25.
- Ledger WL, Anumba D, Marlow N et al. Cost of Multiple Births Study Group (COMBS Group). The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG* 2006; 113(1):21-25.
- Ley 14/2006, de 26 de Mayo, sobre técnicas de reproducción asistida.
- Lukassen H.G.M., Braat D.D., Wetzels M.M. et al. Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2005. Vol. 20, nº3, pp. 702-708.
- Matorras R., Urquijo E., Mendoza R., Corcostegui B., Expósito A., Rodríguez-Excuadero F.J. Ultrasound-guided embryo transfer improves pregnancy rates and increases the frequency of easy transfers. *Hum Reprod* 2002; 17:1762-6
- McLernon D., Harrild K., Bergh C., Davies M., Neubourg D., Dumoulin J., Gerris J., Kremer J., Martikainen H. et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ* 2010:341.
- Monsor RT, Aboulghar MA. Optimizing embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002; 17:1149-1153.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril*. 2012; 97(4): 825-834.
- Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology (SART) and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2012; 97 (4):835-842.
- Petterson B, Nelson KB, Watson L et al. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ* 1993; 307(6914):1239-1243.

- Roberts S., Fitzgerald Ch. and Brison D. Modelling the impact of single embryo transfer in a national health service IVF programme. *Hum Reprod* 2009, vol. 24, nº 1, pp. 122-131.
- Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo Transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001; 76-863-870.
- Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle HM et al. How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(81):78-83.
- Steinberb M., Boulet S., Kissin D., Warner L and Jamieson D. Elective single embryo transfer trends and predictors of a good perinatal outcome-United States, 1999 to 2010. *Fertil & Steril* June 2013. vol. 99, nº 7.
- Sullivan E., Wang Y., Hayward I., Chambers Y., Illingworth P., McBain J. and Norman R. J. Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study. *Hum Reprod* 2012; 27 (12) 3609-3615.
- The ESHRE Capri Workshop Group- Multiple Gestation Pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15:1856-1864.
- The ESHRE Task Force on Ethics and Law. Ethical issues related to multiple pregnancies in medically assisted procreation. *Hum Reprod* 2003. Vol. 18, nº 9, pp-1976-1979.
- Thurin A., Hardarson T., Hausken J., Jablonowska B., Lundin K., Pinborg A. and Bergh C. Predictors of ongoing implantation in IVF in a good prognosis group of patients. *Hum Reprod* 2005. vol. 20, nº7, pp. 1876-1880.
- Thurin A., Hausken J., Hillensjö T., Jablonowska B., Pinborg A., Strandell A. et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2004; 351 (23): 2.392-2.402.
- Yao Z., Vansteelandt S., Van der Elst J., Coetsier T., Dhont M., De Sutter P. The efficacy of the embryo transfer catheter in IVF and ICSI is operator-dependent: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2009; 24(4): 880-887.

10. Recomendaciones

La transferencia embrionaria es el último acto del proceso de Fecundación in Vitro. Una transferencia embrionaria deficiente puede ser causa del fracaso de todo el proceso, por lo que hay que ser muy rigurosos y disponer de:

- Protocolo escrito sobre la técnica de transferencia embrionaria del centro.
- Medidas de la efectividad de los protocolos, personas y materiales empleados.



- Protocolos de seguridad para evitar errores de identificación de pacientes o embriones.
- Instalaciones adecuadas que permitan trabajar con seguridad y en un ambiente de confort e intimidad.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Autores: Alberto Reche y Manuel Martínez Moya
Revisora: Rafaela González

1. Introducción

El estado actual del conocimiento en Medicina Reproductiva, los avances y resultados en términos de eficacia y eficiencia de las Técnicas de Reproducción Asistida y los métodos desarrollados en la tecnología de los Laboratorios de Reproducción Humana, permiten ofrecer la opción de la Preservación de la Fertilidad, tanto a personas sanas y no necesariamente infértiles que deciden diferir su proyecto reproductivo por motivos sociales, laborales, profesionales, estado civil u otros, como a personas afectas de procesos patológicos, sobre todo oncológicos y hematológicos, que requieran tratamientos quirúrgicos o gameto tóxicos y no hayan iniciado o completado sus deseos reproductivos.

En la población femenina de 15-29 años los tipos de cáncer se distribuyen en un 20% de linfomas, un 15% de melanomas, un 9% de cáncer genital en la mujer y un 5% de cáncer de mama.

El aumento de la supervivencia de pacientes jóvenes afectos de cáncer, considerada en la actualidad cercana al 75%, nos hace estimar de forma global que desde 2010 aproximadamente uno de cada 250 adultos jóvenes sobrevive a un cáncer padecido durante la niñez.

Tras la mejoría indudable en tasa de supervivencia conseguida por los avances en los tratamientos oncológicos, la siguiente opción es la mejora en la calidad de vida de estos pacientes acercándola a la normalidad, por lo que la Preservación de la Fertilidad debería ser un objetivo en la medicina de la reproducción.

La congelación de gametos y/o tejido gonadal es actualmente una realidad válida de preservación de la fertilidad tanto en varones como en mujeres.

2. Objetivo

Proponer recomendaciones en el ámbito de la Preservación de la Fertilidad, elaboradas por el Grupo de Ética y Buena Práctica, que sirvan como herramientas de actuación y reflexión para disminuir la variabilidad clínica y facilitar la actividad asistencial diaria.

El objetivo de este capítulo es doble. Por un lado aportar a los profesionales las herramientas necesarias para la toma de decisiones en el momento de elegir

el procedimiento más adecuado al paciente dentro de un marco de la mejor práctica clínica y de un entorno de seguridad para el paciente.

Por otro lado que los pacientes tengan una información completa del estado actual, en cuanto a opciones y posibilidades terapéuticas, ajustada a la realidad de la evidencia disponible y alejada de actitudes garantistas y de certeza en la obtención de los resultados deseados.

3. Resumen de la técnica en base a evidencias científicas

En el caso del varón, tanto sano como afecto de procesos patológicos, la criopreservación de espermatozoides de eyaculado o de testículo en los casos indicados es la técnica utilizada. Está suficientemente contrastada por años de experiencia.

En varones prepúberes, la criopreservación de tejido testicular inmaduro, es una posible opción de futuro. En la actualidad es una técnica experimental.

Para las mujeres sanas que programen diferir su maternidad (planificación familiar) las opciones posibles son la criopreservación de ovocitos y la criopreservación de embriones, en caso de tener pareja masculina o con banco de semen.

Una consideración especial requiere el afrontamiento reproductivo de mujeres con procesos oncológicos y sobre todo con cánceres hormonodependientes.

Los métodos para preservar la fertilidad en mujeres con cáncer tendrán en cuenta el tipo de tumor y su riesgo potencial de metastatización al ovario, la edad de la paciente, su fertilidad previa o no, existencia o no de pareja y tiempo disponible hasta iniciar el tratamiento oncológico, que siempre será su proceso principal.

En el caso de la mujer que no ha cumplido su deseo genésico, se deben intentar todas las opciones posibles que reduzcan el impacto del tratamiento a realizar sobre la función reproductora de la mujer (cirugía con radicalidad estricta, protección del ovario de la radioterapia, regímenes de quimioterapia y radioterapia menos gametotóxicos...).

El cáncer de mama es la indicación más frecuente para la preservación de la fertilidad por procesos patológicos en la mujer. Se estima su presencia en un 25% antes de la menopausia, 15% antes de 35-45 años y 2 % en menores de 34 años, con una incidencia de 1 caso de cáncer de mama en cada 228 mujeres antes de los 45 años. La supervivencia a los 5 años es del 88% por lo que se estima que un entre un 8% y 10% intentarán quedar gestantes. Un 50% de las mujeres tratadas recuperarán los ciclos ováricos y las menstruaciones.

El embarazo tras cáncer de mama, no ha demostrado aumento de recurrencia. Por otro lado la medicación para tratamiento de la infertilidad, no aumenta el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutación BCRA. En el cáncer invasor con receptores E2 negativos y tras 2 años libre de enfermedad y con receptores E2 positivos y 5 años libres de enfermedad, se aconseja no retrasar la gestación.

3.1. Métodos

3.1.1. Criopreservación de Semen y Tejido testicular inmaduro

La criopreservación de espermatozoides o de testículo debe ofrecerse a todo varón pospúber con patología oncológica o de otro tipo , antes de comenzar la posible terapia gametotóxica o quirúrgica , independientemente de la calidad seminal inicial. Los mismos métodos son los que se aplican a los varones sanos que desean preservar sus espermatozoides por otros motivos no relacionados con enfermedad (vasectomías, actividades profesionales o deportivas de riesgo...)

En los varones prepúberes la criopreservación de tejido testicular es una técnica experimental y solo puede ser realizada en el marco de estudios clínicos controlados y autorizados.

3.1.2. Criopreservación de Embriones

Técnica habitualmente realizada en procesos de FIV/ICSI como consecuencia de la necesidad de conservar embriones excedentes. La vitrificación ha mejorado las tasas de supervivencia de embriones tras descongelación frente a los procedimientos de congelación lentos, obteniéndose tasas de gestación semejantes a las logradas con embriones frescos.

La criopreservación de embriones precisa disponer de espermatozoides de la pareja masculina o de un donante de semen y solo puede ser aplicada a mujeres púberes y mayores de 18 años. Es un método que para la Preservación de Fertilidad, tanto social como por indicación médica, se enfrenta a problemas éticos y morales por la consideración del embrión como sujeto de derecho. Se generarían embriones con un interés reproductivo pero siempre con un destino final incierto. Además con la vitrificación de ovocitos se han demostrado tasas de embarazo y nacido comparables a las obtenidas con embriones congelados.

La criopreservación de embriones para Preservación de Fertilidad no puede considerarse una buena practica médica y debe limitarse a situaciones excepcionales.

3.1.3. Criopreservación de Ovocitos

La vitrificación de ovocitos ha demostrado buenos resultados en tasa de supervivencia tras desvitrificación y en tasas de fecundación, implantación y embarazo, sin aumento de resultados perinatales adversos. Es por tanto una técnica segura y eficiente para la Preservación de Fertilidad social y por indicación médica.

La vitrificación de ovocitos precisa de un tratamiento de estimulación ovárica para desarrollo folicular múltiple y posterior punción de los folículos para la recuperación de los ovocitos. Se estima que se precisan entre 12 y 20 ovocitos para un 80% de posibilidades de gestación.

En los casos de pacientes con cáncer hormonodependiente deben utilizarse protocolos de estimulación ovárica que eviten cifras elevadas de estrógenos en sangre (gonadotropinas + inhibidores de la aromataasa (letrozol) + antagonistas de la GnRH). No se han encontrado más recidivas del cáncer a los 2 años de la estimulación en las pacientes que usaron estos protocolos.

Es necesario tener en consideración los aspectos diferenciales de la paciente oncológica, la edad , la reserva ovárica, el estado general de la paciente, la biología del tumor, urgencia para iniciar el tratamiento oncológico, aspectos éticos y legales y pautas de estimulación, junto a la experiencia publicada hasta ahora.

3.1.4. Criopreservación de corteza ovárica

Mediante obtención de la corteza o de todo el ovario y congelación posterior de la corteza ovárica. No precisa estimulación ovárica aunque pueden asociarse. Una vez se considere al tumor curado, el tejido ovárico se reimplanta en su lugar original (ortotópico) o en tejido subcutáneo (heterotópico)

La paciente no sufre demora en la aplicación del tratamiento oncológico. Podría ser empleado en pacientes prepúberes que aún no han desarrollado el ciclo ovárico. .Tras la reimplantación del tejido ovárico se puede recuperar, al menos temporalmente, la función ovárica y en algunos casos la fertilidad natural.

3.1.5. Maduración in Vitro de ovocitos

Pretende criopreservar ovocitos inmaduros, que son de pequeño tamaño y de bajo metabolismo, soportando bien la agresión de la congelación. No requiere estimulación ovárica. No produce contaminación de células tumorales. Puede ser un método adicional y complementario a la criopreservación de tejido ovárico o de ovocitos maduros.

3.1.6. Trasposición de ovario

En casos de radiación pélvica, se puede realizar la trasposición ovárica, en una localización alejada de la zona a irradiar, mediante laparoscopia o en el mismo acto quirúrgico del tratamiento del tumor. El éxito de la técnica, comprobado por la activación de ciclos naturales normales es de un 50%, consiguiéndose gestaciones espontáneas.

3.1.7. Supresión ovárica con análogos de la GnRH

Pretende disminuir los efectos tóxicos de la quimioterapia sobre los folículos y proteger al ovario al disminuir la perfusión ovárica o inhibiendo la apoptosis de las células de la granulosa.

4. Responsabilidades

En los casos de indicación médica la información sobre la posibilidad de preservación de fertilidad y la derivación de los pacientes corresponde al equipo médico (ginecólogos, andrólogos, oncólogos, hematólogos,... etc.) que realiza el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad basal.

Las Instituciones, publicas y privadas, deben facilitar la creación de programas de Preservación de Fertilidad y fomentar su conocimiento entre profesionales y pacientes y la disponibilidad de los recursos necesarios para que los circuitos implicados sean ágiles, rápidos, simples y eficaces colaborando en la seguridad y eficiencia al proceso.

Los equipos médicos y biológicos de los centros de reproducción, con el asesoramiento de los otros profesionales médicos implicados, decidirán sobre la estrategia más idónea para cada paciente.

Los Psicólogos apoyaran a los pacientes en su afrontamiento de la enfermedad y la posible preservación de fertilidad y en la toma de decisiones.

Los Recursos Humanos de las Unidades de Reproducción Humana serán los responsables últimos de aplicación de los tratamientos y tecnologías disponibles:

- Ginecólogo: responsable de la estimulación ovárica y recuperación de ovocitos .
- Andrólogo: responsable del estudio y tratamiento del factor masculino.

- Embriólogo: responsable del manejo adecuado incluida la vitrificación de gametos y embriones y tejido gonadal en la laboratorio de reproducción humana.
- Genetista: responsable del asesoramiento genético.
- Psicólogos: asesoramiento, acompañamiento y apoyo emocional.
- Enfermería: cuidado del paciente y colaborar con los médicos en el proceso.
- Auxiliares de clínica: responsables de apoyo a los profesionales sanitarios y a los pacientes.

5. Marco legal

La criopreservación de gametos, tejido ovárico y embriones para preservar la fertilidad no está regulada de forma expresa en la Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Sí existen en esta norma previsiones en relación a la crioconservación de las citadas realidades biológicas: el semen podrá criopreservarse en bancos autorizados durante toda la vida del varón de quien procede, los ovocitos y tejido ovárico requieren de una autorización del centro para su criopreservación; y en el caso de estos últimos y de los embriones se contempla su criopreservación para la utilización por la propia mujer progenitora o su cónyuge (femenino), entre otras posibilidades. También debe significarse que en relación a los ovocitos y embriones se fija como plazo máximo de conservación el momento en que la mujer receptora deje de reunir los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica.

Por otro lado, hay que subrayar que actualmente la crioconservación del tejido ovárico para su posterior utilización es considerada una técnica experimental, que requiere de un diseño de investigación (Real Decreto 120/2003, de 31 de enero).

Donde sí se contempla expresamente la preservación de gametos y embriones a estos fines es en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Dentro del apartado de "Tratamientos de RHA en situaciones especiales", se admite la preservación de gametos o preembriones para uso autólogo diferido, pero sólo cuando exista "indicación médica para preservar la fertilidad en situaciones asociadas a procesos patológicos especiales".

Es decir, dentro de la medicina financiada por el Sistema Nacional de Salud, sólo se prevé la congelación de gametos y embriones para preservar la fertilidad en caso de indicación médica, remarcándose que deben darse los siguientes criterios:

“1.º Se realizará en pacientes con posible riesgo de pérdida de su capacidad reproductiva asociada a exposición a tratamientos gametotóxicos o a procesos patológicos con riesgo acreditado de fallo ovárico prematuro o riesgo acreditado de fallo testicular primario.

2.º La transferencia de los gametos o preembriones criopreservados se llevará a cabo en mujeres menores de 50 años, siempre y cuando no presenten ningún tipo de patología en la que el embarazo pueda entrañarle un grave e incontrolable riesgo, tanto para su salud como para la de su posible descendencia.

3.º Se realizará exclusivamente por indicación médica, no incluyéndose cuando sea únicamente a petición propia del paciente para uso diferido.”

Para encontrar algún apoyo legal, aunque sea indirecto, a la preservación de la fertilidad con fines distintos a los médicos, debe acudir a la Ley orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, donde se define la Salud reproductiva como la condición de bienestar físico, psicológico y sociocultural en los aspectos relativos a la capacidad reproductiva de la persona, que implica que se pueda tener una vida sexual segura, la libertad de tener hijos y de decidir cuándo tenerlos. Además, en esta norma se establece como principio básico que en el ejercicio de sus derechos de libertad, intimidad y autonomía personal, todas las personas tienen derecho a adoptar libremente decisiones que afectan a su vida sexual y reproductiva sin más límites que los derivados del respeto a los derechos de las demás personas y al orden público garantizado por la Constitución y las Leyes.

Finalmente, por lo que se refiere a los aspectos técnicos relacionados con la criopreservación, pruebas a donantes, etc., resulta de aplicación el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, sobre normas de calidad y seguridad de las donaciones.

6. Indicadores de calidad

Estarán orientados a la mejora continua y seguridad del paciente. Se deben establecer en los sistemas de gestión sanitaria adecuados indicadores de calidad. Como son:

6.1. Indicadores de resultados:

- nº de personas sanas que preservan fertilidad / nº total de parejas de reproducción asistida.

- nº de pacientes oncológicas que preservan fertilidad / nº total de parejas de reproducción asistida.
- nº de pacientes oncológicas que deciden preservar la fertilidad / nº de pacientes a las que se les oferta la posibilidad de preservar la fertilidad.
- nº folículos reclutados en la estimulación ovárica / nº de ciclos realizados.
- nº de ovocitos en metafase II obtenidos / nº de ovocitos recuperados.
- nº de ovocitos en metafase II criopreservados / nº total de ovocitos obtenidos.
- nº de pacientes que criopreservan semen / nº de pacientes ofertados a criopreservar semen.
- nº de ovocitos que sobreviven a la desvitrificación / nº de ovocitos desvitrificados.
- nº ovocitos desvitrificados que fecundan / nº de ovocitos desvitrificados.
- nº de personas que utilizan sus ovocitos o embriones congelados después de un cáncer / nº total de pacientes oncológicos que congelan ovocitos o embriones.
- nº de recién nacido vivo/ nº total de ciclos en pacientes oncológicos

6.2. Indicadores de proceso:

- Disponer de un buen programa de congelación con el que deberíamos alcanzar tasas de supervivencia tras descongelación del 80-90%, de ovocitos y/o embriones.
- Tiempo de demora para inicio del programa
- Circuitos y protocolos de comunicación ágiles y específicos entre unidades de reproducción y de oncología, para atención individualizada de pacientes.

7. Consentimientos informados

Los referentes a:

- Estimulación ovárica para procedimientos FIV/ICSI para obtención de ovocitos.
- Criopreservación de ovocitos propios en pacientes oncológicas y/o sanas
- Criopreservación de semen

- Criopreservación de embriones
- Criopreservación de tejido ovárico
- Descongelación de ovocitos/embriones y transferencia de los mismos al útero
- Destino de gametos y embriones en caso de fallecimiento o no utilización posterior.

8. Problemas derivados

8.1. Generales.

- La premura para inicio de los tratamientos oncológicos puede enfrentarse a la posible demora que ocasionaría la recuperación de ovocitos o tejido ovárico en la mujer, así como el posible efecto de la estimulación ovárica sobre los tumores hormonodependientes. El tiempo de demora en la aplicación de los tratamientos es uno de los indicadores de calidad más importantes a tener en consideración en los protocolos de actuación en las unidades de reproducción humana.
- La preservación de fertilidad con el objetivo de intentar obtener un embarazo en el futuro, en pacientes afectos de enfermedades en ocasiones de pronóstico grave y de futuro incierto en cuanto a supervivencia, secuelas o recidivas plantea problemas éticos y se opone a algunas de las condiciones que establece la ley para realizar tratamientos de reproducción asistida.
- Son de consideración en cada caso aspectos dependientes de la edad de la mujer/paciente, y del hombre/paciente, de la reserva ovárica, existencia de hijos previos o no, paciente solo o con pareja, tipo de enfermedad, pronóstico del tratamiento en cuanto a riesgo de fallo gonadal, ovarios accesibles, riesgos quirúrgicos y anestésicos entre otros.
- El paciente debe ser ampliamente informado y de forma personalizada de todos los aspectos relativos a la posibilidad de preservar su fertilidad si lo desea y de las opciones para llevar a cabo el procedimiento, salvo en casos en los que exista una contraindicación médica.
- Los centros que realicen Preservación de Fertilidad deben disponer de protocolos de actuación que permitan una respuesta rápida a las demandas de tratamiento con eficacia y seguridad.
- La toma de decisiones médicas debe realizarse en conjunto con los especialistas médicos que hayan diagnosticado la enfermedad que motiva la

preservación y con los que vayan a realizar su tratamiento (Comités) Toda la información debe estar debidamente documentada y guardada en la historia clínica de los pacientes.

- La urgencia en la toma de decisiones por parte del paciente y la presión que sobre el paciente y sus allegados ejerce el diagnóstico de la enfermedad principal, pueden condicionar su autonomía en las decisiones. Deben establecerse procedimientos para asegurar la mayor información en breve tiempo.
- Aunque no es posible garantizar que el/la paciente puedan conseguir la gestación cuando lo deseen, la Preservación de Fertilidad es el método más eficaz disponible en la actualidad para pacientes afectados de procesos patológicos que precisen cirugía, tratamientos gametotóxicos o que en su evolución natural inmediata pongan en grave riesgo su capacidad reproductiva.
- En la Preservación de Fertilidad por motivos sociales o personales es necesaria igualmente una información amplia y personalizada que incluya la fertilidad del paciente en el momento de la solicitud y los resultados esperados para el futuro en caso de preservación. La información proporcionada al paciente debe incluir los datos del propio centro en cuanto a experiencia y resultados ,si se dispone de ellos.
- El termino Preservación de Fertilidad no es aceptado por todos como el más adecuado para definir actos médicos y biológicos destinados a congelar gametos y tejido gonadal, aunque el propósito sea retrasar una supuesta fertilidad.
- La criopreservación de ovocitos y espermatozoides en personas sanas, de supuesta fertilidad es más un proceso de planificación familiar que de aseguramiento de fertilidad. De la misma forma en pacientes que criopreservan por una enfermedad las incertidumbres son aun mayores.

8.2. Específicos.

- La criopreservación de ovocitos requieren ciclos menstruales presentes, necesitan estimulación ovárica, no preservan función gonadal y pueden demorar el inicio de otros tratamientos.
- La criopreservación de embriones necesita de los espermatozoides de la pareja o banco de semen. Requiere ciclos menstruales presentes y estimulación ovárica, no preserva función gonadal y pueden demorar el inicio de

otros tratamientos . Se acompaña de problemas éticos y morales por el futuro incierto de los embriones generados.

- La criopreservación de corteza ovárica puede asociarse con persistencia de células cancerosas en el tejido preservado y posteriormente trasplantado, por lo que se considera una técnica experimental. Aunque el trasplante consiga funcionalidad hormonal y reproductiva, puede tener una vida media limitada.
- La criopreservación del ovario humano es difícil por su gran tamaño, heterogeneidad celular y posibilidad de daño isquémico. Requiere cirugía tanto previa como a posteriori.
- La trasposición de ovarios requiere cirugía. Así mismo se puede alterar el pedículo vascular con isquemia ovárica. Puede producir dificultades para el diagnóstico de patología ovárica posterior por alteración de la anatomía normal.
- La maduración in Vitro de ovocitos inmaduros puede producir un número final insuficiente de ovocitos maduros y un posible deterioro durante el proceso de maduración con incremento del número de aneuploidias
- La supresión de la función ovárica con análogos de la GnRH, tiene un abordaje contradictorio, dado que se la asocia un efecto de disminución de la eficacia de la quimioterapia, además de no estar aclarado el efecto del análogo sobre las células tumorales.

9. Bibliografía recomendada

Fertility preservation. The next frontier. Paramedical Group. Pre-congress course 1. ESHRE. London July 2013.

Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. NHS. NICE clinical guideline 156. February 2013.

Domingo J. García Velasco JA Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Vol. 15 nº 1. 2009.

Callejo J. Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica. ED. Glosa 2009.

The Practice Committees of the ASRM and the SART. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil. Steril. 2012.

ESHRE Task Force on Ethics and Law. Oocyte cryopreservation for age related fertility loss. Human. Reprod. 2012. 27:1231-1237.

Gris JM y Callejo J. Preservación de la fertilidad: estrategias en pacientes sometidas a tratamientos citotóxicos antes de recurrir a la donación de ovocitos. En: Donación de Ovocitos. Nadal J. Ed: Momento Médico Iberoamericana 2010.

- Callejo J y cols. Congelación de embriones por indicación oncológica y/o enfermedad grave. En: Donación de embriones. Nadal J. Ed. Momento Médico 2013.
- Matorras R. y Hernández J. Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones SEF 2007.
- Preservación de la fertilidad sin indicación médica para profesionales. <http://nuevo.sefertilidad.com/socios/info-profesionales-gpreservación-sef.pdf>
- Oktay K et al Letrozole reduces estrógeno and gonadotropina exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J.Clin.Endocrinol. Metab. 2006. 91: 3885-90.
- Cakmak et al. Ovarian stimulation in cáncer patient Fertil.Steril. 2013.
- García Velasco JA et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and non medical indications. Fertil.Steril. 2013 90:7.
- Cobo A et al. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients?. Fertil.Steril. 2013. 99:6.
- The Ethics Committee of ASRM. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. Fertil.Steril. 2005. 83(6). 1622-8.
- Ley 41/2002. 14 noviembre. Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE 2002 274. 15 noviembre 40126-32.
- Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE 126. 27 de mayo 2006.
- Real Decreto 1301/2006 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. BOE 270 de 11 noviembre de 2006.
- Guía de Reproducción Humana Asistida. Dirección General Asistencia Sanitaria. Servicio Andaluz de Salud. Diciembre 2013.
- Goldman KN et al Oocyte efficiency: does live birth rate differ when analyzing cryopreserved and fresh oocytes on a per-oocyte basis? Fertil.Steril 2013 100:3, 712-717.
- Rodríguez-Wallberg and Oktay K. Option on fertility preservation in female cancer patients. Cancer Treatment Reviews. 2013. 38. 354-361.
- McLaren JF and Bates W. Fertility preservation in women of reproductive age with cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. 455-462.
- Noyes N et al. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. Reprod. Biomed Online. 2011. 23. 323-333.

- Sunkara SK et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400135 treatment cycles. *Human. Reprod.* 27. 7. 1768-1774. 2011.
- Cobo A and Díaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil.Steril.* 96. 2. 2011
- Cil AP et al. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil.Steril.*100. 2. 2013.
- Fahy GM. Cryoprotectant toxicity neutralization. *Criobiology.* 2010;60 (3 supl):S45-53
- Ubaldi F et al. Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocytes vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. *Hum.Reprod.* 2010, 25 (5): 1199-205.
- Prados F y cols. Registro SEF: TRA (IIU y FIV/ICSI). SEF 2010 disponible en www.registrosef.com/publicDocs/sef2010_IAFIV.pdf
- Michaen N et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*2010. 149 (2): 175-7.
- Callejo J et al. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats: long-term evaluation of effects on ovarian structure and function. *Fertil Steril* 2002. 77 (2): 396-402.
- Donnez J et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 livebirths. *Ann. Med.* 2011. 43(6): 4437-50.
- Donnez J et al. Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease. *Fertil Steril.* 2012. 98 (3): 720-5
- Oktay K et al. Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: what is the explanation? *Fertil Steril* 2011. 95 (2): 804. e7-10.
- Foresta C et al. Analysis of sperm aneuploidy in infertile subjects after chemotherapy treatment. *Ann Ital. Med. Int.* 2000. 15:189-94.
- Núñez R y cols. Procesamiento de las muestras de biopsia testicular en los resultados de ICSI. *Actualidad Andrológica.* 2002. 10(1): 13-21
- Tournaye H et al. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. *Human. Reprod. Update* 2004.10(6): 525-32.
- Smith M et al. Sperm DNA integrity in cancer patients before and cytotoxic treatment. *Human. Reprod.* 2010. 35 (8): 1877-83.
- Meirow D et al. Of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin. Obstet Gynecol.* 2010. 53 (4): 727-39.

- Aitken RJ et al. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl.* 16. 1. 31-8. 2014.
- Ballesca JL et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Human Reprod.* 2000 15 (8). 1734-8.
- Bassas L. New aspects in the clinical assessment of the male infertile male. Papers Contributed to the 9º international congress of andrology. Edit.: Ballesca JL and Oliva R. Medimond International Proceeding. 2009.
- Martinez J et al. Proteomic identification of sperm proteins. *Proteomics.* 2006. 6:15. 4356-69.
- Murati M et al. Molecular markers of human sperm functions. *Int.J. Androl.* 2008 31. 1-21.
- Cobo A and Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2011. 96.2.

10. Recomendaciones

- Los profesionales implicados en los procesos médico-quirúrgicos susceptibles de afectar la capacidad reproductiva de un paciente deben de conocer la Preservación de Fertilidad e informar a los pacientes sobre sus características, facilitar el acceso a las mismas y colaborar a través de su implicación.
- Serán los profesionales expertos en reproducción humana informaran al paciente y a los profesionales implicados sobre las opciones disponibles para preservar la fertilidad
- Los pacientes deben conocer todos los aspectos de las distintas alternativas que existen para preservar la fertilidad, así como ser informados de la metodología de los procedimientos, y participar en la toma de decisiones compartida para la elección y ejecución del método más indicado. Aunque no es posible garantizar que el/la paciente puedan conseguir la gestación cuando lo deseen, la Preservación de Fertilidad es el método más eficaz disponible en la actualidad para pacientes con indicación médica para Preservación de Fertilidad
- Los procedimientos para preservar la fertilidad deberán estar soportados por los consentimientos informados específicos. Es importante documentar fehacientemente la elección por el paciente sobre el destino final de sus gametos, embriones y tejidos, en caso de no utilizarlos, tanto por fallecimiento como por desestimación del proyecto reproductivo.

- Los Centros que realicen preservación de Fertilidad deberían estar acreditados para este fin, contando con instalaciones, personal y procesos estandarizados y programas de calidad. Deben disponer de programas de vitrificación con resultados contrastados. Todos los procesos deberán reunir los requisitos específicos según estipula la legislación vigente y el marco normativo actual.
- Se precisan protocolos de seguridad para el mantenimiento de las muestras congeladas. En el consentimiento se debe especificar la autorización para traslado de las muestras a otro Centro acreditado en caso de cierre del centro.
- Los centros que dispongan de programas de Preservación de Fertilidad deben participar en Registros Autonómicos y Nacionales de actividad y resultados.
- El establecimiento de Programas de Preservación de fertilidad por indicación médica son un buen argumento para establecer programas mixtos de carácter público-privado que ayuden a la unificación de criterios de actuación y seguimiento, faciliten la accesibilidad inmediata a todos los pacientes que lo precisen y aumenten los niveles de seguridad en el mantenimiento de las muestras.
- La criopreservación de semen en el varón y la vitrificación de ovocitos en la mujer son técnicas contrastadas en la práctica clínica con excelentes resultados, y constituyen los procedimientos de elección

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Autor: Juan Mozas Moreno
Revisora: Lydia Feito Grande

1. Introducción

Se define la esterilidad como la incapacidad para reproducirse en una pareja sexualmente activa, que no toma medidas anticonceptivas durante un periodo de al menos un año. Las tasas de esterilidad son variables y en distintos estudios epidemiológicos oscilan entre 14-16%. Se admite que en países industrializados se verían afectadas por esterilidad unas 1200 parejas nuevas por millón de habitantes/año. En España supondría más de 44.000 nuevas parejas cada año.

La indicación de los tratamientos de reproducción humana asistida (TRHA) sería dar apoyo médico a las personas que las precisen, para conseguir su anhelo de realizar la función vital de la reproducción, sin ser posible su logro de forma espontánea. Una importante proporción de parejas heterosexuales precisarán de TRHA y asimismo se ha entendido su indicación también en las mujeres solas y parejas de mujeres que lo deseen, donde la asistencia reproductiva a estos modelos familiares no concurre por definición el diagnóstico previo de esterilidad.

Las contraindicaciones para los TRHA, porque pueden producir daño, se pueden derivar de motivos médicos, incluso con formulación legal, pero hay que tener presente que a veces los TRHA pueden estar no indicados porque no se cumplen criterios de indicación, pero tampoco la acción terapéutica es dañina, y por tanto queda en el espacio prudencial, en función de las circunstancias.

Dada la trascendencia de la función reproductiva para las personas y la sociedad, ésta debería apoyar su cumplimiento en todo lo posible, propiciando el tratamiento adecuado y prestando la máxima ayuda a las personas que la demanden.

En los últimos tiempos ha tenido lugar un incremento de la demanda de TRHA, que no sólo ha crecido cuantitativamente, sino que se ha modificado cualitativamente, con aparición de nuevas indicaciones como: el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), la selección embrionaria con intención terapéutica de terceros, el desarrollo de programas de ovodonación o la criopreservación de gametos. La desproporción entre la demanda asistencial y la capacidad para asumirla de las unidades de reproducción humana dependientes de los centros públicos ha dado lugar a las listas de espera y la regularización de la prestación de estos servicios basados en criterios de racionalización.

Los poderes públicos, en representación de la sociedad que los elige, tienen que definir en el marco general de su contrato social, los derechos y libertades fundamentales. Entre los primeros, ocupa un lugar destacado el derecho a la protección de la salud, regido por el equilibrio entre las necesidades asistenciales y la insoslayable limitación de recursos. En términos prácticos, la desproporción entre los dos elementos, obliga a definir qué personas tienen derecho a la asistencia y los contenidos de ésta, con arreglo a criterios de equidad, proporcionalidad, accesibilidad, sostenibilidad y calidad científico-técnica, entre otros.

La valoración crítica de la relación entre costes y rendimientos en la acción sanitaria es necesaria. La adecuación de los recursos limitados a las necesidades de actuación sanitaria debe aunar equidad y eficiencia, y constituye un ejercicio de la máxima relevancia ética.

La limitación de los recursos sanitarios aplicables a la asistencia pública para los TRHA, obliga a ordenar mediante criterios distributivos la preferencia en el acceso a los medios asistenciales, que no sería legítima si los medios no fueran finitos. Estos criterios reguladores sólo pueden tener como base las diferencias en el pronóstico de resolución del problema, en atención a la necesaria búsqueda de la eficiencia, y en cuanto al grado de necesidad, para respetar el carácter equitativo del acceso a estos medios asistenciales. El respecto al principio ético de beneficencia debe armonizarse con el de justicia, con el objeto de lograr el beneficio de la mayoría y, por tanto, si es necesario articular beneficencia y justicia, es legítimo establecer algunos límites a las prestaciones que puede ofrecer el sistema público.

Para el caso del sistema privado, cuando no exista esa limitación de recursos, tampoco debería atenderse cualquier petición, estableciéndose ciertos límites que deben justificarse por una razón diferente de la justicia. En este caso, los elementos de prudencia harían referencia entre otros a la eficacia de la técnica (realizando los TRHA solamente cuando haya posibilidades razonables de éxito), a la promoción de una paternidad responsable y, por tanto, atendiendo a la protección de la futura descendencia, etc.

2. Objetivo

El objetivo será conseguir la gestación de forma rápida, eficaz y eficiente, aplicando la técnica más simple posible, ante el problema de reproducción, cuando esté indicada la realización de un TRHA, o informar de los motivos de la contraindicación o la no indicación para la misma y posibles alternativas como: uso de otra técnica, adopción...

3. Resumen del proceso en base a evidencias científicas

3.1. Criterios generales para la indicación y aplicación de los TRHA

La indicación para la aplicación de los TRHA se debe efectuar con arreglo a los criterios médicos y legales (Ley 14/2006 de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida):

Condiciones personales de la aplicación de las técnicas (artículo 3).

1. Las técnicas de reproducción asistida se realizarán solamente cuando haya posibilidades razonables de éxito, no supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o la posible descendencia y previa aceptación libre y consciente de su aplicación por parte de la mujer, que deberá haber sido anterior y debidamente informada de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación.

Usuarios de las técnicas (artículo 6).

1. Toda mujer mayor de 18 años y con plena capacidad de obrar podrá ser receptora o usuaria de las técnicas reguladas en esta LeyTRHA, siempre que haya prestado su consentimiento escrito a su utilización de manera libre, consciente y expresa.

La mujer podrá ser usuaria o receptora de las técnicas reguladas en esta Ley con independencia de su estado civil y orientación sexual.

2. Entre la información proporcionada a la mujer, de manera previa a la firma de su consentimiento, para la aplicación de estas técnicas se incluirá, en todo caso, la de los posibles riesgos, para ella misma durante el tratamiento y el embarazo, y para la descendencia, que se puedan derivar de la maternidad a una edad clínicamente inadecuada.

En la actualidad está ampliamente aceptada la necesidad de aplicar TRHA a parejas estériles o no con algún miembro o ambos afectados de enfermedades infecciosas transmisibles (VIH, hepatitis B o C) con el objeto de tratar la esterilidad si existe y/o de reducir al máximo la probabilidad de transmisión horizontal y vertical de la infección, asegurando el control eficaz del riesgo de contaminación cruzada derivado del proceso de tratamiento.

En este contexto, las actuaciones de los profesionales responsables de la asistencia reproductiva a estos pacientes debe incluir: la selección rigurosa de los pacientes susceptibles de tratamiento, la aplicación de medidas previas de reducción del riesgo en colaboración con otros especialistas, la selección del periodo más

adecuado para la aplicación de tratamiento y la realización de éste en un centro especializado con las medidas de seguridad clínicas y de laboratorio que resultan preceptivas, no excluyendo a las parejas, estériles o no, con enfermedades infecciosas transmisibles de los TRHA, así como incluir estos tratamientos entre las estrategias de prevención de la transmisión de las infecciones en determinados pacientes.

En el caso de personas afectas o portadoras de enfermedad genética se debe recurrir a solicitar consejo genético al especialista y, en caso de necesidad, remitir a un centro que realice DGP para aplicar estrategia de prevención en pacientes portadores de enfermedades genéticas transmisibles a la descendencia, al permitir identificar en muchas ocasiones los embriones que portan las anomalías genéticas de sus progenitores, lo que contribuye a evitar el nacimiento de niños afectados por las mismas.

3.2. Límites y contraindicaciones para la aplicación de los TRHA

Los resultados de las TRHA están muy ligados a factores clínicos determinantes clínicos como: edad de las pacientes, reserva folicular, índice de masa corporal, etc., por lo que estos parámetros suelen quedar recogidos en las guías de práctica clínica de los centros públicos como límites (por edad, reserva folicular, IMC...) para asegurar la sostenibilidad basada en características científico-técnicas.

Asumiendo que no existe gestación que en sí misma esté exenta de riesgo y que no todo producto de la concepción ha de ser necesariamente sano, en el caso de personas con procesos médicos que precisen de la ayuda de TRHA, sería necesario determinar si el embarazo es posible y detectar aquellas situaciones que desaconsejen o supongan una contraindicación o un estado de riesgo no asumible para la realización del tratamiento o para el desarrollo del posible embarazo o la descendencia.

Son múltiples las situaciones médicas que deben ser consideradas a la hora de desaconsejar o contraindicar un TRHA, por lo que con el propósito de establecer unos principios básicos, es oportuno conocer las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas.

Para un caso concreto, las pacientes con una patología médica o quirúrgica asociada deben aportar informe de su médico responsable, que recoja la no existencia de contraindicación para el tratamiento de estimulación, realización de TRHA o gestación. También el facultativo responsable debe pedir una interconsulta al respecto o sobre cualquier circunstancia que a su criterio sea necesario aclarar

para contraindicar un TRHA, si existe riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o la posible descendencia.

La limitación o contraindicación para realizar un TRHA debe ser explicada a las personas interesadas, ofreciéndoles cursos de acción alternativos. En caso de detectar un problema ético (conflicto de valores), se deben utilizar los medios más adecuados para resolverlos (método deliberativo, asesoramiento por un comité de ética asistencial...), contrastándolo con los principios de la bioética en juego (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia), con las consecuencias previsibles y teniendo en cuenta que todo principio tiene sus excepciones, que se justifican por las circunstancias del caso y las consecuencias previsibles.

Es importante determinar qué valores están en juego y cómo deben protegerse en el contexto concreto en que entren en conflicto, mediante un manejo prudente de los mismos. Así, es evidente que ciertos principios protegen valores muy básicos (como la salud), exigibles para todos, que pueden anteponerse a los intereses particulares.

4. Responsabilidades

El reparto de funciones para la realización de TRHA puede establecerse de la siguiente forma:

- Ginecólogo con formación y experiencia en reproducción humana asistida: sobre él recae la máxima responsabilidad en el tratamiento. Serán funciones suyas la realización de la información sobre el proceso, el estudio básico de esterilidad y la indicación y realización clínica de las técnicas.
- Biólogo especialista en reproducción humana: es responsable del trabajo de laboratorio.
- Enfermera: será responsabilidad suya la colaboración en la clínica con el médico y la comunicación personalizada para reforzar la información inicial y encauzar dudas de las personas que se realizan el proceso.
- Técnico de formación profesional enfermería: realiza labores de apoyo en consulta, en el laboratorio en la clínica, auxiliares de enfermería y de programación.
- Administrativo: soporte administrativo y de gestión.
- Psicólogo: puede ofrecer asesoramiento y apoyo psicológico durante el proceso por el estrés-ansiedad derivado del mismo.
- Genetista: en caso de ser necesario el consejo genético.

- Médicos de otras especialidades: requeridos para evaluar el caso, recomendar actuaciones según la patología y seguir a las pacientes que lo necesiten durante el proceso, en caso de gestación y posteriormente en caso de informe favorable a la realización del TRHA o valoración de la contraindicación.
- Comité de ética asistencial: puede asesorar a los implicados en la realización de TRHA en caso de existir un conflicto ético que precise de su deliberación.

5. Indicadores de calidad

Los indicadores de calidad asistencial que más fácilmente pueden medirse en la adecuación de las indicaciones y contraindicaciones de los TRHA y que permitirán evaluar si la actuación ha sido adecuada a la buena práctica, pueden determinarse a partir de la historia clínica y de los protocolos de funcionamiento del centro. Los siguientes serían algunos ejemplos de ello y se debe esperar una tasa de cumplimiento cercana al 100%.

- Realización del TRHA más sencillo e inocuo entre las posibles indicados/ nº parejas en TRHA.
- Informe del médico especialista correspondiente, favorable o contraindicando el TRHA/ nº de parejas que previamente al TRHA precisen informe del médico especialista para su realización.
- Consentimiento informado previo al TRHA/ nº parejas en TRHA que precisen consentimiento informado.
- Informe del asesoramiento del Comité de ética asistencial sobre el caso/ nº parejas en que previamente al TRHA se haya solicitado informe de asesoramiento del Comité de ética asistencial.
- Control periódico de evaluación de la calidad con encuestas de satisfacción de los usuarios.

6. Consentimientos informados

Para las TRHA deben realizarse:

- Declaración de veracidad y compromiso de actualización de datos de la pareja.
- Los de cada técnica que se realice (fertilización in vitro y transferencia de embriones, criotransferencia, recepción de ovocitos donados...).

7. Problemas derivados

Algunos ejemplos de los problemas más frecuentes para la indicación o contraindicación de TRHA pueden ser:

- Indicar TRHA cuando no haya posibilidades razonables de éxito o supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o la posible descendencia.
- Indicar técnicas más complejas, obviando otras más sencillas e inocuas adecuadas al caso.
- No valorar todas las causas que puedan contraindicar un TRHA (médicos, genéticos, legales...).
- No responder a los conflictos personales y éticos que se puedan presentar en el proceso, utilizando los medios más adecuados (método deliberativo, asesoramiento por un comité de ética asistencial...).

8. Referencias

Grupo de Interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud. Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. Sociedad Española de Fertilidad. 2008.

Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 18-23.

Guía de la Reproducción Humana Asistida en el S.A.S. D.G.A.S. Revisión 2013.

Shenfield F, Pennings G, Cohen J, Devroey P, Tarlatzis B, Sureau C; ESHRE ETHICS and LAW Task Force. Taskforce 8: ethics of medically assisted fertility treatment for HIV positive men and women. *Hum Reprod* 2004; 19:2454-6.

Fedocksak P, Dale P, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 11:2523-8.

Balen AH, Dresner M, Scott EM, Drife JO. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility?. *BMJ* 2006; 332:434-5.

Neill A M, Nelson-Piercy C. Hazards of assisted conception in women with severe medical disease. *Hum Fertil (Camb)* 2001; 4:239-45.

Crosignani PG, Rubin BL. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod* 2000; 15: 723-732.

9. Recomendaciones

- Responsabilizarse de mantener actualizada la información científica disponible sobre los TRHA y sus indicaciones, a fin de ofrecer a los pacientes las mejores opciones posibles.
- Ofrecer comunicación y diálogo sobre posibles vías de actuación, evitando juicios de valor sobre las preferencias o intereses de los pacientes.
- Realizar los TRHA solamente cuando haya posibilidades razonables de éxito, no supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o la posible descendencia y previa aceptación libre y consciente de su aplicación por parte de la mujer, que deberá haber sido anterior y debidamente informada de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación.
- Informar a los usuarios de la indicación o contraindicación para realizar un TRHA.
- Informar a los usuarios sobre el estrés-ansiedad derivado del proceso y ofrecer apoyo psicológico.
- Solicitar una declaración de veracidad sobre sus datos y cumplimiento de mantenerlos actualizados, así como los consentimientos informados que sean requeridos para la realización de TRHA.
- Solicitar los informes necesarios del especialista que aclaren la indicación o contraindicación de TRHA por motivos médicos o legales.
- Pedir asesoramiento a un comité de ética asistencial en caso de plantearse un conflicto ético que lo requiera y ofrecer posibilidades alternativas para buscar una solución ponderada, en caso de no poder realizarse el TRHA inicialmente solicitado.
- Promover en el ámbito científico los posibles cambios legales para dar salida a conflictos éticos que pudieran necesitarlos.

