

Criopreservación de gametos propios **(Preservación de la Fertilidad sin indicación médica)**

La aparición e incremento en los últimos tiempos de la demanda de Preservación de la Fertilidad por motivos personales, profesionales, sociales, etc, mueve a nuestro Grupo de Trabajo a abordar este tema. Se trata de mujeres u hombres, con o sin pareja, que desean posponer sus deseos reproductivos hasta un momento en que su situación haga más favorable el intento de tener descendencia.

Queremos señalar que ha habido debate para seleccionar la forma de hacer referencia a esta situación. Finalmente, no sin discusión previa, se acuerda de utilizar la referencia **Preservación de la fertilidad SIN indicación médica *versus* Preservación Social de la Fertilidad o por causa Social**, aunque deberemos valorar la opción **Criopreservación de gametos propios**, la de **Criopreservación de la Fertilidad SIN indicación médica**, o quizás ambas (una opción que sitúa muy bien al posible usuario).

La finalidad será poner al alcance de cualquier miembro de nuestra Sociedad (SEF) un Documento, entendemos que en absoluto vinculante, donde se recojan unas consideraciones y unas recomendaciones que han sido estudiadas, valoradas y consensuadas por nuestro Grupo. Posteriormente serán sometidas al criterio de otros profesionales, Grupos, Sociedades o Asociaciones, que entienden del tema, para la valoración de los aspectos especialmente controvertidos que puedan surgir en este tipo de solicitudes (ético-legales, etc.). El resultado final aportará a nuestra sociedad (SEF) unos Documentos Informativos y la propuesta de unos Consentimientos Informados que se adecuen a cada caso.

Por último, hacer notar que los datos informativos y la redacción de este documento se han elaborado desde la intención de llegar a profesionales que no necesariamente son expertos en Fertilidad, pero de los que SÍ nos interesan sus aportaciones en el terreno de su competencia. Pedimos excusas a nuestros compañeros de la SEF por la posible exposición de conceptos relativos con la fertilidad que para nosotros pueden resultar obvios.

Situación en la mujer

La primera premisa que debemos de tener en cuenta, es que la reserva ovárica es finita y tiene una caducidad. De no ser así, no tendría sentido el tratar de preservar los gametos. Los cambios socioculturales que ha aportado el desarrollo de nuestra sociedad, han provocado cambios en la esperanza de vida media y a su vez cambios en la edad de la gestación.

Según el Instituto Nacional de Estadística, en el año 1986, la franja donde se producía más frecuentemente el nacimiento del primer hijo, se establecía entre los 20 y 24 años. Veinte años más tarde, en el 2006, la edad del nacimiento del primer hijo se establece entre los 30 y 34 años. En el año 1986 solo un 2% de las parejas tenían los hijos entre los 34-39 años, mientras que en el año 2006 hay 10 veces mas mujeres que deciden tener los hijos en esta franja de edad.

Por otro lado, el declive de la fertilidad, constatado por múltiples estudios, se establece aproximadamente a partir de los 35 años. Sabemos que este dato puede variar en función de la dotación folicular en el momento del nacimiento, factores genéticos, ambientales y tóxicos a los que una mujer queda expuesta a lo largo de la vida. Parece lógico, que si disponemos de métodos suficientemente contrastados, puedan presentarse como una opción para la prevención de la disminución de la fertilidad consecuente con la edad. También parece lógico, que esto no se pueda formular de una manera absoluta y que exija una regulación o consenso.

Naturalmente, entendemos que las actuaciones de la SEF han de promover el interés individual, familiar y social por la salud reproductiva mediante la adecuada educación sanitaria de la población. Por lo tanto, desde esta Sociedad, se debe fomentar el conocimiento y las consecuencias del retraso en la concepción.

Al tratarse de procesos novedosos, se deberá aportar periódicamente datos sobre la eficacia y eficiencia de cada uno de los métodos propuestos.

Límites de edad en la mujer

La ley permite la donación de óvulos hasta la edad de 35 años (real Decreto 412/1996, Capítulo I, artículo 2, punto 1) basándose en datos sobre la disminución de la fertilidad que se produce a partir de ese momento. Por lo tanto, “Se aconseja realizar la preservación de la fertilidad cuando todavía existe una adecuada reserva ovocitaria, generalmente antes de los 35-38 años.”

La decisión de la preservación de la fertilidad a edades superiores será evaluada por el facultativo, siempre informando a la paciente que las tasas de embarazo están directamente relacionadas con la edad, valoración de la R.O. (reserva ovárica) en el momento de la consulta y las variaciones individuales que hay en cada caso.

Técnicas de preservación de la fertilidad sin indicación médica

- Congelación de ovocitos. Esta técnica requiere la estimulación ovárica farmacológica para inducir el desarrollo folicular múltiple y la maduración ovocitaria, tras la cual los gametos son extraídos mediante aspiración ovárica y criopreservados. Los principales riesgos asociados al procedimiento afectan a la paciente y a la integridad y calidad de los gametos. Los *riesgos potenciales para la paciente* incluyen los propios de la anestesia y la punción folicular.

Los *riesgos para los gametos*, que pueden limitar la eficacia de su uso reproductivo posterior, derivan del daño potencial que pueden experimentar durante el proceso de congelación y descongelación. Los prometedores resultados obtenidos con la vitrificación ovocitaria han abierto una nueva perspectiva sobre su uso. La vitrificación es el proceso de criopreservación usando altas concentraciones de crioprotector para solidificar la célula sin la formación de cristales de hielo en su interior. La tasa de supervivencia postdescongelación, así como las tasas de fecundación y posterior desarrollo embrionario, son similares a las de los oocitos frescos. Sin embargo, el número de gestaciones y recién nacidos es aún insuficiente para evaluar si el procedimiento se asocia a riesgos específicos. Algunos de éstos podrían derivar del efecto del estrés osmótico que el crioprotector utilizado genera en el ovocito, o de la exposición directa de éste a nitrógeno líquido, que en caso de no ser estéril podría constituir una fuente de contaminación viral.

La Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida regula ésta técnica. En su Capítulo III sobre Criopreservación y otras técnicas coadyuvantes de las de Reproducción Asistida, en el Artículo 11, al tratar de la criopreservación de embriones, se dice que la utilización de ovocitos crioconservados requerirá la previa autorización de la autoridad sanitaria correspondiente, sin embargo la CNRHA establece que la autorización práctica de la congelación de ovocitos con fines reproductivos sería posible autorizarla por una Consejería. Se especifica que para que ello sea posible, deberá acreditarse por el centro solicitante que se dan las condiciones para dicha práctica, tanto las de carácter estructural como las de formación y experiencia necesarias. Así mismo, la solicitud correspondiente deberá ir acompañada de los formularios de consentimiento informado en los que se de cuenta de las posibilidades de éxito reproductivo de la técnica en general y con el método de congelación que se pretenda utilizar, así como de la propia experiencia de la clínica correspondiente en la utilización de la técnica y el procedimiento de congelación previsto.

Como consecuencia de la exigencias introducidas por el RD 1301/2006 en materia de criopreservación y de las indicaciones dadas por la CNRHA, las autoridades sanitarias de algunas Comunidades Autónomas, emprendieron algunas iniciativas para actualizar las autorizaciones de los centros y regular la criopreservación de gametos, embriones y tejido gonadal de acuerdo a la nueva norma. En este sentido, El *Departament de Salut de Catalunya* se dirigió en el 2009 a todos los centros de TRA autorizados en su comunidad autónoma solicitando la documentación necesaria para obtener o adecuar la autorización administrativa al RD 1301/2006. En esta comunidad autónoma, si el centro esta autorizado para la crioconservación de ovocitos, la utilización de estos con fines reproductivos no requiere ninguna autorización específica a diferencia de lo que sucede para el tejido ovárico criopreservado que debe solicitarse autorización por considerarse experimental.

Congelación de embriones. El otro procedimiento de eficacia y seguridad demostrada es la criopreservación de embriones generados a partir de ovocitos de la paciente. La limitación fundamental de esta alternativa es la necesidad de gametos masculinos.

Considerando la posibilidad de preservar gametos, generar embriones con este fin no parece razonable, por lo que este método no debería ser utilizado en la preservación de la fertilidad sin indicación médica.

- Congelación de tejido ovárico para autotrasplante

El injerto de tejido ovárico lo debemos considerar como otra de las opciones que se están investigando para preservar la fertilidad de las mujeres. Es cierto que ya se han obtenido los primeros resultados pero, aún así, todavía estamos lejos de poder presentar las auténticas posibilidades de esta técnica. El autotrasplante heterotópico requeriría sistemáticamente la utilización de técnicas de fecundación *in vitro* para obtener una gestación, mientras que el modelo ortotópico es teóricamente compatible con la reproducción natural. Ambos modelos, propugnados y aplicados por un reducido número de investigadores, podrían derivar, en un futuro más o menos próximo, en procedimientos consolidados y clínicamente aplicables.

Los *riesgos para la paciente* más relevantes son los causados por los riesgos asociados a los procedimientos quirúrgicos de extracción y reimplantación del tejido ovárico.

El *riesgo de deterioro ovocitario* está en relación con la isquemia que sufre del tejido trasplantado en tanto no se produce la revascularización de los implantes ováricos. Se ha demostrado que la mayor parte de los folículos primordiales pierden su viabilidad como consecuencia de la isquemia y no del criotrauma tisular.

Los *beneficios* de los resultados gestacionales obtenidos en la actualidad pueden considerarse anecdóticos, y hasta cuestionables para algunos autores. El rendimiento actual de esta técnica no se ha establecido, aunque podría beneficiarse de avances futuros. A pesar de ello, este método no debe ser utilizado en la preservación de la fertilidad sin indicación médica.

- Maduración ovocitaria *in vitro*

Las técnicas de maduración *in vitro* de ovocitos inmaduros se han aplicado a partir de ovocitos extraídos con o sin estimulación ovárica previa, o procedentes de muestras de tejido ovárico, y rodeados o no de sus unidades foliculares. Las modalidades técnicas que parecen más accesibles son las basadas en maduración final *in vitro* de ovocitos en profase I, sobre la que se dispone de experiencia derivadas de programas de FIV en población general estéril. La maduración terminal de ovocitos más inmaduros (primordiales y primarios), que constituyen la parte principal de la reserva folicular presente en el tejido ovárico, no resulta aún factible.

El *riesgo* más temido de este procedimiento se asocia al posible incremento de alteraciones cromosómicas, genéticas y epigenéticas que podría generar el proceso de maduración, cuya importancia aún no se ha establecido.

Situación en el hombre

La congelación de semen es una opción disponible desde hace décadas para preservar la fertilidad masculina, y su eficacia y seguridad están respaldadas por abundante literatura científica. Aunque la congelación puede inducir cambios en el espermatozoide, que modifiquen su capacidad fecundante, pero sin causar alteraciones significativas en la información genética que aportan para la constitución del genoma embrionario.

Las indicaciones médicas para la criopreservación de espermatozoides incluyen a) enfermedades cuya evolución natural puede ocasionar esterilidad, b) procesos que requieren tratamientos potencialmente genotóxicos, c) procedimientos quirúrgicos que pueden alterar la eyaculación o el tránsito de los espermatozoides. Sin embargo, ya desde el principio de su aplicación, se admitieron abiertamente otras razones no estrictamente médicas, como la reserva de semen en hombres que optaban por métodos de contracepción permanente (vasectomía), o motivos de conveniencia logística (ausencia del cónyuge masculino, posibilidad de anorgasmia) durante los procesos de reproducción asistida. Ciertas ocupaciones asociadas a riesgo reproductivo o vital pueden justificar también la criopreservación de semen.

La evidencia demuestra que la mayor parte de los hombres que conservan sus espermatozoides no llegan nunca a utilizarlo. Este hecho debe ser tenido en cuenta para informar a los usuarios de las condiciones de almacenamiento de sus muestras, y para que los bancos de semen tengan prevista la actitud a tomar ante las distintas eventualidades que se puedan presentar, limitando así, una posible e innecesaria acumulación de muestras.

La evaluación y los requerimientos seminológicos y analíticos exigibles a los hombres que desean criopreservar semen preventivamente no son los mismos que para la donación terapéutica de semen (donantes de semen). Por este motivo, salvo que reúna los requisitos exigidos clínica y legalmente, no será posible destinar espermatozoides criopreservados para uso propio a otras finalidades reproductivas, a pesar de la aprobación del donante.

Límites de edad en el hombre

Los riesgos paternos en la transmisión de alteraciones a la descendencia son evidentes y se relacionan con diversos factores, especialmente la edad, pero también variables socioeconómicas, medioambientales y estilo de vida. Sin embargo, existen evidencias suficientes para considerar que la edad del hombre influye negativamente, aunque de forma mucho más progresiva y leve que en la mujer, sobre su capacidad reproductiva, y sobre la salud de la descendencia:

- Se ha comunicado una mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas estructurales en hijos de padres añosos (trisomía 21), aunque los datos sobre el efecto de la edad en la frecuencia de aneuploidías espermáticas no son concluyentes.
- La edad se correlaciona positivamente con la fragmentación de DNA, tanto en donantes de semen como en pacientes subfértiles. Este fenómeno podría explicar el efecto de la edad paterna avanzada (>60 años) en la frecuencia de hijos con mutaciones que dan lugar a enfermedades autosómicas dominantes, como el síndrome de Apert o la acondroplasia.
- Los hijos de padres añosos tienen una longitud telomérica mayor en sus gametos. Se ha descrito que los espermatozoides con telómeros más largos son menos propensos a experimentar apoptosis, y por tanto más resistentes a los mecanismos de control selectivo natural.
- Se ha demostrado el efecto de la edad paterna en los patrones de metilación en animales, y se ha propuesto que podría tener un papel en el hombre para ciertas enfermedades.
- El tiempo de exposición hasta lograr el embarazo aumenta de forma progresiva a partir de los 40 años y se multiplica por 3 después de los 50, en estudios en los que la edad de la esposa era menor de 25 años.
- El riesgo de abortos y muerte fetal aumenta de forma constante con la edad del hombre en estudios bien diseñados en los que el factor femenino se hallaba bien controlado.
- El riesgo de ciertas malformaciones multifactoriales en los hijos es significativo cuando la edad del padre es mayor de 50 años. Cada vez hay más publicaciones

que relacionan la edad del varón con un mayor riesgo de trastornos de la conducta del recién nacido, tales como esquizofrenia, autismo, etc.

- Los padres menores de 20 años presenta mayor riesgo de que sus hijos sufran complicaciones prenatales, como parto pretérmino, bajo peso al nacer y muerte perinatal.

Este tipo de consideraciones justifica que diversas sociedades científicas y legislaciones limiten la edad máxima de los donantes de semen a los 40-50 años. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurren en la mujer, no se han establecido hasta la fecha restricciones formales de edad a los hombres que desean procrear, mediante técnicas de reproducción asistida.

Comentario Final.

Generalmente, los desarrollos científicos, biotecnológicos, van por delante de la capacidad que tienen las comunidades para legislar sobre ellos de una forma ágil.

Somos concientes que nuestras recomendaciones son una guía para los profesionales que no estará exenta de situaciones polémicas. El propio término “*preservación*” sugiere una certeza que va más allá de lo que realmente podemos ofrecer. Por otro lado, la técnica presenta opciones a situaciones especiales, tales como la transexualidad, homosexualidad, pacientes extranjeros que deseen utilizar sus gametos posteriormente en sus países con marcos legales distintos al nuestro, etc.

En cualquier caso, el objetivo de este documento, es tener un primera base de aproximación a esta nueva situación que se nos plantea en el desarrollo de nuestra actividad profesional, sin entrar en posicionamientos que van más allá de la competencia de este Grupo de Trabajo.

GRUPO DE TRABAJO PARA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD