N.º 6

EL PRECIO DEL «MILAGRO» DE LOS NACIMIENTOS POR LAS TÉCNICAS DE FECUNDACIÓN ASISTIDA

Contenido

1. Hacia dónde se encamina la transmisión artificial de la vida
2. Breve historia de la aplicación de las Técnicas de Reproducción Humana Asistida
   Estado actual de la aplicación de las TRA
3. Una seria objeción de ciencia a la aplicación de las TRA: una sistemática y voluntaria ignorancia de la Biología de la reproducción
   Ovogénesis
   Espermatogénesis
   Descenso de la fertilidad
   Crioconservación de óvulos
4. Problemas de las técnicas no resueltos satisfactoriamente
   Medio de cultivo del embrión
   Congelación-descongelación de embriones
   Crioconservación de óvulos
5. Salud de las mujeres que se someten a las TRA
   Embarazos múltiples
   Factores psicológicos de los embarazos
   Estimulación ovárica
6. Problemática en las relaciones familiares
   La donación de gametos y el derecho del hijo a conocer la identidad de sus progenitores
   Maternidad por sustitución
   Maternidad compartida por dos mujeres
7. Cuestiones legales en materia de las TRA
8. Relaciones familiares ancladas en el engendrar

Las Técnicas de Reproducción Asistida (Estimulación ovárica, Inseminación, Fecundación *in vitro* tradicional, FIV, o por inyección de un espermio al citoplasma del óvulo, ICSI) han pasado, en algo más de 30 años, de la «solución provisional a la esterilidad» por obstrucción de las trompas, a un sometimiento de la procreación al poder técnico y económico, con programas de aplicación en los que las relaciones familiares quedan olvidadas y destruidas.

Se han sacado del ámbito de la pareja estable estéril, con un lógico y profundo sufrimiento, y se ha abierto a mujeres solas, a mujeres de edad avanzada, a parejas del mismo sexo, etc. La pretensión de esta biotecnología no es meramente subsanar los problemas de fertilidad existentes. Se trata de eliminar el límite natural de la fertilidad femenina, conseguir liberar a la mujer de la gestación, generar niños *de diseño* a través de la aplicación del diagnóstico genético previo a la implantación, etc. No deja de ser sorprendente que los programadores de elección de cuál o cuáles de los embriones pueden o no nacer de acuerdo con sus características, se quejen de que no avanzan en la tarea de pergeñar estos futuribles diseños porque no saben qué modelo de hijo van a desear los progenitores del futuro.

El hijo deseado se ha convertido en *propiedad*, en la dinámica de lo que puede ser encargado, seleccionado y por ello también rechazado, debido a la fuerte percepción social creada de que existe un derecho de todos, en pareja o en solitario, al *hijo perfecto*.

Se trata de una experimentación humana que se mide en términos de eficacia de embarazo, que va cambiando los protocolos al ritmo de los daños que van produciendo, y con estudios previos en animales muy insuficientes. Los principales problemas técnicos -el tratamiento para la estimulación ovárica, la manipulación de gametos y el cultivo de los embriones, su conservación en frío, el número de embriones a transferir, y su correcta implantación en el útero-, siguen sin encontrar la solución definitiva. Frente a la fecundación e inicio de su desarrollo en su medio natural, la reproducción artificial resta al embrión del medio ambiente que precisa.

Mientras tanto no desciende la mortalidad embrionaria y neonatal, y crecen alarmantemente los defectos de salud de los que llegan a nacer, a corto y largo plazo. Parte de los defectos generados por las técnicas, que fuerzan a fecundarse espermatozoides y óvulos que pueden ser defectuosos, se heredan. Además,

se heredan defectos adquiridos por la imprescindible manipulación de los óvulos, el cultivo *in vitro*, o la congelación-descongelación. De forma que el uso masivo de esta tecnología ha creado un grave problema intergeneracional.

La cifra de embarazos por ciclo de estimulación ovárica sigue siendo alrededor de un 25-30%. El rendimiento es muy dependiente de la edad de la mujer. El factor retraso de la edad del primer hijo y los disruptores hormonales del ambiente, que afectan a los espermatozoides, ha hecho crecer rápidamente la infertilidad a causa del estado de los gametos. Las técnicas son incapaces de curar la infertilidad y al solo saltarse con ellas la selección natural, van haciendo crecer una grave problemática sin que se vean soluciones.

Aumentan los países que la usan, el número de Centros que las llevan a cabo, y el número de ciclos y pacientes que acuden. Se han mejorado algunos aspectos secundarios de los protocolos. Sin embargo, el porcentaje de niños nacidos sanos y sin problemas a medio y largo plazo, no ha aumentado proporcionalmente.

Estas técnicas presentan, a su vez, riesgos para la salud de la mujer, especialmente por el tratamiento de estimulación ovárica. El impacto emocional para los progenitores suele ser más intenso que en la procreación natural. Se han analizado los estados depresivos y de ansiedad de mujeres que se sometieron a ellas. No se ignora que un número considerable de matrimonios han logrado así la felicidad de un hijo de ambos. Aun así, con gran frecuencia la sombra de los hijos perdidos, o desechados en el proceso, les sigue, y no pocas veces están presentes problemas de salud de la madre y de los hijos.

Se conocen los efectos negativos en la salud y la inestabilidad emocional de la pareja cuando intervienen los gametos de un donante, o cuando una mujer sola elige para su hijo el modelo de familia monoparental a que estas técnicas dan acceso. Nadie ignora los graves problemas psicológicos para los huérfanos biológicos. Hay una opinión creciente de que los nacidos por reproducción asistida deben ser informados de que su concepción se llevó a cabo mediante donación de gametos. La negación del conocimiento de uno de los padres genéticos puede tener consecuencias psicológicas para los hijos, que pueden sentirse privados de la información que necesitan para desarrollar un amplio sentido de su identidad, dada la importancia de la genética.

Sin embargo, muy pocos padres hablan a sus hijos acerca de su concepción por donante. Las razones son el deseo de proteger a los niños de la angustia de no poder obtener ninguna información sobre su padre biológico y, por otro lado, por querer protegerse del rechazo potencial del niño, o del estigma social asociado con la infertilidad masculina. No obstante, el secreto parece ser perjudicial para ellos, tanto física como psicosocialmente, y tener un impacto negativo en la dinámica interna de la familia.

Según los estudios realizados, también las madres solas están preocupadas por el anonimato de los donantes de la concepción, ya que pensaban que sus hijos necesitarían conocerlo para su desarrollo psicosocial, en particular durante la ado-

lescencia. Tienen miedo a que aparecieran trastornos genéticos y no tener seguridad de acceso a la información genética cuando sea necesario y también porque temen la posibilidad de matrimonio entre hermanos.

A diferencia de la mujer soltera inseminada, que asume la responsabilidad de criar a los niños por sí misma, las lesbianas desean compartir la experiencia de la maternidad, en vez de que su pareja sea un mero espectador, por lo que se ha iniciado la *maternidad compartida* en que una aporta el óvulo que será fecundado por esperma de un varón y la otra aporta su seno para gestar al hijo en cuyo inicio ambas han participado. Obviamente esto sólo es posible desde el punto de vista legal en los países que, como en España desde el 2005, los derechos de las parejas homosexuales, incluidos los reproductivos, se igualaron con los de parejas heterosexuales (Ley 13/2005).

La posibilidad de recurrir a la *maternidad por subrogación* surgió en el marco de la reproducción asistida para mujeres que padecían una patología uterina. Prestar el útero se vio inicialmente como un regalo altruista. Más tarde se comenzó a admitir y justificar que debería llevar asociada una prestación económica.

En una tercera etapa, este *servicio gestacional* ha pasado a ser una nueva forma de esclavitud femenina. Durante el embarazo se crea una comunidad de vida tan profunda, e íntima, que se genera un vínculo de apego afectivo y emocional de gran fuerza que la lleva a sentirse la madre. La madre uterina está condenada a vivir esos meses de su vida desde una perspectiva meramente funcional, con indiferencia y con la meta de abandonarle, y no como un acontecimiento que le concierne de pleno. De hecho, más de un 10% de las madres uterinas necesitan terapia para superar la obligación adquirida de entregarlo cuando nazca. Y nadie puede prever las consecuencias de un proceso como este en la psique del hijo, que conocerá en su día que fue objeto de un contrato.

Aportamos aquí los datos de la literatura científica actual acerca del estado de las técnicas y sus tendencias. Parece imprescindible re-examinarlas y aportar la información completa y rigurosa, no sólo a quienes acuden para su utilización, sino a la sociedad.

El conocimiento riguroso de lo que ocurre puede potenciar la política de la medicina de la transmisión de la vida. Puede hacer posible potenciar la investigación sobre la curación de la esterilidad, pasando por un diagnóstico preciso de sus causas. Puede hacer más para impedir que tanto el deterioro del medio ambiente, como las políticas laborales que son una de las causas del retraso de la maternidad, sigan incrementando la infertilidad masculina y femenina.

EL PRECIO DEL «MILAGRO» DE LOS NACIMIENTOS POR LAS TÉCNICAS DE FECUNDACIÓN ASISTIDA

THE PRICE OF THE «MIRACLE» OF BIRTH BY ASSISTED FERTILIZATION TECHNIQUES

Natalia López Moratalla
Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular. Presidenta de AEBI.
natalialm@unav.es

Resumen

Las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) son paradigmáticas de una experimentación humana que no cumple con los requisitos científicos ni éticos, y que ha creado un grave problema intergeneracional. Se aceptaron, a pesar de ser muy invasivas y costosas, como un *atajo* en la lucha por la esterilidad debida a causas físicas, como es la obstrucción de las trompas de Falopio, con una investigación exclusivamente retrospectiva, y con estudios previos en animales muy insuficientes. Presentan riesgos asociados a la transferencia múltiple de embriones; riesgos para la salud de la paciente por el tratamiento, y riesgos para la descendencia. Riesgos asociados a las futuras relaciones paterno/filiares y fraternales. Los principales problemas técnicos –el tratamiento para la estimulación ovárica, la manipulación de gametos y el cultivo de los embriones, su conservación en frío, el número de embriones a transferir, y su correcta implantación en el útero–, siguen sin encontrar la solución definitiva, y no desciende la mortalidad embrionaria y neonatal. Para algunos de estos problemas se ha tomado como solución la donación de óvulos y espermios, o el encargo de la gestación a otra mujer. De esta forma las TRA se han sacado del ámbito de la pareja estable estéril y se ha abierto a mujeres solas, a mujeres de edad avanzada, a parejas del mismo sexo, etc. Aportamos aquí los datos actuales acerca del estado de las TRA, y lo programado para el futuro. Los datos muestran la exigencia de re-examinarlas, para lo que es imprescindible dar a conocer los resultados, no sólo a quienes acuden para su utilización, sino a la sociedad.

Palabras clave: técnicas de reproducción asistida, estimulación ovárica, congelación de óvulos y embriones, maternidad subrogada, daños psicológicos.

Abstract

Assisted Reproduction Techniques (ART) is indeed a paradigm of human experimentation. It does not meet the scientific requirements. Nor ethical requirements. And it has created a serious intergenerational problem. They were accepted, despite being very invasive and costly, as a shortcut in the struggle fight infertility due to physical causes, such as obstruction of the fallopian tubes, exclusively based on retrospective research, and previous animal studies grossly inadequate. The risks are associated with multiple embryo transfer, risks to the health of the patient who demands treatment, and risks to offspring. And risks associated with future parental relationships, familiar and fraternal. The main technical problems, treatment for ovarian stimulation, gamete handling, culturing of embryos, their cold storage, the number of embryos transferred, and adequate implantation in the uterus, have not found an appropriate final solution , and do not help to lower embryonic and neonatal mortality. As an attempt to solve some of these problems a resource has been approached: egg and sperm donation, or transfer the embryo or embryos to another woman so that she becomes pregnant. This way, ART has been removed from the field of sterile and stable partners and is now open to single women, older women, same-sex couples, etc. We report here the present knowledge about the state of ART, and what the future program is preparing. The available data show the need for a serious re-examination; it is essential to publicize the results, and not only to those intending to use it, but to society.

Key words: assisted reproductive technologies, ovarian stimulation, egg and embryo freezing, surrogacy, psychological damage.

1. Hacia dónde se encamina la transmisión artificial de la vida

En algo más de 30 años, de una solución provisional a la esterilidad se ha pasado a un problema de salud pública, que afecta a las próximas generaciones. Más aún, la indicación para aplicar esta tecnología fue, al inicio, que hubiera un simple obstáculo físico al encuentro de gametos sin anomalías: la obstrucción de las trompas de Falopio.

En julio de 2008, treinta aniversario del nacimiento de Louise Brown, la primera niña nacida por fecundación *in vitro* (FIV), la revista *Nature* dedica un número especial a las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). En uno de los artículos Helen Pearson[1] entrevista a diversos pioneros del desarrollo de esta tecnología (Alan Trounson, Miodrag Stojkovic, Scott

1 Pearson, H. «Making babies: the next 30 years». *Nature* 454, 2008, 260-262.

Gelfand, etc.) acerca del impacto esperable en los próximos treinta años.

Las respuestas asumen, sin ambages de ningún tipo, que la pretensión de esta biotecnología no es meramente subsanar los problemas de fertilidad planteados. Se trata de eliminar el límite natural de la fertilidad femenina, conseguir liberar a la mujer de la gestación, generar niños de diseño a través de la aplicación del diagnóstico genético previo a la implantación (DGP), etc. Incluso hay una queja acerca de que los programadores no avanzan en la tarea de pergeñar estos futuribles diseños[2] porque no saben qué modelo de hijo van a desear los progenitores del futuro. Por el momento, y posiblemente en un largo futuro, sólo se pueden eliminar aquellos embriones que pudieran presentar un tipo de error genético o predisposición, que se conozca que la familia de uno o ambos progenitores puedan transmitir, y seleccionar aquellos que interesen sus características en pro de terceros.

En los más de treinta años transcurridos se ha creado una fuerte percepción social de que existe un derecho natural de todos, en pareja o en solitario, al *hijo perfecto*, que a su vez hace crecer la percepción de un supuesto e imperioso deber de los profesionales de la salud de hacer posible estos deseos, mediante cualquier tipo de intervención, y sean cuales sean las consecuencias para la salud y para las relaciones familiares y sociales.

Algunos de los entrevistados muestran dudas sobre la seguridad de los procedimientos por el hecho de que cada vez es más claro el efecto negativo sobre la salud de los niños generados por la aplicación de las técnicas. Sin embargo, hasta muy recientemente han obviado tan grave asunto con la falacia de que no está clara la causa en cuanto que no se conoce –se decía– qué proporción del daño se debe a la situación de los gametos de los progenitores con problemas de fecundidad, y qué proporción de los riesgos se debe a las técnicas en sí mismas.

La investigación sobre la biomedicina de la infertilidad, diagnosticando e interviniendo en sus causas, ha avanzado muy poco en comparación con otras especialidades médicas, precisamente por haber abierto esta vía peculiar de paliar la esterilidad sin curarla, que conlleva necesariamente una manipulación de los gametos y de los embriones, y el tratamiento hormonal de la mujer.

Se trata de una experimentación humana que no busca posibles beneficios para el embrión mismo, sino la eficacia en términos de embarazo logrado. El sujeto humano sobre el que actúan las TRA es justamente el embrión, que se genera desde gametos humanos, para dar respuesta técnica al deseo de un hijo de una pareja, o de una persona sola. Esto es, se consideran «pacientes» a las personas que desean un hijo sin engendrarlo, mientras se elude toda responsabilidad sobre las pérdidas de embriones, los embriones sobrantes, o la salud, a corto o a largo plazo, de los que llegan a nacer. Llama la atención al respecto, que en los protocolos y en las leyes «los pacientes» son la/los progenitores, y sólo cuando se

2 Editorial del 17 Julio de 2008. «Life after SuperBabe». *Nature* 454, 253.

trata de comparar entre sí el estado de embriones frescos con el de embriones congelados ambos embriones adquieren entonces el carácter de paciente.

El deslumbramiento por la biotecnología, la confianza ciega en el progreso científico-técnico, y, sobre todo, el afán de autonomía sobre la propia corporalidad hizo que se pasara por alto que la transmisión de la vida, la relación paternidad-filiación, es de las cuestiones *serias* de la vida. Aquellas cuestiones en las que lo biológico y lo personal intrínsecamente fundido en cada persona, es imposible de desunir sin violentar la naturaleza. La pretensión de optar por procesos que requieren saltar las barreras naturales, afianzadas en el proceso de la evolución, se enfrenta con la realidad de la perfecta regulación armónica de los procesos naturales, que les hace muy difícilmente manipulables.

Por fuerte que resulte, en la lógica de una «producción» importa sobre todo poder tener suficiente número de embriones para seleccionar entre ellos los mejores, dadas las dificultades normales esperables de acuerdo con la calidad de los gametos de los que se parte.

El movimiento económico de esta tecnología es muy alto[3] Se discute, además, la conveniencia, o no, en la era de la globalización, de emplear intervenciones de bajo coste económico para tratar la infertilidad en países de pocos recursos económicos y en los que al mismo tiempo se aplican los programas de control de la natalidad[4].

Se acepta, en primer lugar en España, la petición por parejas del mismo sexo[5], como una nueva indicación de las TRA. Por otra parte, se duda si son aptas para participar en el proceso de TRA las mujeres con obesidad[6], que afecta a los resultados de la FIV, aunque no a la calidad del embrión[7]. Mientras tanto, se ofrece a las mujeres entrar en un programa, de más que dudosos resultados, a fin de poder elegir cuándo les parece oportuno ser madres guardando sus óvulos en un almacén de congelación.

La «eterna juventud» reproductiva de la mujer no es más que ciencia ficción. ¿No importan los huérfanos prematuros o las madres ancianas? ¿Dónde está el interés del niño que nace en un entorno familiar confuso, expuesto deliberadamente a riesgos psicológicos? ¿Dónde está el interés

3 Griffiths, A., Dyer, S.M., Lord, S.J., Pardy, C., Fraser, I.S., Eckermann, S. «A cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts». *Human Reproduction* 25, 2010, 924–931.

4 Pennings, G., de Wert, G., Shenfield, F., Cohen, J., Tarlatzis, B., Devroey, P. ESHRE Task Force on Ethics and Law including. «Providing infertility treatment in resource-poor countries.» *Human Reproduction* 1, 2009, 1–4.

5 Dondorp, W.J., De Wert, G.M., Janssen, P.M.W. «Shared lesbian motherhood: a challenge of established concepts and frameworks». *Human Reproduction* 25, 2010, 812–814. Marina, S., Marina, D., Marina, F., Fosas, N., Galiana, N., Jové, I. «Sharing motherhood: biological lesbian co-mothers. New IVF indication» *Human Reproduction* 25 (4), 2010, 938–941.

6 Pandey, S., Maheshwari, A., Bhattacharya, S. «Should access to fertility treatment be determined by female body mass index?» *Human Reproduction* 25, 2010, 815–820.

7 Bellver, J., Ayllon, Y., Ferrando, M., Melo, M., Goyri, E., Pellicer, A., Remoh, J., Meseguer, M. «Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality». *Fertility and Sterility* 93, 2010, 447–454.

del niño que nace en condiciones frágiles o que debe soportar secuelas previsibles cuyos riesgos no se evalúan suficientemente?

2. Breve historia de la aplicación de las Técnicas de Reproducción Humana Asistida

En el Anexo 1, se recogen los principales artículos que muestran los hitos y pasos de la investigación, siempre retrospectiva, de la aplicación al hombre de las TRA.

Actualmente se incluyen en el conjunto de las TRA algunas variedades:

1) La fecundación *in vitro* con transferencia de embriones (FIV o FIVET), su variante también *in vitro* consistente en la inyección de un único espermio (ICSI), o de gametos masculinos en diverso estado de maduración, directamente al citoplasma del óvulo. Es útil cuando se cuenta con muestras de semen con pocos espermatozoides, o con espermatozoides inmóviles o con poca capacidad de fecundar si se utilizara la técnica convencional de FIV. Más tarde, se ha generalizado rutinariamente su uso llegando a constituir más del 50% aproximadamente de los procesos.

2) La inseminación artificial con semen de la pareja, o de donante.

3) La estimulación ovárica, que acompaña cualquiera de las variedades[8] de asistencia.

4) Una técnica muy poco usada es la transferencia de gametos al oviducto (GIGF) –basada en la colocación simultánea de óvulos y espermatozoides en la trompa de Falopio– cuyo uso es muy limitado ya que es un procedimiento más caro y técnicamente más complicado que las técnicas de fecundación *in vitro*, y los resultados obtenidos no son mejores. Y apenas se habla de la transferencia intratubárica del cigoto (ZIFT).

5) Otra variedad, en que se transfiere el citoplasma de un óvulo a otro, se ha probado en mujeres que han sufrido varios fracasos FIV debido a un defecto en la calidad de sus óvulos ocasionado porque sus mitocondrias no producen energía suficiente. Se pensó que la inyección de citoplasma de una donante sana rejuvenecería al óvulo[9]. Más de 30 niños han nacido con el uso de esta técnica. Pero el hecho de que las células de los niños contienen mitocondrias del donante y de la madre han levantado sospechas sobre su seguridad y resultó bastante preocupante el hecho de que dos de cada diecisiete fetos tenían un cariotipo anormal[10].

El protocolo de las técnicas de fecundación in vitro requiere la obtención de los óvulos mediante la aspiración del contenido de los folículos ováricos, después de realizar una estimulación hormonal de la mujer. Estimulación necesaria en cualquiera de las variantes de las TRA.

8 Guzick, D.S., Carson, S.A., Coutifaris, C., Overstreet, J.W., Factor-Litvak, P., Steinkampf, M.P., Hill, J.A., Mastroianni, L., Buster, J.E., Nakajima, S.T., Vogel, D.L., Canfield, R.E. «Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network». *New England Journal of Medicine* 340, 1999, 177-183.

9 Shoubridge, E.A. «Asexual healing». *Nature* 461, 2009, 354-355.

10 Barrit, J., Willadsen, S., Brenner, C., Cohen, J. «Cytoplasmic transfer in assisted reproduction» *Human Reproduction Update* 7, 2001, 428-435.

Por otra parte, los óvulos han de estar maduros y su capacidad para la fecundación exige una incubación *in vitro* en condiciones controladas, junto con los espermatozoides. Estos se preparan, también para la ICSI, en condiciones capaces de inducir la capacitación: una activación fisiológica necesaria para la fecundación.

La transferencia múltiple de embriones se justificó para facilitar la supervivencia de alguno de ellos que lograra anidar en el útero. Esta medida ha sido contestada por los clínicos dado que los posibles embarazos múltiples no sólo son un peligro para la madre sino que han resultado un déficit para los niños que nacen prematuros.

Las condiciones del medio de cultivo del embrión antes de su transferencia al útero han ido mejorando al experimentar con los resultados; se han ido buscando las características más parecidas a la situación natural, y recientemente se opta por un medio de cultivo que cambia progresivamente con el desarrollo del embrión in vitro.

Además, se ha visto necesario congelar los embriones durante un breve tiempo, a fin de acoplar el estado de su desarrollo al ciclo biológico de la madre que lo va a recibir y gestar, o para repetir la transferencia embrionaria ante un fallo de la implantación de los primeros embriones de un mismo ciclo, trasferidos al útero. Desde el año 1987 se vienen realizando diversos trabajos sobre la vitrificación (congelación rápida) en los procesos de fecundación in vitro. Mostraban la supervivencia del 61% y, basados en 92 transferencias de embrión, una tasa de embarazo resultaba cercana al 10%. Un artículo de 2002[11] pone de manifiesto que la vitrificación puede ser más favorable que la refrigeración lenta. Esta otra forma de congelación lenta se controla por ordenador por lo que se ha usado prioritariamente, de forma que la antigua vitrificación aparece como una técnica «reciente». Fue sorprendente que los productores de las sofisticadas máquinas congelantes patrocinaron numerosos talleres, reuniones, conferencias, y publicaciones, para promover sus productos, mientras la vitrificación no necesitaba de esas máquinas. Una vez más los intereses comerciales restan la necesaria racionalidad a la investigación, que no se plantea lo que es mejor sino lo que es más fácil.

La práctica clínica de las diferentes formas de FIV es muy agresiva a fin de suplir la ineficiencia natural de los gametos, y *fuerza* artificialmente su capacidad fecundante, con lo que los embriones presentan una tasa alta de deficiencias y muy baja viabilidad. Conlleva, pues, una perdida alta de embriones humanos. Adicionalmente conlleva la falta de ética de la investigación que supone ensayar a gran escala en humanos, sin la investigación previa suficiente en modelos animales. Las recomendaciones para utilizar uno u otro de los procedimientos, y las decisiones al respecto, se hacen sobre la base de los resultados estadísticos *a posteriori*.

Por ello, aunque han mejorado algunos aspectos secundarios de los protocolos, siguen sin poderse tomar en

11 Kuleshova, L.L., Lopata, A. «Vitrification can be more favorable than slow cooling». *Fertility and Sterility* 78, 2002, 449–454.

consideración, de forma rigurosa, todos aquellos procesos esenciales en la transmisión de la vida.

2.1. Estado actual de la aplicación de las TRA

El registro europeo de la «*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)», publica cada año el estado de las TRA en los centros pertenecientes a los diversos países de Europa que aportan los resultados. En Anexo 2 se da una relación de los Informes. En 2012 se alcanzan los 10 años de la introducción en estas prácticas del Diagnostico Genético Previo a la Implantación (DGP)[12], que han generado numerosos y graves problemas para la selección o eliminación de los embriones por sus características, y que se incluyen en el Anexo 2.

Las publicaciones realizadas en cada uno de los últimos años, al igual que las de los registros de otros países –USA, Canadá, Australia–, muestran un incremento considerable del número de ciclos de fecundación, no sólo debido a la incorporación progresiva de países al registro de los resultados de sus Centros de Reproducción, sino a la intensificación de los procesos en los Centros. Se observa además una mayor manipulación de los óvulos en el laboratorio y en algunos años se incluyen datos de inseminación del marido o de un donante. El éxito sigue siendo muy dependiente de la edad de la mujer y aumenta con el recurso a donantes. Sin embargo, el porcentaje de niños nacidos, y sanos a medio plazo, no ha aumentado proporcionalmente.

Existen indicaciones de restringir a un máximo de dos el número de embriones que se transfieren, debido a la evidencia del riesgo de prematuros y de mayor mortalidad de los hijos, cuyo incumplimiento, a veces, se «soluciona» con la *reducción embrionaria*, eliminando del útero de la mujer gestante, el exceso de fetos en desarrollo.

La cifra de embarazos por ciclo sigue siendo alrededor de un 25-30%. Aunque en general ha bajado el número de embriones que se transfieren simultáneamente, siguen transfiriéndose varios embriones y, sin embargo, la casi totalidad de nacimientos es de un solo bebé.

La situación de España viene siendo llamativa, en una serie de aspectos, respecto al resto de países europeos. Tomamos como ejemplo el registro del 2009 porque recoge aspectos que faltan en otros. Pues bien, aún en 2009, no se aportan los datos de una buena parte de los centros existentes. Se realizan en España un 10% de los ciclos de toda Europa (41.689 de 418.111). La proporción de ciclos por FIV tradicional frente a los realizados por inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) es muy inferior en España; esta variante de la FIV, indicada para la infertilidad masculina, genera más problemas a la salud del hijo, precisamente por las limitaciones de los espermatozoides.

Por otra parte, la edad avanzada de la mujer es el principal factor de fracaso de las técnicas por lo que se acude a donan-

12 López-Moratalla, N., Lago Fernández-Purón, M., Santiago, E .«Selección de embriones humanos. Diagnóstico Genético Preimplantación». *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 243-258.

tes jóvenes de óvulos. De los 11.475 ciclos con óvulos de donantes 5.875 son de España. Y corresponden a España 1.960 ciclos con diagnóstico genético previo a la implantación (PGD), de los 5.846 ciclos en centros europeos. A pesar de las múltiples indicaciones de transferir dos embriones como máximo, y mejor uno sólo, sigue siendo más alto el porcentaje de ciclos con transferencia de hasta tres embriones: un 31,7% frente a un 21,5% global.

Se consigue en España un porcentaje más alto de embarazos por transferencia realizada (35.8% frente a 30,3% del total de Europa) y, sin embargo, el porcentaje de partos por transferencia es llamativamente el más bajo (12,1%) de Europa, e inferior a la media, incluso si los óvulos son donados por mujeres jóvenes.

España ha realizado 107 de las 436 reducciones embrionarias de toda Europa. Por último, es bien conocido que el tratamiento de estimulación ovárica tiene riesgos[13]. Algunas mujeres, aproximadamente un 1%, presentan el Síndrome de hiperestimulación. En España se han producido 183 casos de los 3347 del total de Europa.

En este artículo nos ocuparemos solamente de los problemas técnicos de estos procesos encaminados a conseguir un embarazo y que éste llegue a término. Los problemas de salud de los nacidos por el uso de esta tecnología se tratan en el siguiente Informe.

3. Una seria objeción de ciencia a la aplicación de las TRA: una sistemática y voluntaria ignorancia de la Biología de la reproducción

La Biología Molecular ha tenido desde finales del siglo pasado un gran cambio de paradigma. Irrumpe la *Epigenética* y con ella una serie de certezas, algunas de las cuales son esenciales para conducir racionalmente los procesos implicados en las TRA. Nos centramos aquí en los efectos del estado de los gametos y en las consecuencias de la alteración de dicho estado, por la manipulación a que han de ser sometidos *in vitro*, fuera de su medio natural.

El *dogma central* de la herencia según el cual solamente se transmite a la descendencia la secuencia de bases del ADN de los cromosomas paternos y maternos quedó obsoleto. Además de esta herencia genética, el primer nivel de información, se transmite otra información, *información epigenética*, que regula la anterior[14]. Esta segunda capa de información consiste en modificaciones progresivas de la estructura y organización de regiones concretas del ADN, que dejan los genes abiertos o cerrados a que puedan expresar el mensaje que contienen. Esta capa de información se crea durante el proceso de formación y maduración de los gametos, gametogénesis, y su aparición es totalmente dependiente del medio en que se realiza.

13 Källén, B. «Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 22, 2008, 549–558.

14 Waddington, C.H. «Epigenotype». *Endeavour* 1, 1942, 18-20.

La reprogramación epigenética que se lleva a cabo en las células germinales es muy drástica y al mismo tiempo altamente eficaz, ya que dirige y facilita una diferenciación celular estable durante el desarrollo embrionario[15].

Las características, el fenotipo, del individuo resultante de la fecundación del óvulo y espermio de sus progenitores, depende del patrimonio genético heredado que incluye no sólo la primera capa, los genes o genoma, sino que incluye la segunda: el estado del ADN de cada uno de los gametos. La primera capa de la herencia es idéntica en las diversas células que forman los órganos, tejidos o sistemas del organismo. Si cambia durante la vida de un individuo la secuencia del ADN se genera una *mutación* cuyas consecuencias será nulas o le afectaran a ese mismo individuo, dependiendo de que la mutación afecte o no a un gen, o a su regulación. Sólo si la mutación afecta a un gen en los gametos esa mutación pasará a la descendencia pudiendo dar lugar a enfermedades hereditarias.

Ahora bien, el estado *epigenoma* de los gametos no es inmutable sino, por el contario, sujeto a los cambios ambientales durante la génesis del gameto femenino o del masculino a partir de las células de la línea germinal, en el cuerpo de la mujer o del varón. Son *epimutaciones* con gran influencia en enfermedades de la descendencia. Las epimutaciones son sensibles ambientalmente: cambian la expresión de los genes en respuesta a factores del medio ambiente, tanto interior (como las hormonas y los niveles o el estado del sistema inmunitario) como exterior (tóxicos o medios de cultivo artificial para la maduración de los gametos).

En lo que ahora respecta nos encontramos con dos consecuencias. En primer lugar, los cambios del estado de los gametos con la manipulación, que afectan directamente al embrión generado con el uso de las TRA, especialmente pero no sólo, en su etapa de desarrollo y durante el período perinatal. En segundo lugar el efecto sobre la fecundidad de las siguientes generaciones.

Durante la gametogénesis tiene lugar una reprogramación de determinadas regiones del ADN. La más importante se realiza mediante un proceso de metilación de las citosinas (una de las cuatro bases del ADN) que ocupan posiciones concretas en las zonas reguladoras de la expresión de algunos genes. Estos genes, denominados *genes con impronta*, han de sufrir reprogramación epigenética en la línea germinal, las células que dan lugar a los gametos, y son necesarios para el normal desarrollo del embrión. La impronta, que es diferente en el cromosoma paterno y materno de cada par[16], supone que el embrión sólo puede usar una de las copias durante las primeras etapas de su desarrollo específicamente, o la paterna, o la materna. La desregulación de los genes con impronta conlleva desórdenes del crecimiento de la placenta y del crecimiento intrauterino del embrión.

15 Bonasio, R., Tu, S., Reinberg, D. «Molecular Signals of Epigenetic States» *Science* 330, 2010, 612-616.

16 Schaefer, Ch..B., Ooi, S. K. T., Bestor, T.H., Bourchis, D. «Epigenetic Decisions in Mammalian Germ Cell» *Science* 316, 2007, 398-399.

3.1. Ovogénesis

Las TRA involucran la hiperestimulación ovárica para la que aplica gonadotropinas exógenas a fin de estimular el ovario y producir el mayor número de oocitos maduros para ser cosechados y fecundados *in vitro,* o para permitir inseminación. Una variedad de procesos, que ocurren en el citoplasma del oocito, son requeridos para su correcta maduración, capacidad de fecundación y posterior desarrollo embrionario[17], si es fecundado. La estimulación ovárica puede retardar el desarrollo embrionario y aumentar la pérdida fetal[18]. En cierta medida, los cambios epigenéticos de los óvulos en los procesos de las TRA son responsables de que en el 70% de los casos no se logre el buscado embarazo.

Por otra parte, se requiere un estado preciso del oocito para que este despierte y entre, en el momento adecuado, en el ciclo natural de maduración dirigido hormonalmente. Este proceso está perfectamente regulado.

Por ello, una alteración que descontrole el momento de la maduración causa la infertilidad femenina, en las mujeres con fallo ovárico prematuro.

Por otra parte, el patrón de metilación de los oocitos cambia progresivamente con la edad de la mujer y da lugar a la drástica disminución de la fertilidad femenina[19].

3.2. Espermatogénesis

El proceso natural correcto de generación y maduración de los espermatozoides involucra un amplio borrado del patrón de metilación ya que una serie importante de citosinas se desmetilan, y acto seguido se da una metilación de *novo* del ADN[20].

Una incompleta reprogramación de las células germinales masculinas provoca errores en la metilación que da lugar a semen pobre, asociado con subfertilidad[21]. El semen con parámetros anormales, o infertilidad masculina idiopática, presenta numerosas secuencias de ADN hipermetiladas, en varios genes específicos, lo que sugiere que el borrado de la metilación

17 Van der Auwera, I., D'Hooghe, T. «Superovulation of female mice delays embryonic and fetal development». *Human Reproduction* 16(6), 2001, 1237-1243.

18 Obata, Y., Hiura, H. «Epigenetically immature Oocytes lead to loss of imprinting during embryogenesis». *The Journal of Reproduction and Development* 57, 2011, 327-334.

19 Lopez-Moratalla, N., Palacios Ortega, S. «Retraso de la edad de la infertilidad y aumento del recurso a la reproducción asistida. Consecuencias en la salud de los hijos» *Cuadernos de Bioética*, 75, 2011, 259-272.

20 Feil, R. «Epigenetic. Ready for the marks» *Nature* 461, 2009, 359-360.

21 Marques, C.J., Costa, P., Vaz, B., Carvalho, F., Fernandes. S., Barros, A., Sousa, M. «Abnormal methylation of imprinted genes in human sperm is associated with oligozoospermia». *Molecular Human Reproduction*. 14(2), 2008, 67-74; Marques, C.J., Carvalho, F., Sousa, M., Barros, A. «Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis» *Lancet*. 363, 2004, 1700-1702; Hammoud, S.S., Purwar, J., Pflueger, C., Cairns, B.R., Carrell, D.T. «Alterations in sperm DNA methylation patterns at imprinted loci in two classes of infertility». Fertility and Sterility 94(5), 2010, 1728-1733; Poplinski, A., Tüttelmann, F., Kanber, D., Horsthemke, B., Gromoll, J. «Idiopathic male infertility is strongly associated with aberrant methylation of MEST and IGF2/H19 ICR1». *International Journal of Andrology* 33(4), 2010, 642-649.

del ADN durante la reprogramación epigenética es inadecuada[22]. Además de la metilación del ADN, se ha visto la importancia del RNA de pequeño tamaño[23] en el esperma maduro. Algunas moléculas de RNA deben ser transportadas al oocito, persisten en el cigoto y son funcionalmente importantes para el desarrollo del embrión[24]; pues bien, en esperma de baja movilidad se ha encontrado alteración en estos RNA de pequeño tamaño.

Es importante destacar que el factor de infertilidad masculina es la causa más frecuente para recurrir a las TRA, en concreto para utilizar la técnica de la ICSI. Forzar así la capacidad fecundante de espermios alterados conlleva consecuencias para el embrión generado.

3.3. Descenso de la fertilidad

En los últimos años se ha producido un descenso considerable de la fertilidad en los países industrializados. Por una parte, la fertilidad femenina es dependiente de la edad y ha habido un retraso de la edad en que las mujeres tienen su primer hijo. Por otra, la fertilidad masculina, que no depende directamente de la edad, está siendo disminuida, especialmente, por las epimutaciones en los espermios producidas por los tóxicos ambientales. Están presentes en el medio ambiente en forma de herbicidas, insecticidas y fungicidas, a los que están expuestas diariamente muchas poblaciones humanas.

Los irruptores endocrinos son un posible factor, quizás el más importante, que contribuye al descenso de la fecundidad[25]. Tienen efecto antiandrógeno y disminuyen la espermatogénesis, no por cambios en la secuencia de ADN, sino por inducir cambios en el patrón de la metilación que regula genes del desarrollo y genes con impronta[26]. Estas epimutaciones, que afectan a los patrones de metilación, pueden ser heredadas a través de la línea germinal, resultando en la transmisión intergeneracional de la herencia de los estados epigenéticos[27]. Al mismo tiempo, las epimutaciones induci-

22 Houshdaran, S., Cortessis, V.K., Siegmund. K., Yang, A., Laird, P.W., Sokol, R.Z. «Widespread epigenetic abnormalities suggest a broad DNA methylation erasure defect in abnormal human sperm». *PLoS One*. 2(12), 2007, e 1289.

23 Bourchis, D., Voinnet, O. «A small-RNA perspective on gametogenesis, fertilization, and early zygotic development. *Science* 330, 2010, 617-622.

24 Krawetz, S.A. «Paternal contribution: new insights and future challenges». *Nature Review Genetics* 6, 2005, 633-642; Avendaño, C., Franchi, A., Jones, E., Oehninger, S. «Pregnancy-specific {beta}-1-glycoprotein 1 and human leukocyte antigen-E mRNA in human sperm: differential expression in fertile and infertile men and evidence of a possible functional role during early development». *Human Reproduction* 24, 2009, 270-277.

25 Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M., Skinner, M.K. «Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility». *Science* 308, 2005, 1466–1469; Guerrero-Bosagna, C.M., Skinner, M.K. «Epigenetic transgenerational effects of endocrine disruptors on male reproduction». *Seminars in Reproductive Medicine* 27, 2009, 403–408.

26 Guerrero-Bosagna, C., Settles, M., Lucker, B.J., Skinner, M.K. «Epigenetic transgenerational actions of vinclozolin on promoter regions of the sperm epigenome». *PLoS ONE* 2010, 5, e13100.

27 Allegrucci, C., Thurston, A., Lucas, E., Young, L.» Epigenetics and the germline». *Reproduction* 129, 2005, 137–149; Skinner, M.K., Manikkam, M., Guerrero-Bosagna, C. «Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors» *Reproductive Toxicology* 31, 2011, 337–343.

das por disruptores hormonales están en la base de algunos tumores[28].

El número de hombres que padecen tumores en edad reproductiva -leucemia, los linfomas de Hodgkin y tumores testiculares de células germinales- ha aumentado en Europa en los últimos 20 años y también de los que sobreviven al cáncer a una edad temprana como resultado de la detección precoz y la mejora de los protocolos de tratamiento[29]. Tanto el tumor en sí como el tratamiento influyen negativamente en la fertilidad masculina en el futuro del paciente[30]. En algunos tumores malignos, especialmente en los tumores de células germinales, la calidad de los espermatozoides ya es anormal en el momento del diagnóstico.

La crioconservación de semen antes del tratamiento del cáncer es actualmente el único método posible para preservar la fertilidad, necesitando posteriormente las TRA, generalmente FIV, o ICSI[31]. La crioconservación induce un cierto deterioro del semen en buen estado, por lo que se desconoce si el riesgo para la descendencia podría ser diferente del de los niños nacidos después de los mismos procedimientos en la población sin cáncer[32], puesto que el mecanismo de selección natural no existe en la aplicación de las TRA. Se plantea por ello la obligatoriedad de un seguimiento, a largo plazo, de estos niños.

Por último, los experimentos con ratones acerca de diferenciar o madurar *in vitro* las células precursoras de los espermatozoides, no aportan seguridad alguna para su posible utilización posterior para tener descendencia. Se piensa en la posibilidad de trasplantar al testículo células precursoras del mismo paciente recogidas antes de su tratamiento, aunque no parece fácil asegurar falta de riesgos[33].

4. Problemas de las técnicas no resueltos satisfactoriamente

Son múltiples los factores que intervienen en las técnicas, por lo que resultaba muy difícil hasta hace poco determinar las causas de la falta de eficacia. Por una parte, la obtención y calidad de los oocitos obtenidos tras la inducción de la estimulación ovárica, el proceso de maduración de los mismos, y la obtención y calidad de los espermatozoides son factores importantes. Hay que tener en cuenta que no se puede, por ahora, subsanar las posibles anomalías de los gametos,

28 Birnbaum, L.S., Fenton, S.E. «Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors». *Environ Health Perspect* 111, 2003, 389–394; Prins, G.S. «Endocrine disruptors and prostate cancer risk». *Endocrine-Related Cancer* 15, 2008, 649–656.

29 Bray, F., Richiardi, L., Ekbom, A., Pukkala, E., Cuninkova, M., Møller, H. «Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *International Journal of Cancer* 118, 2006, 3099–3111.

30 Sabanegh, E.S. Jr, Ragheb, A.M.» Male fertility after cancer» *Urology* 73, 2009, 225–231.

31 Dohle, G. R. «Male infertility in cancer patients: Review of the literature» *International Journal of Urology* 17, 2010, 327–331.

32 Grischenko, V.I., Dunaevskaya, A.V., Babenko, V.I. «Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates». *Cryo Letters* 24, 2003, 67–76.

33 Geens, M., Goossens, E., De Block, G. *et al.* «Autologous spermatogonial stem cell transplantation in man: current obstacles for a future clinical application». *Human Reproduction Update* 14, 2008, 121–130.

por lo que ese material de partida para la fecundación resulta problemático. Por otra, las técnicas de congelación y descongelación de oocitos y embriones y sus cultivos *in vitro* distancian fuertemente al embrión del medio natural en el periodo más vulnerable de su vida.

De hecho, la mortalidad embrionaria –y perinatal– es muy elevada y siempre mayor que la de los engendrados de forma natural. La *situación biológica primordial* es esencial tanto para el desarrollo temprano del embrión, como para lo que se refiere a la maduración de los gametos en los cuerpos de los progenitores, la selección natural de los espermios en el tracto genital femenino, maduración del embrión en comunicación con las trompas de Falopio maternas, como los mecanismos por los que se prepara la anidación y la tolerancia inmunológica de la madre hacia el feto[34].

Además de la situación de los gametos, cada una de estas interacciones es precisa, acoplada y delicada y daña el desarrollo inicial y futuro cuando se restan en los procedimientos artificiales.

Desde hace unos años es bien conocido que la expresión correcta de los genes, a lo largo del desarrollo embrionario y a lo largo de la vida, es un proceso perfectamente controlado por la información epigenética que surge con el proceso mismo y siempre en dependencia del medio.

4.1. Medio de cultivo del embrión

El embrión en cultivo hasta la fase de blastocisto, unos cinco días tras la fecundación, es muy sensible a las influencias ambientales. Las investigaciones realizadas durante la última década han dado lugar a mejoras significativas en la composición del medio de cultivo. Un primer enfoque –«regreso a la naturaleza»[35]– consiste en un medio secuencial con movimiento del embrión de un medio a otro; estas transferencias añaden un estrés significativo para el embrión en desarrollo y requieren un trabajo intensivo y costoso. Un segundo enfoque –«dejar la elección del embrión»[36]– que consiste en un protocolo de un solo paso, muestra ventajas. Y un estudio que compara a lo largo de varios años ambos sistemas de cultivo, pone de manifiesto que el segundo enfoque, permite tras la implantación de los blastocistos, un mejor desarrollo[37].

34 López Moratalla, N. «Fecundación *in vitro* y la pérdida en la relación intergametos y en la relación inicial madre-hijo». En: *La humanidad in vitro* (Coord. Jesús Ballesteros) Ed. Comares. Granada, 2000; Sánchez Abad, P.J., López-Moratalla, N. «Carencias de la comunicación biológica en las técnicas de reproducción asistida». *Cuadernos de Bioética* 70, 2009, 339-355.

35 Leese, H.J. «Human embryo culture: back to nature». *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 15, 1998, 466-468.

36 Biggers, J.D. «Reflections on the culture of the preimplantation embryo». *The International Journal of Developmental Biology* 42, 1998, 879-884; Biggers, J.D., Racowsky, C. «The development of fertilized human ova to the blastocyst stage in KSOM (AA) medium: is a two-step protocol necessary?» *Reproductive Biomedicine Online* 5, 2002, 133-140.

37 Keskintepe, L. «Human Embryo Culture Dilemma Continues: «Back to Nature» or «Let the Embryo Choose» *Journal of Fertilization: In Vitro* 2, 2012, 2. http://dx.doi.org/10.4172/2165-7491.1000e112.

4.2. Congelación-descongelación de embriones

Para no llevar a cabo transferencias de múltiples embriones y al mismo tiempo no repetir el tratamiento de estimulación ovárica de la mujer, se hizo práctica habitual, almacenar en frío los embriones que no se transfieren en un mismo ciclo de estimulación.

Los embriones se congelan en medio de cultivo de tejidos que contienen, además, crioprotectores y azúcares y, de forma alternativa, se utilizan protocolos de vitrificación en los que se evita la formación de cristales de hielo mediante el empleo de elevadas concentraciones de crioprotectores y velocidades de congelación muy altas. La descongelación se realiza en presencia de concentraciones adecuadas de azúcares no permeables con el objeto de evitar una sobre-hidratación de las células, al mismo tiempo que se produce la dilución del crioprotector.

Lógicamente, antes de proceder a la transferencia, se realiza la reanimación –puesto que con la congelación la vida del embrión ha quedado detenida– en un cultivo *in vitro* de los embriones descongelados durante un período de 24 horas para asegurarse que continúan el desarrollo.

En 1982 se había logrado el nacimiento de ratones a partir de embriones congelados. Los primeros intentos de crio-preservación de embriones humanos, seguidos de transferencia de los embriones y nacimientos, tuvieron lugar más tarde. Las tasas de implantación se aproximan a las obtenidas con embriones no congelados[38], sin embargo la mortalidad con la descongelación es muy elevada[39], especialmente de aquellos generados por ICSI. La inyección, que permite la introducción del espermatozoide al interior de óvulo para su fecundación, posiblemente afecta a las membranas de las células procedentes de las primeras divisiones del embrión.

Los embriones generados por ICSI o por IVF, frescos o crioconservados, presentan una serie de anomalías –prematuros, bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento intrauterino, mortalidad perinatal e infantil– del mismo nivel. Ahora bien, las mejoras de los crioconservados –mayor peso al nacer y más bajo porcentaje de prematuros– sobre los embriones frescos, significan que lógicamente sólo se transfieren los que soportan el proceso y no mueren en él. Además, el útero materno está en mejores condiciones para que se implante el embrión por alejamiento temporal, durante el tiempo de la conservación en frío, de las condiciones creadas

38 Kaufman, R.A., Menezo, Y., Hazout, A., Nicollet, B., DuMont, M., Servy, E.J. «Cocultured blastocyst cryopreservation: experience of more than 500 transfer cycles». *Fertility and Sterility* 64, 1995, 1125-1129; [FIVNAT evaluation of frozen embryo transfers from 1987 to 1994] *Contraception, Fertilité, Sexualité* 14, 1996, 700-705.

39 Testart, J., Lasalle, B., Belaisch-Allart, J., Forman, R., Hazout, A., Volante, M., Frydman, R. «Human embryo viability related to freezing and thawing». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 157, 1987, 168-171; Pavone, M.E., Innes, J., Hirshfeld-Cytron, J., Kazer, R., Zhang, J. «Comparing thaw survival, implantation and live birth rates from cryopreserved zygotes, embryos and blastocysts». *Journal of Human Reproduction Science* 4, 2011, 23-28.

por la hiperestimulación ovárica[40] en el cuerpo materno.

Según los registros de la ESHRE de los últimos años, el número de ciclos de generación de embriones a nivel internacional oscila entre 427.226 y 433.427 por año entre 2009 y 2011[41]. Y el número de ciclos con descongelación de embriones oscila entre 102.000 y 115.000. Proceden de óvulos donados 21.914 y 23.664 respectivamente. De ellos no pueden ser transferidos por defectuosos más del 5% en Europa y un 10% en USA y Canadá. De los embriones descongelados sólo alrededor de un 10-15% consiguen implantarse, y de ellos menos de la mitad llegan a término. A estas pérdidas hay que añadir un porcentaje de prematuridad y de mortalidad, similar al de los embriones no congelados nacidos.

La crioconservación de embriones, a largo plazo, sólo debería permitirse a parejas estables[42] y con un compromiso de transferirlos en momentos posteriores. La experiencia muestra que quedan con demasiada frecuencia sin transferir, en esa irracional consideración de «sobrantes».

4.3. Crioconservación de óvulos

La crioconservación de los oocitos se considera un complemento de la fecundación[43] *in vitro* que permite su aplicación a mujeres infértiles mediante los programas de donación. Inicialmente, la crioconservación de oocitos se presentó como una solución para preservar la fertilidad de mujeres que han de someterse a un tratamiento oncológico esterilizante. Diversos estudios ponen de manifiesto que se puede proteger el ovario antes de ser

40 Pelkonen, S., Koivunen, R., Gissler, M., Nuojua-Huttunen, S., Suikkari, A.M., Hyden-Granskog, C., Martikainen, H., Tiitinen, A., Hartikainen, A.L. «Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995–2006». *Human Reproduction* 25, 2010, 914–923; Li, H.Z., Qiao, J., Chi, H.B., Chen, X.N., Liu, P., Ma, C.H. «Comparison of the major malformation rate of children conceived from cryopreserved embryos and fresh embryos». *Chinese Medical Journal* 123 (14), 2010, 1893-1897; De Mouzon, J., Goossens, V., Bhattacharya, S., Castilla, J.A., Ferraretti, A.P., Korsak, V., Kupka, M., Nygren, K.G., Nyboe Andersen, A.; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). «Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE». *Human Reproduction* 25 (8), 2010, 1851-1862; Pinborg, A., Loft, A., Aaris Henningsen, A-K, Rasmussen, S., Nyboe Andersen, A. «Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: The Danish National Cohort Study 1995–2006». *Fertility and Sterility* 94, 2010, 1320–1327; Halliday, J. L., Ukoumunne, O.C., Baker, H.W.G., Breheny, S., Garrett, C., Healy, D., Amor D. «Increased risk of blastogenesis birth defects, arising in the first 4 weeks of pregnancy, after assisted reproductive technologies. *Human Reproduction* 25, 2010, 59–65.

41 International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, de Mouzon, J., Lancaster, P., Nygren, K.G., Sullivan, E., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Adamson, D. «World collaborative report on Assisted Reproductive Technology, 2002». *Human Reproduction* 24 (9), 2009, 2310-2320; Nygren, K.G., Sullivan, E., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Adamson, G.D., de Mouzon, J. «International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003». *Fertility and Sterility* 95, 2011, 2209 -2222.

42 Dondorp, W., de Wert, G. «Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities». *Human Reproduction* 26, 2011, 1604–1608.

43 Oktay, K., Cil, A.P., Bang, H. «Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 86, 2006, 70-80.

sometidas al tratamiento[44], y preservar la fertilidad con una posterior estimulación ovárica[45]. Por otra parte, y para no someter a las mujeres a las TRA, se han dado ya pasos positivos para crioconservar tejido ovárico que después se reimplante[46] y pueda concebir naturalmente[47]. Podría suponer, incluso, una alternativa a la congelación de embriones que tantas pérdidas origina.

Este proceso ha dado paso a un programa de donación y conservación de óvulos, sin razones médicas, para mujeres fértiles que deseen traspasar la edad límite de su ciclo natural de fertilidad. Podrían así almacenar y conservar sus óvulos y fecundarlos más tarde si lo desean. Se trata –se dice– de superar la «injusticia reproductiva» de la maternidad que condiciona los intereses profesionales y sociales de las mujeres[48]. Más aún, solucionaría –se dice– el *invierno demográfico* europeo al paliar la esterilidad «involuntaria» de mujeres mayores. No deja de ser sorprendente el planteamiento que defiende que hay «razones demográficas» para dar la bienvenida al niño nacido de mujeres que son social, económica y físicamente, capaces de darles un buen comienzo en la vida ¿Los nacidos de otro tipo de madres, por el contrario, no son bienvenidos al mundo?

La situación actual de la crioconservación es de una gran inseguridad, a pesar de que se han dado avances. Falta conocimiento de los defectos estructurales y bioquímicos que conlleva su congelación debido al gran tamaño de los oocitos y la dificultad de movimiento del agua y crioprotectores a través de las membranas plasmáticas. De forma semejante a lo que ocurrió con la congelación de los embriones, los intereses comerciales hicieron que se abandonase el método de vitrificación, ya ensayado[49], por la congelación lenta bastante ineficaz[50].

44 Blumenfeld, Z., von Wolff, M., «GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Human Reprod Update* 14, 2008, 543-552; Beck-Fruchter, R., Weis,A., Shalew, E., «GnRh agonist therapy as ovarian protectants in female patient undergoing chemotherapy: a review of the clinical data». Human Reprod*uction Update* 14, 2008, 553-561; Badawy, A., Elnashar, A., El-Ashry, M. «Gonadotropin-releasing hormone agonist for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study». *Fertility and Sterility* 91, 2009, 694-697.

45 Azim, A.A., Constantini-Ferrando, M., Oktay, K. «Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study». J*ournal of Clinical Oncology* 26, 2008, 2630-2635.

46 Oktay, K., Karlikaya, G. «Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue» *New England Journal of Medicine* 342, 2000, 191.

47 Oktay, K., Buyuk, E., Veeck, L. et al. «Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 363, 2004, 837-840.

48 Goold, I., Savulescu, J. «In favor of freezing eggs for non-medical reasons». *Bioethics* 23, 2009, 47–58; Homburg, R., Van der Veen, F., Silber, S.J. «Oocyte vitrification—women's emancipation set in stone». *Fertility and Sterility* 91, 2009, 1319–1320.

49 Chung, H.M., Hong, S.W., Lim, J.M., Lee, S.H., Won, M.D., Cha, T., Jung, M.T., Ko, J., Han, S,Y., Choi, D.H., Cha, K.Y. «In vitro blastocyst formation of human oocytes obtained from unstimulated and stimulated cycles after vitrification at various maturational stages». *Fertility and Sterility* 73, 2000, 545–551.

50 Shirazi, A. «Mammalian Oocyte Cryopreservation». *Fertilization: In Vitro* 2, 2012, 2 http://dx.doi.org/10.4172/2165-7491.1000e110.

La vitrificación ha mejorado en resultados y aparecen algunos datos que muestran que los oocitos vitrificados muestran similar eficacia que los frescos en los programas de donación, en términos de la tasa de embarazo[51]; otros datos ponen de manifiesto que no se observa mayor tasa de malformaciones, a corto plazo, en los niños nacidos de la fecundación de óvulos vitrificados que de los procedentes de óvulos frescos [52].

No obstante, no hay ningún dato acerca de las consecuencias a largo plazo de los nacidos en los programas de preservación de la fecundidad por la edad materna. Por una parte, los datos de literatura llevan a la conclusión de que la tasa de nacidos vivos por cada oocito vitrificado en las mujeres menores de 36 años es de un 4-5%; esto es, por cada nacido vivo se requiere un promedio de unos 20 a 25 oocitos vitrificados.

Este intento de resolver con técnica la cuestión de retrasar la maternidad más allá de los límites naturales requiere un debate racional, que no se está produciendo. Una vez más, sólo se debate el coste económico que resulta muy alto por embarazo o por niño nacido con estas técnicas[53], incluso en quién debería pagar tales programas[54]. De hecho, el coste de los ciclos de mujeres de edad más avanzada es superior[55].

El grupo de trabajo «ESHRE Task Force on Ethics and Law» cambia el mensaje original del 2004 que decía que «la congelación de oocitos para la preservación de la fertilidad sin una indicación médica no debe alentarse». Sin embargo, por otro lado, lo aprueba aunque reconoce que sigue habiendo más posibilidades de que una mujer tenga un niño sano a través de la reproducción natural a una edad relativamente temprana[56].

51 Cobo, A., Meseguer, M., Remohi, J., Pellicer, A. «Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programmer: a prospective, randomized, controlled, clinical trial». *Human Reproduction* 25, 2010, 2239–2246. Rienzi, L., Romano, S., Albricci, L., Maggiulli, R., Capalbo, A., Baroni, E., Colamaria, S., Sapienza, F., Ubaldi, F. «Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study». *Human Reproduction* 25, 2010, 66–73.

52 Noyes, N., Porcu, E., Borini, A. «Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies». *Reproductive Biomedicine Online* 18, 2009, 769–776; Wennerholm, U.B., Söderström-Anttila, V., Bergh, C., Aittomäki, K., Hazekamp, J., Nygren, K.G., Selbing, A., Loft, A. «Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data». *Human Reproduction* 24, 2009, 2158–2172; Chian, R., Huang, J., Tan, S., Lucena, E., Saa, A., Rojas, A., Ruvalcaba Castellón, L.A., García Amador, M.I., Montoya Sarmiento, J.E. «Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes». *Reproductive BioMedicine Online* 16, 2008, 608–610.

53 Connolly, M.P., Hoorens, S., Chambers, G.M., ESHRE Reproduction and Society Task Force. «The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective». *Human Reproduction Update* 16, 2010, 603–613.

54 Mertes, H., Pennings, G. «Elective oocyte cryopreservation: who should pay?» *Human Reproduction* 27, 2012, 9–13.

55 Griffiths, A., Dyer, S.M., Lord, S.J., Pardy, C., Fraser, I.S., Eckermann, S. «A cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts». *Human Reproduction* 25, 2010, 924–931.

56 ESHRE Task Force on Ethics and Law. «Taskforce 7: ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for self-use». *Human Reproduction* 19, 2004, 460–462; ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp, W., de Wert, G., Pennings, G., Shenfield, F., Devroey, P., Tarlatzis, B., Barri, P., Diedrich, K. «Oocyte cryo-

De nuevo se impone el sistema de «medicalización» de los problemas personales o sociales, paradigmático de la tendencia a buscar respuestas médicas a problemas humanos y sociales. Y esto sin mirar las consecuencias a largo plazo, para las generaciones futuras, sino investigando los resultados del uso de las técnicas solamente de modo retrospectivo.

La información es imprescindible. Estas opciones no tienen garantía de éxito. Es mejor opción buscar soluciones para que la maternidad tenga lugar en el tiempo del ciclo natural de fertilidad femenina, por lo menos hasta estar seguros de que la técnica es capaz de modificar con éxito el ciclo natural de la fertilidad femenina.

5. Salud de las mujeres que se someten a las TRA

Diversos estudios ponen de manifiesto que los embarazos tras FIV tienen más complicaciones, tanto para la madre como para los nacidos, si se comparan con las gestaciones naturales[57].

5.1. Embarazos múltiples

Existe una reiterada recomendación internacional de evitar embarazos múltiples, reduciendo la estimulación ovárica y transfiriendo un solo embrión, puesto que la prematuridad y bajo peso al nacer que presentan, es la principal causa de malformaciones y características adversas[58]. Según los registros demográficos españoles de los últimos veinte años la tasa de parto gemelar se ha doblado, la de trillizos ha aumentado seis veces, debido a la FIV por transferir más de un embrión simultáneamente[59]. La tarea de proponer y conseguir transferir un solo embrión está en manos de los profesionales[60]. Diversos estudios muestran que los gestados únicos tienen menores riesgos de alteraciones que los gemelos o trillizos[61].

preservation for age-related fertility loss». *Human Reproduction* 27 (5), 2012, 1231–1237.

57 Källén, B. «Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 22, 2008, 549–558; Venn, A., Hemminki, E., Watson, L. *et al.* «Mortality in a cohort of IVF patients» *Human Reproduction* 16, 2001¸ 2691–2696.

58 Yoon, G., Beischel, L.S., Johnson, J.P., Jones, M.C. «Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation». *Journal of Pediatry* 146, 2005, 565-567. Tang, Y., Ma, C.X., Cui, W., Chang, V., Ariet, M., Morse, S.B., Resnick, M.B., Roth, J. «The risk of birth defects in multiple births: a population-based study» *Maternal and Child Health Journal* 10, 2006, 75–81; Li, S.J., Ford, N., Meister, K., Bodurtha, J. «Increased risk of birth defects among children from multiple births» *Birth Defects Research A Clinical and Molecular Teratology* 67, 2003, 879–885; Allen, C., Bowdin, S., Harrison, R., Sutcliffe, F., Brueton, A.G., Kirby, L., Kirkman-Brown, G., Barrett, J., Reardon, C., Maher W. «Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study». *Irish Journal of Medical Science* 177, 2008, 233–241.

59 Barri, P.B., Buenaventura, C., Clua, E. «Transferencia selectiva de un único embrión como prevención del embarazo múltiple» *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* 76(4), 2010, 531-540.

60 Barri, P.B. «Multiple pregnancies: a plea for informed caution». Human Reproduction Update 11, 2005, 1-2.

61 Jackson, R.A., Gibson, K.A., Wu, Y.W., Croughan, M.S. «Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis». *Obstetrics and Gynecology* 103, 2004, 551–563; Helmerhorst, F.M., Perquin, D.A., Donker, D., Keirse, M.J. «Perinatal outcome of singletons and twins after

Sin embargo, las parejas que acuden a las TRA prefieren que sean gemelos más que niños únicos[62].

5.2. Factores psicológicos de los embarazos

El impacto emocional para los progenitores suele ser más intenso que en la procreación natural. Se han analizado los estados depresivos y de ansiedad de mujeres que se sometieron a ICSI o FIV. El análisis muestra que son más altos al inicio del proceso en comparación con aquellos que intentaban la concepción natural, y que esta diferencia persistió en el tiempo[63]. Se ha realizado un estudio longitudinal para conocer qué ocurre con los embarazos gemelares[64]. Para todos los progenitores, en general, los síntomas de depresión son siempre mayores que cuando el embarazo es de uno sólo. Pero los padres de gemelos generados con las TRA en comparación con los padres de gemelos concebidos de forma natural, son más resistentes a los factores de estrés relacionados con la posible falta de salud de los niños, lo que probablemente sea debido a su actitud positiva y la preparación ante el embarazo gemelar.

5.3. Estimulación ovárica

Los tratamientos de infertilidad –FIVET, ICSI o inseminación– requieren una estimulación ovárica previa, a fin de que se obtengan más óvulos y/o que estos maduren. El uso de los fármacos inductores de la ovulación para estimular la producción de folículos ováricos está muy extendido como terapia independiente y también dentro de los ciclos de fecundación *in vitro.* Los compuestos inductores de la ovulación utilizados son el citrato de clomifeno, que se usa desde la década de los 60 y aún se considera el mejor tratamiento para las mujeres con infertilidad anovulatoria, la gonadotropina coriónica humana[65] (hCG), o la hormona recombinante estimuladora del folículo (FSH). No se han obtenido con estos estimulantes

assisted conception: a systematic review of controlled studies». *BMJ* 328, 2004, 261; O'Brien, F., Roth, S., Stewart, A., Rifkin, L., Rushe, T., Wyatt, J. «The neurodevelopmental progress of infants less than 33 weeks into adolescence». *Archives on Disease Childhood* 89, 2004¸ 207–211; Saigal, S., den Ouden, L., Wolke, D., Hoult, L., Paneth, N., Streiner, D.L., Whitaker, A., Pinto-Martin, J. «School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population based cohorts». *Pediatrics* 112, 2003¸ 943–950.

62 Ryan, G.L., Zhang, S.H., Dokras, A., Syrop, C.H., Van Voorhis, B.J. «The desire of infertile patients for multiple births». *Fertility and Sterility* 81, 2004, 500–504; Child, T.J., Henderson, A.M., Tan, S.L. «The desire for multiple pregnancy in male and female infertility patients». *Human Reproduction* 19, 2004, 558–561.

63 Vahratian, A., Smith, Y.R., Dorman, M., Flynn, H.A. «Longitudinal depressive symptoms and state anxiety among women using assisted reproductive technology». *Fertility and Sterility* 95, 2011, 1192-1194.

64 Vilska, S., Unkila-Kallio, L., Punamaki, R.L., Poikkeus, P., Repokari, L., Sinkkonen, J., Tiitinen, A., Tulppala, M. «Mental health of mothers and fathers of twins conceived via assisted reproduction treatment: a 1-year prospective study». *Human Reproduction* 24, 2009, 367–377.

65 Melo, M., Bellver, J., Garrido, N, Meseguer, M. Pellicer, A., Remoh, J. «A prospective, randomized, controlled trial comparing three different gonadotropin regimens in oocyte donors: ovarian response, in vitro fertilization outcome, and analysis of cost minimization». *Fertility and Sterility* 94, 2010, 958–964.

resultados de rejuvenecimiento ovárico ante el envejecimiento natural por la edad de la mujer.

Es bien conocido que el tratamiento de estimulación ovárica tiene riesgos[66]. El Síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación debida a una respuesta excesiva de los ovarios tras la administración de gonadotropinas exógenas FSH, o hCG[67]. Como consecuencia, en sus formas severas, pueden aparecer diversos síntomas, como aumento del tamaño de los ovarios junto con el desarrollo de quistes, la extravasación aguda de fluidos fuera del torrente sanguíneo (ascitis, derrame pleural o pericárdico), desórdenes hidro-electrolíticos, fallo renal, dificultad respiratoria y episodios de tromboembolismo[68].

Ademas de torsión ovárica [69], el riesgo de preeclampsia aumentó con la dosis de estimulación ovárica lo que sugiere una asociación con una disminución de la reserva ovárica[70]. Algunos efectos –aumento del riesgo de placenta previa, desprendimiento de placenta y hemorragias– parecen deberse a que esta estimulación afecta a la implantación del embrión tras la transferencia al útero, puesto que es fundamental la función del endometrio alrededor del momento de la implantación[71]. Por otra parte, el Síndrome de hiperestimulación ovárica aumenta el riesgo de abortos involuntarios[72], de pérdida de uno de los dos gemelos[73] y de nacimientos prematuros[74].

66 Källén B. «Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 22, 2008, 549–558

67 Delvigne, A., Rozenberg, S. «Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review». *Human Reproduction Update* 8, 2002, 559-577.

68 De Leener, A., Montanelli, L., Van Durme, J., Chae, H., Smits, G., Vassart, G., *et al.* «Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome physiopathology». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 2006, 555-562; Källén, B., Finnström, O., Nygren, K.G. *et al.* «In vitro fertilization in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality». *BJOG* 112, 2005, 1529–1535; Klemetti, R., Sevon, T., Gissler, M. *et al*. «Complications of IVF and ovulation induction». *Human Reproduction* 20, 2005, 3293–3300.

69 Gorkemli, A., Camus, M., Clasen, K. «Adnexal torsion after gonadotrophin ovulation induction for IVF or ICSI and its conservative treatment». Archives of Gynecology and Obstetrics 267, 2002, 4–6.

70 Woldringh, G.H., Frunt, M.H., Kremer, J.A. *et al*. «Decreased ovarian reserve relates to pre-eclampsia in IVF/ ICSI pregnancies». *Human Reproduction* 21, 2006, 2928–2954.

71 Healy, D.L., Breheny, S., Halliday, J., Jaques, A., Rushford, D., Garrett, C., Talbot, J.M., Baker, H.W.G. «Prevalence and risk factors for obstetric hemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia». *Human Reproduction* 25, 2010, 265–274. Romundstad, L.B., Romunstad, P.R., Sunde, A. *et al*. «Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother» *Human Reproduction* 21, 2006, 2353–2358.

72 Raziel, A., Friedler, S., Schachter, M. *et al*. «Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome». *Human Reproduction* 17, 2002, 107–110.

73 Wang, J.X., Norman, R.J., Wilcox, A.J. «Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology». *Human Reproduction* 19, 2004, 272–277; De Sutter, P., Bontinck, J., Schutysers, V. *et al.* «First-trimester bleeding and pregnancy outcome after assisted reproduction» *Human Reproduction* 21, 2006, 1907–1911.

74 Tan, S.L., Doyle, P., Campbell, S. *et al.* «Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies» *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 167,

Se ha analizado también la posible asociación entre los tratamientos de inducción ovárica y el desarrollo de tumores, aunque los datos no son rigorosos debido al empleo de diferentes dosis y del tiempo en el que se ha prolongado su administración. Aún así, hay trabajos que arrojan datos que deben tenerse en cuenta.

La administración durante más de 12 meses aumenta dos veces más el riesgo de desarrollar cáncer que las que terminan el tratamiento antes de un año[75]; otros estudios sugieren un mayor riesgo de sufrir cáncer de útero, ovario, mama, melanona maligno y linfoma de non-Hodgkin[76].

Se ha publicado, con una muestra limitada aún, un estudio[77] que pone de manifiesto que con donantes con buena respuesta a la estimulación ovárica, se puede reducir la dosis de gonadotropinas mejorando el índice de fecundación y la calidad del embrión. En 2012[78] se ha observado que a mujeres de alto riesgo del Síndrome, puede estimulárseles el ovario con una única dosis baja de análogos de la gonadotropina.

Algunas de las mujeres que son diagnosticadas con uno de estos problemas acuden a la FIV con donación de óvulos por parte de mujeres jóvenes. Obviamente, es necesaria la información rigurosa a las jóvenes donantes de oocitos, ya que como se ha mostrado en estudios prospectivos[79] con donantes de entre 15 a 18 años, existen complicaciones del proceso leves (8,5%) y graves (0,7%), y a un 9% de las donantes tuvieron que interrum-

---

1992, 778–784; Ochsenkühn, R., Strowitzki, T., Gurtner, M. *et al*.» Pregnancy complicationc, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF» *Archives of Gynaecology and Obstetrics* 268, 2003, 256–261.

75 Calderon Margalit, R., Friedlander, Y., Yanetz, R., Kleinhaus, K., Perrin, M.C., Manor, O., *et al*. «Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction». *American Journal of Epidemiology* 169(3), 2009, 365-375.

76 Althuis, M., Moghissi, K., Westhoff, C., Scoccia, B., Lamb, E., Lubin, J., *et al.* «Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation». *American Journal of Epidemiology* 161, 2005, 607-615; Brinton, L., Lamb, E., Moghissi, K., Scoccia, B., Althuis, M., Mabie, J., *et al*. «Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs». *Obstetrics and Gynecology* 103(6), 2004, 1194-1203; Modan, B., Ron, E., Lerner Geva, L., Blumstein, T., Menczer, J., Rabinovici, J., *et al*. «Cancer incidence in a cohort of infertile women» *American Journal of Epidemiology* 147, 1998, 1038-1042; Doyle, P., Maconochie, N., Beral, V., Swerdlow, A., Tan, S.L. «Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK». *Human Reproduction* 17, 2002, 2209-2213; Kashyap, S., Moher, D., Fung, M.F.K. *et al.* «Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: A meta-analysis». Obstetrics and Gynecology 103, 2004, 785–794. Kristiansson, P., Bjor, O., Wramsby, H. «Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment». *Human Reproduction* 22, 2007, 421–426; Hannibal, C.G., Jensen, A., Sharif, H., et al. «Malignant melanoma risk after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study». *Cancer Causes Control* 19, 2008, 759–765.

77 Rubio, C., Mercader, A., Alama, P., Lizan, C., Rodrigo, L., Labarta, E., Melo M., Pellicer, A., Remohí, J. «Prospective cohort study in high responder oocyte donors using two hormonal stimulation protocols: impact on embryo aneuploidy and development». *Human Reproduction* 25, 2010, 2290–2297.

78 Maselli, A., Wilding, M., del Grande, S., Riccio, S., Di Matteo, L., Dale, B. «Controlled ovarian hyperstimulation through gonadotrophin releasing hormone agonist for patients at risk of hyperstimulation syndrome». *Journal of Fertilization In Vitro* 2, 2012, 1. http://dx.doi.org/10.4172/2165-7491.1000103

79 Maxwell, K.N., Cholst, I. N., Rosenwaks, Z. «The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation». *Fertility and Sterility* 90, 2008, 2165–2171.

pirles la estimulación ovárica después de haberla iniciado.

Considerado este Síndrome como la más grave de las complicaciones de las TRA[80], no se consiguen parámetros que puedan predecir el riesgo[81].

Por último, las hemorragias obstétricas son más frecuentes aún en partos simples después de la fecundación *in vitro*, ICSI y GIFT[82].

6. Problemática en las relaciones familiares

Es bien conocido que las relaciones paterno-filiales, fraternales, familiares, son profundamente humanas y necesarias para la persona. Percepción que es compartida por quienes profesan los más diversos credos y muy diferentes convicciones ideológicas. Al mismo tiempo es evidente, que como mínimo, el uso de gametos de donantes diferentes a la madre gestante y a los padres legales, o la detención de la vida del embrión crioconservado, etc., suponen un aviso de la disolución de las relaciones naturales familiares[83].

Se han descrito trastornos psicológicos con impacto negativo tanto en los niños como en sus familias[84]. La pareja presenta impacto psicológico durante el tratamiento, que se prolonga en el tiempo, tanto si el resultado ha sido con éxito o fallido.

Respecto a los niños no hay datos concluyentes. Por una parte, se ha descrito que no presentan diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere al desarrollo funcional y psicosocial en comparación con los niños concebidos de forma natural. Algunos estudios que han investigado el desarrollo neuromotor, cognitivo, del lenguaje y de la conducta aportan datos tranquilizadores sobre su función psicológica, sin evidencias de riesgos específicos para los trastornos del neurodesarrollo o el desarrollo del lenguaje[85]. Los niños de embarazos múl-

80 Shahin AY. «The problem of IVF cost in developing countries: has natural cycle IVF a place?» *Reproductive Biomedicine Online* 15, 2007, 51.

81 Bellver, J., Ferrando, M., Garrido, N., Pellicer, A. «Blood group and ovarian hyperstimulation syndrome» *Fertility and Sterility* 93, 2010¸270–271.

82 Healy, D.L., Breheny, S., Halliday, J., Jaques, A., Rushford, D., Garrett, C., Talbot, J.M., Baker, H.W.G. «Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia». *Human Reproduction* 25, 2010, 265–274.

83 Olivennes, F., Ramogidas, S., Golombok, S. «Children's cognitive development and family functioning in a large population of IVF/ICSI twins». *Fertility and Sterility* 82, 2004, S37-S37; Ponjaert-Kristoffersen, I., Tjus, T., Nekkebroeck, J., Squires, J., Verte, D., Heimann, M. *et al.* «Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children». *Human Reproduction* 19, 2004, 2791-2797; Barnes, J., Sutcliffe, A.G., Kristoffersen, I., Loft, A., Wennerholm, U., Tarlatzis, B.C., *et al.* «The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study». *Human Reproduction* 19, 2004, 1480-1487.

84 Verhaak, C.M., Smeenk, J.M., Evers, A., Kremer, J.A., Kraaimaat, F.W., Braat, D.D. «Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research». *Human Reproduction Update* 13, 2007, 27.

85 Wagenaar, K., Huisman, J., Cohen-Kettenis, P.T., Delemarre-van de Waal, H.A. «An overview of studies on early development, cognition, and psychosocial wellbeing in children born after in vitro fertilization». *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 29, 2008, 219–30; Leunens, L., Celestin-Westreich, S., Bonduelle, M., Liebaers, I., Ponjaert-Kristoffersen, I. «Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton

tiples mostraron un retraso en algunos aspectos del desarrollo del lenguaje y, en contraste, describen una tendencia a los síntomas emocionales[86].

6.1. La donación de gametos y el derecho del hijo a conocer la identidad de sus progenitores

Hay poca investigación acerca de cómo afrontan los padres legales la naturaleza de la concepción, por donantes, de sus hijos, o la madre sola que elige para su hijo el modelo de familia monoparental, a que estas TRA dan acceso.

En algunos países –el Reino Unido– existe el derecho legal a recibir información acerca de su padre y más recientemente a conocer quiénes son hermanos de padre. En contraste, en otros países, como Israel, tienen una política de secretismo y anonimato y solamente permiten que se den algunos datos que no identifican a la persona.

Empieza, por otra parte, a ser frecuente[87] que muchos progenitores busquen, a través del Registro oficial, a los que fueron los donantes de gametos para la concepción de sus hijos, y a sus posibles hermanos, a fin de facilitar el contacto entre familias que comparten el mismo padre biológico. Especialmente en el caso de las monoparentales se busca con ello crear un sentimiento de familia y una mayor seguridad para el sentido de identidad de sus hijos al conocer a sus hermanos.

Hay una opinión creciente de que los nacidos por reproducción asistida deben ser informados de su concepción mediante donación de gametos[88], dada la importancia que actualmente se da a la genética porque determina diversas características; también por la posible transmisión de enfermedades genéticas desconocidas, y, potencialmente, la posibilidad de incesto a través de una relación entre un hermano y una hermana no conscientes de su conexión genética. La negación del conocimiento de uno de los padres genéticos puede tener consecuencias psicológicas para los hijos, que pueden sentirse privados de la información que necesitan para desarrollar un amplio sentido de la identidad[89].

---

children born after ICSI compared with spontaneously conceived children». *Human Reproduction* 23, 2008, 105–111; Nekkebroeck, J., Bonduelle, M., Desmyttere, S., Van den Broeck, W., Ponjaert-Izat, Y., Goldbeck, L. «The development of children from assisted reproduction—a review of the literature». *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 57, 2008, 264–281.

86 Freeman, T., Golombok, S., Olivennes, F., Ramogida, C., Rust, J. «Psychological assessment of mothers and their assisted reproduction triplets at age 3 years» *Reproductive Biomedicine Online* 15, 2007, 13–17.

87 Freeman, T., Jadva, V., Kramer, W., Golombok, S. «Gamete donation: parents' experiences of searching for their child's donor siblings and donor». *Human Reproduction* 34, 2009, 505–516; Scheib, J.E., Ruby, A. «Contact among families who share the same sperm donor» *Fertility and Sterility* 90, 2008, 33–34; Scheib, J.E, Riordan, M., Rubin, S. «Adolescents with open identity sperm donors: reports from 12–17 years old». *Human Reproduction* 20, 2005, 239–252.

88 Greenfeld, D.A. «The impact of disclosure on donor gamete participants: donors, intended parents and offspring». *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 20, 2008, 265–268.

89 Baran, A., Pannor, R. *Lethal Secrecies: the Psychology of Donor Insemination, Problem and Solution*. Cambridge: Armistead Press, Seven Hills, NSW, 1993.

Sin embargo, muy pocos padres hablan a sus hijos acerca de su concepción por donante[90]. Hay varias razones para no revelar ese hecho. Por un lado, el deseo de proteger a los niños de la angustia de no poder obtener ninguna información sobre su padre biológico y, por otro lado, por querer protegerse del rechazo potencial del niño, o del estigma social asociado con la infertilidad masculina[91]. No obstante, el secreto parece ser perjudicial para ellos, tanto física como psicosocialmente[92], y tener un impacto negativo en la dinámica interna de la familia[93].

Muy pocos estudios se han centrado en las familias monoparentales dirigidas por mujeres con un hijo concebido con donación de esperma y que han de explicar la ausencia de un padre. Una encuesta[94] a sesenta y dos madres solteras que habían concebido por donantes les preguntaba: a) si les gustaría conocer la identidad de su donante; b) si les gustaría dar la oportunidad a su hijo de conocer la identidad de su padre al cumplir los 18 años; c) si tenían intención de hacerlo en el futuro; y d) si les preocupa el tema.

La mitad de las encuestadas querían conocer la identidad del donante de esperma, por ellas mismas, a fin de saber qué características tiene su hijo de su padre biológico; para agradecerle ser madre, incluso para hablarle de él al niño y que así llegue a tener una imagen de él. Menos del 20% de las madres manifestaron claramente que no querían que sus hijos tengan acceso a la identidad del donante a la edad de 18 años. El 80% restante se divide entre el apoyo claro a la posibilidad y las que tienen sentimientos encontrados al respecto.

Alrededor de dos tercios de las madres no había revelado la concepción de donantes para sus hijos, pero tenían la intención de hacerlo en el futuro. Un total del 77,4% de las madres informaron que estaban preocupadas por los donantes de la concepción, ya que pensaban que sus hijos los necesitarían para su desarrollo psicosocial, en particular durante la adolescencia; por miedo a que aparecieran trastornos genéticos y no tener seguridad de acceso a la información genética cuando sea necesario y también porque temen la posibilidad de matrimonio entre hermanos.

6.2. Maternidad por sustitución

La posibilidad de recurrir a la maternidad por subrogación surgió en el marco

90 Burr, J., Reynolds, P. «Thinking ethically about genetic inheritance: liberal rights, communitarianism and the right to privacy for parents of donor insemination children». *Journal of Medical Ethics* 34, 2008, 281–284. Jadva, V., Freeman, T., Kramer, W., Golombok, S. «The experiences of adolescents and adults conceived by sperm donation: comparisons by age of disclosure and family type». *Human Reproduction* 24, 2009, 1909–1919.

91 Snowden, R., Mitchell, G.D., Snowden, E.M. *Artificial Reproduction: A Social Investigation*. George Allen & Unwin, London, 1983.

92 Landau, R. «The management of genetic origins: secrecy and openness in donor assisted conception in Israel and elsewhere». *Human Reproduction* 13, 1998, 3268–3273.

93 Paul, M.S., Berger, R. «Topic avoidance and family functioning in families conceived with donor insemination». *Human Reproduction* 22, 2007, 2566–2571.

94 Landau, R., Weissenberg, R. «Disclosure of donor conception in single-mother families: views and concerns». *Human Reproduction* 25 (4), 2010, 942–948.

de las TRA, para mujeres que padecían una patología uterina. Prestar el útero para gestar el hijo de una mujer con este tipo de problemas se vio inicialmente como un regalo altruista. Más tarde se comenzó a admitir y justificar que conllevara asociada una prestación económica. En una tercera etapa, este servicio gestacional ha pasado a ser una nueva forma de esclavitud femenina.

La maternidad subrogada está prohibida legalmente en España –artículo10 de la Ley 14/2006– evitándose así el conflicto que se crea cuando la mujer que gesta decide quedarse con el bebé. En dicho caso, cualquier contrato por el que hubiera renunciado a la filiación materna a favor del contratante o de un tercero carecería de validez. La maternidad se determina por el parto; madre es la que da a luz y no la que ha pagado la gestación. Solamente el padre biológico podría iniciar una posible acción de reclamación en caso de haber sido inseminada con sus gametos.

Además, durante el embarazo se crea una comunidad de vida tan profunda e íntima que el cerebro de la mujer gestante se convierte en el cerebro materno. Se genera un vínculo de apego afectivo y emocional de gran fuerza que la lleva a sentirse la madre.

La madre uterina está condenada a vivir esos meses de su vida desde una perspectiva meramente funcional, con indiferencia y con la meta de abandonarle, y no como un acontecimiento que le concierne de pleno. De hecho, más de un 10% de las madres uterinas necesitan terapia para superar la obligación adquirida de entregarlo cuando nazca[95].

Por otra parte, como señalan los expertos del Comité Nacional de Ética de Francia en 2010 nadie puede prever las consecuencias de un proceso como este en la psique del hijo, que conocerá en su día que fue objeto de un contrato[96].

6.3. Maternidad compartida por dos mujeres

Presentada por primera vez en España, en el Instituto CEFER de Reproducción, con la pretensión de un *nuevo modelo de familia* constituido por dos madres biológicas lesbianas, una que aporta los óvulos y la otra realiza la gestación, y que han denominado modelo ROPA (Recepción de oocitos procedentes de Socio)[97]. Catorce parejas de lesbianas se sometieron a un tratamiento mediante la técnica de ROPA. Se obtuvieron seis embarazos a partir de trece transferencias de embriones. Hubo dos abortos involuntarios y siguieron tres embarazos, uno de ellos mellizos. Nació una niña sana.

Esta es la primera vez que se publica en una revista científica médica, aunque anteriormente la posibilidad de compartir la maternidad por dos mujeres –modelo de familia «mamá huevo, mamá vientre»– había sido comentada en medios de

95 Wilkinson, S. «The explotation argument against commercial surrogacy» *Bioethics* 17, 2003, 180-186; Hanna, J.K. «Revisiting child-based objections to commercial surrogacy» *Bioethics* 24, 2010, 341-347.

96 Parks, J. «Care ethics and the global practice of commercial surrogacy» *Bioethics* 24, 2010, 333-339.

97 Marina, S., Marina, D., Marina, F., Fosas, N., Galiana, N., Jové, I. «Sharing motherhood: biological lesbian co-mothers, a new IVF indication». *Human Reproduction* 25, 2010, 938–941.

comunicación a raíz de saber que algunas parejas habían tenido éxito[98].

Desde el punto de vista técnico ROPA no difiere de un proceso de donación de oocitos que fecundados por espermios se transfieren al útero de una mujer diferente de la donante. Sin embargo, desde el punto de vista humano difiere profundamente: ambas mujeres desean experimentar y participar en el inicio de una vida, de una familia. Obviamente sólo es posible legalmente en los países que como en España, desde el 2005, los derechos de las parejas homosexuales, incluidos los reproductivos, se igualaron con los de parejas heterosexuales (Ley 13/2005).

Desde hace más de 30 años algunas mujeres sin pareja masculina han conseguido hijos por inseminación con donante, generalmente desde bancos de semen. Las mujeres lesbianas en España siempre han tenido acceso legal a la utilización de los donantes de esperma (Ley 35/1988 artículo 5.5, de 22 de noviembre de 1988; la Ley 14 /2006 artículo 5.5, de 26 de mayo de 2006). Pero la inseminación de ambas incluso por semen del mismo varón no supone la misma satisfacción que esta maternidad compartida. Inicialmente el hijo generado por inseminación de una se consideró como una adopción por la otra mujer. Con el sistema ROPA, afirman, «si las mujeres son fértiles pueden intercambiar sus embriones; en otras palabras, una mujer puede gestar los embriones creados con los óvulos de su pareja, y viceversa. Éste sería el más alto nivel de participación en la reproducción de la pareja».

A diferencia de la mujer soltera inseminada que asume la responsabilidad de criar a los niños por sí misma, las lesbianas desean compartir la experiencia de la maternidad, en vez de que la pareja sea un mero espectador.

Para los promotores –cfr. Marina– la técnica ROPA reúne los requisitos de los tres principios éticos de la medicina:1) hacer el bien a la pareja que lo desea y al hijo, que puede ser amado, cuidado y educado, ya que traer un niño al mundo es hacer algo positivo para él. 2) No hacer daño o hacer el mal, ya que según afirman «el desarrollo del niño no parece verse afectado por vivir en un familia con dos madres, por la ausencia de un padre, o por la homosexualidad materna, que no afecta al desarrollo de la identidad sexual del niño. 3) Se les informa de modo que se respeta la autonomía de la pareja y la autoridad para tomar decisiones.

Otra cuestión sería, según afirman, si es médicamente aceptable para personas fértiles ya que toda FIVET tiene un riesgo, es compleja y costosa. La respuesta la dejan en manos del médico si la ley no especifica que ROPA sea sólo para lesbianas en caso de que sean infértiles.

Se ha publicado un comentario a este trabajo[99] que incluye discusión de otro

98 Ehrensaft, D. «Just Molly and me, and donor makes three: Lesbian motherhood in the age of assisted reproductive technology». *Journal of Lesbian Studies* 12, 2008, 161–178; Pelka, S. «Sharing motherhood: maternal jealousy among lesbian co-mothers». *Journal of Homosexuality* 56, 2009, 195–217.

99 Dondorp, W.J., De Wert, G.M., Janssens, P.M.W. «Shared lesbian motherhood: a challenge of established concepts and frameworks». *Human Reproduction* 25, 2010, 812–814.

publicado hace 15 años sobre un caso entonces todavía hipotético de ROPA, tras un debate en USA sobre Ética y Conducta[100]. En esa anterior publicación McCormick afirma que el principio de beneficencia, según la cual la noción de los médicos llamados a «hacer bien» no es incondicional, ya que su profesión aporta una orientación clara de combatir la enfermedad y ayudar a los enfermos.

Como es lógico se plantea que según el principio de no maleficencia habría que llevar a cabo una inseminación antes que someter a las mujeres a los riesgos del tratamiento de FIV. De nuevo, los partidarios de ROPA acuden a la autonomía del paciente para elegir inseminación o ROPA, si están bien informados y aceptan de buen grado los riesgos. Lo contrario sería paternalismo. Más aún, ellas no sólo quieren que se les ayude a tener un hijo, sino que quieren un hijo del que ambas sean madres biológicas: una a través de sus genes y la otra por la gestación del niño.

Sin embargo, los defensores de ROPA pretenden que, aún en el caso de que haya problema de esterilidad en una de ellas, es decir aplicada a mujeres sanas debe ser considerado como una buena práctica médica; de hecho, afirman, los límites de la profesión se han ido perdiendo, y los conceptos de «salud» y «enfermedad» no son tan claros y objetivos como sugiere el argumento del arte médico. Las TRA han de entenderse más como un tratamiento para la *esterilidad voluntaria* que como una intervención destinada a corregir un defecto biológico: el bien y el mal de la salud no es sólo cuestión de hechos biológicos, sino una cuestión de convenciones sociales. En el dominio de las TRA hay que apoyarse en la comprensión social del significado y el valor que tener hijos puede traer a la vida humana y a las relaciones homosexuales.

Aunque ser madre biológica no es lo mismo que ser madre uterina, se sabe muy poco acerca de cómo la elección de ROPA facilita la dinámica familiar a diferencia de la inseminación. Pelka[101], aborda esta cuestión y concluye que saberse madre genética o uterina «parece mejorar las inseguridades emocionales en los hogares de doble madre, tanto en lo externo (en respuesta a desafíos a la legitimidad derivada de la maternidad) como internamente (cuando se enfrentan con la preferencia infantil por la otra)». ROPA parece sellar la unión de la pareja, y la fundación de una responsabilidad compartida por el bienestar del niño.

Se argumenta, y sólo levemente, en contra de ROPA frente a la inseminación, que ésta ultima opción es de menor coste económico y no implica la creación de embriones sobrantes. Una vez más, el menor costo-efectividad aparece como «el argumento» convincente en tanto en cuanto la maternidad compartida, hasta ahora llevada a cabo en el ámbito privado, pasara a los Centros públicos. De igual forma que es de justicia entender este debate en el contexto de la creciente

100 Chan, C.S., Fox, J.H., McCormick, R.A., Murphy, T.F. «Lesbian motherhood and genetic choices». *Ethics and Behavior* 3(2), 1993, 211–222.

101 Pelka, S. «Sharing motherhood: maternal jealousy among lesbian co-mothers». *Journal of Homosexuality* 56, 2009, 195–217.

aceptación social de la homosexualidad que ha dado en varios países la legalización del matrimonio para las parejas homosexuales, también ha de haber una justicia distributiva referida a la justa distribución de los escasos medios públicos.

En toda esta discusión se olvida que en cualquier caso requieren un tercero que aporte espermios, y que es el padre biológico de esa criatura hijo. Ellas, como las madres solteras y a diferencia de las parejas heterosexuales, tienen que explicar la ausencia de un padre de sus hijos; por ello, son más propensas a revelar la información acerca de la concepción[102] y los hijos a conocer la identidad de su padre.

7. Cuestiones legales en materia de las TRA

En algunos países, principalmente Italia, la legislación –Ley italiana 40/2004– considera la fecundación artificial como un recurso permitido en el caso de que no existan otros métodos terapéuticos eficaces para eliminar las causas de infertilidad o esterilidad. La Ley manifiesta, explícitamente, que la procreación médicamente asistida no es un método procreativo alternativo al natural, sino que es el último recurso terapéutico contra la esterilidad. Sólo permite la fecundación homóloga, por lo que la paternidad legal se corresponde con la biológica.

Por el contrario, la de España –Ley 14/2006– hace referencia a los donantes, al contrato de donación y a la determinación legal de la filiación que la reproducción artificial supone respecto a los hijos nacidos por estas técnicas tanto para el marido como para el varón no casado; y a los efectos que se derivan de la preeminencia del marido o del varón no unido por vínculo matrimonial. Configura un verdadero «derecho a la maternidad» para las mujeres solas, mayores de 18 años y de edad avanzada, homosexuales, y a la fecundación *post-mortem*. Por ello, ha dejado de ser un remedio para la esterilidad para convertirse en expresión de la defensa de los intereses de la mujer hasta el punto de configurar un nuevo derecho subjetivo, en detrimento de la protección del hijo generado artificialmente: el derecho de la mujer a la reproducción.

La Ley determina que la donación sea anónima y que debe garantizarse la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes. Los hijos nacidos de donante sólo tienen derecho a obtener información general que no incluya su identidad. Sólo excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias, que comporten un peligro cierto para la vida o la salud del hijo, podrá revelarse la identidad y siempre

102 Brewaeys, A. «Review: parent-child relationships and child development in donor insemination families». *Human Reproduction Update* 7, 2001, 38–46; Brewaeys, A., Ponjart-Kristoffersen, I., Van Steirtheghem, A.C., Devroey, P. «Children from anonymous donors- an inquiry into homosexual and heterosexual parent attitudes». *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 14, 1993, 23–25; Vanfraussen, K., Ponjart-Kristoffersen, I., Brewaeys, A. «Why do children want to know more about the donor? The experience of youngsters raised in lesbian families». *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology* 24, 2003, 31–38; Chan, R.W., Raboy, B., Patterson, C. «Psychosocial adjustment among children conceived via donor insemination by lesbian and heterosexual mothers». *Child Development* 69, 1998, 443–457.

con carácter restringido. Muy diferente de lo que recoge el Código Civil respecto al derecho de los adoptados a conocer sus orígenes biológicos.

Si la mujer está casada necesita el consentimiento del marido –o de la pareja estable– sea o no hijo suyo; se trata de una filiación automática que determina como padre al que aparece como marido en el Registro Civil, ya que existe una «presunción de paternidad».

Puesto que legalmente la mujer podrá ser usuaria o receptora de las técnicas con independencia de su estado civil y orientación sexual, se abre la posibilidad de hijos sin padre, bien porque son hijos de mujer soltera o de dos mujeres. No hay padre legal en estos dos casos por lo que cabe la posibilidad de que el hijo pueda reclamar la paternidad, pues el anonimato no goza de protección constitucional y, en cambio, el derecho a conocer los propios orígenes sí, derecho integrado en el libre desarrollo de la personalidad del hijo y en la protección de su dignidad.

Las parejas homosexuales tienen en materia de reproducción asistida, los mismos requisitos que las heterosexuales. El hijo nacido como consecuencia de la fecundación heteróloga tendría la filiación legal de la mujer progenitora y de su cónyuge-mujer que legalmente solo podrá tener maternidad mediante la adopción. Si las dos mujeres desean compartir la maternidad, por la técnica ROPA (recepción de oocitos de la pareja) y dado que el reconocimiento de la maternidad se determina por el parto, será la madre uterina y no la biológica la que tenga el reconocimiento legal.

8. Relaciones familiares ancladas en el *engendrar*

Los valores familiares –a diferencia de los valores de otras relaciones humanas como la amistad, el compartir la misma patria, etc.– hunden sus raíces en el nivel biológico de la persona.

La unión de los cuerpos personales de uno y una –la única y especifica unión que les permite *engendrar*– implica los cuerpos y los amores, sentimientos, deseos, donación…, etc. de las dos personas. Tal unión crea un espacio procreador humano –no solo fisiológico– en el que se une el nivel biológico y el nivel personal de tal forma que cuando engendran el resultado es la persona del hijo: configuran la identidad real e incambiable del hijo. «Antes y más profunda que cualquier otra identidad, somos hijos, hermanos, padres o madres, esposos… Lo que somos, como familiares, lo somos dentro de una relación… Nuestras identidades familiares son relaciones de unión»[103].

El verbo *engendrar* tiene un contenido preciso y riquísimo en ambos niveles –el biológico y el de las relaciones interpersonales– de cada ser humano. No podemos dejar de ser hijo de quienes nos engendraron, ni madre o padre de aquellos que hemos engendrado, ni hermano, o nieto… Con independencia de ser un buen o un mal padre, o un buen hijo o un mal hermano, lo somos, y no nos está permitido dejar de serlo ni después de la muerte. Las relaciones familiares

103 Viladrich, P.J. *El valor de los amores familiares*. Ed RIALP, Madrid, 2005, 12 y ss.

son intrínsecas al *engendrar*. Intrínsecas y esenciales porque cada ser humano es un ser familiar. Esas relaciones ni son elegibles, ni dependen de nada más. En ellas estamos por derecho propio, desnudos de cualquier otra condición que no sea ser eslabón de esa cadena familiar concreta de cuerpos personales que transmiten la vida engendrando.

Aunque requeriría explicitarse y profundizarse más de lo que en este contexto es posible, es certero que los lazos familiares, la textura de esas relaciones intrínsecas a nuestro propio ser, es «darnos y acogernos *'a nosotros mismos'*… Lo característico, lo propio y exclusivo del amor y de la comunicación en familia es que nos damos y nos acogemos '*nuestra naturaleza de cuerpo personal'*. Nada más íntimo a nosotros mismos que nuestro propio cuerpo. Hay en esta intimidad un amor de una fuerza enorme y constante, a saber, el amor de sí mismo… Es el amor que cada persona humana tiene, como dotación innata, por su propio ser, por su propia naturaleza, por su propia carne y sangre. Ese amor de sí mismo a la propia carne y sangre es el que compartimos en familia en dos grandes y diferentes líneas. Una es la consanguinidad: por razón de engendramiento, son de nuestra *misma* carne y sangre… Otra es la conyugalidad: por elección libre… se han constituido como si fueran *una misma y propia carne*[104].

Las personas, por serlo, pueden acoger en su familia y adoptar como hijos a otras personas que no son de su carne y de su sangre, y darles y compartir los afectos propios de las relaciones familiares. Esto, que ha ocurrido seguramente desde que el hombre es hombre, no resta nada a las personas; por el contrario añade una dosis de humanidad que disminuye la soledad de quienes no están rodeados de otros de su carne y su sangre.

En la reproducción asistida «algo» se pierde siempre. «Algo» de diferente entidad en las diversas formas de *generar* que hemos tratado en este artículo y que recorremos ahora a modo de conclusiones.

1. Un hijo *generado* desde los gametos del varón y la mujer infecundos entre sí, conviviendo en unión estable, y comprometidos en su crianza y educación, es muy similar al hijo de la propia carne y sangre. Y es igual si es el resultado de una inseminación con los espermios obtenidos de una unión corporal de los progenitores. ¿Qué se pierde? Como los datos muestran, se pierde en salud de la madre y en riesgos de la vida y la salud de los hijos. No es igual curar una esterilidad o la infertilidad que forzar la fecundación de unos gametos que tal vez tengan anomalías y, por ello, carecen de poder fecundante.

El espacio procreador que forman los cuerpos personales de los padres, y que determina la identidad del hijo, es al mismo tiempo el espacio fisiológico privilegiado por la naturaleza. Establece un *filtro natural* que selecciona entre millones de espermios aquel, el mejor, capaz de fecundar el óvulo bien conformado y madurado en ese ciclo femenino. Cuando se fuerza artificialmente que se fecunden mutuamente ambos gametos se arriesga la salud. Generalmente para forzar la

104 Viladrich, *op. cit.* 71, 35 -36.

fecundación se necesita estimular el ovario, lo que tiene consecuencias negativas para la salud de la madre y para la vida y salud del hijo; del mismo modo que forzar la fecundación requiere manipular el esperma, lo que tiene consecuencias en la salud del hijo, como lo ponen de manifiesto los datos de que es más eficaz la inseminación con semen de donante que con semen del marido que sufre algún grado de infertilidad.

A su vez, en la situación natural el hijo engendrado pasa momentos en que es más vulnerable, las primeras etapas de su vida, en continuidad física en el espacio privilegiado del cuerpo de la madre que le gesta.

2. En segundo lugar, la cascada desencadenada cuando los gametos son de donantes, o se separa la generación de la gestación, no tiene límites. La pretensión de los programas es de disponer del hijo *reinventando* el proyecto original de la paternidad-maternidad. Los límites los pone el nivel biológico y sólo obviamente en sentido negativo: por las dos carencias que hemos señalado: la del filtro natural en el establecimiento de las relaciones biológicas específicas entre los gametos y la de comunicación entre el cuerpo de la madre y el cuerpo del hijo en el inicio de su desarrollo.

Los datos aportados muestran que el modelo «inventado» es biológicamente muy inferior al natural. El embrión *in vitro*, máxime congelado, está en una situación vital muy precaria y muy expuesto a un medio ambiente inhóspito. Pero que se le coloque fuera del sitio que le corresponde haciéndole más vulnerable, o que se someta a exámenes de selección, o que se le pueda, de hecho, abandonar, no significa que no sea un ser humano y por tanto posea el carácter personal propio y específico de los individuos de la estirpe de los hombres. La forma como se llega a la vida, ni los motivos que han llevado a generarlo, no cambian su entidad, ni le restan humanidad; es un ser humano.

Toda persona es capaz de percibir el misterio del hombre: la desproporción entre la fusión de los gametos de sus progenitores y el resultado, que es nada menos que un hombre dotado de inteligencia, libertad, capacidad de amar, de relaciones personales, de heroísmo y miseria. Por ello los resultados de esta experimentación humana, el fracaso de la selección del bebé perfecto, etc. podrían –¿deberían?– hablarnos del derecho de cada persona humana a ser engendrado, sin que nadie se otorgue el programarlo desde fuera. Debería hablarnos de la decisión por una buena terapia de la esterilidad. Curar y prevenir los factores –bien conocidos– que están llevando consigo una alarmante caída de la fecundidad.

3. La forma en cómo se han aplicado las TRA, desoyendo las evidentes objeciones de ciencia, ha creado un problema de salud pública que afecta a las próximas generaciones. Problema intergeneracional en el doble nivel humano. Por un lado, problemas de salud de las mujeres a las que se ha dicho que se les otorga derechos reproductivos sin límites, problemas de salud y fertilidad en las siguientes generaciones. Por otro lado, problemas humanos insolubles de rotura de la relaciones familiares vitales para las personas

y violentada en programas a prueba, experimentando contra evidencias ya sólidas de los daños que acarrean.

Un libro interesante escrito por una psiquiatra neonatal francesa[105] describe las cuestiones que atormentan a un imaginario hijo único que nace de una transferencia múltiple de embriones: ¿Quién a mí? ¿Quién ha creado mi vida? ¿Por qué estoy vivo y mis embriones hermanos no? Los sentimientos de poderoso se alternan con los de culpable por ser el que sobrevivió. ¿Tengo hermanos, primos? ¿Qué podría aprender de ellos sobre mi mismo?

Todo esto debe ser pensado de nuevo y debatido. Incluso oyendo la opinión de los así nacidos que van entrando ya en la edad adulta y tienen mucho que decir[106]. Va más allá de lo que se entiende por una asistencia a la reproducción ante problemas de infertilidad de una pareja estable.

Bibliografía online con la literatura científica de los temas tratados

López-Moratalla N. «Objeción de ciencia a Técnicas de Reproducción Asistida» en *Objeción de Conciencia*. Comisión de Ética y Deontología Médica del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid. Valladolid 2009, 113-132. (www.arvo.net).

López-Moratalla, N., Lago Fernández-Purón, M., Santiago, E.«Selección de embriones humanos. Diagnóstico Genético Preimplantación» *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 243-258, (www.aebioetica.org).

López-Moratalla, N. Palacios Ortega, S., Lago Fernández-Purón, M. Chinchilla Albiol, N. Beunza Santolaria, M..«Retraso en la edad de la procreación e infertilidad. El recurso a la reproducción asistida y selección de embriones. El problema intergeneracional». *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 325-340 (www.aebioetica.org).

López-Moratalla, N. Palacios Ortega, S «Retraso de la edad de la procreación, incremento de la infertilidad y aumento del recurso a la reproducción asistida. Consecuencias en la salud de los hijos» *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 259-274. (www.aebioetica.org).

López Moratalla, N. «Fecundación *in vitro* y la pérdida en la relación intergametos y en la relación inicial madre-hijo». En *La humanidad in vitro* (Coord. Jesús Ballesteros) Ed. Comares. Granada. 2000. (www.arvo.net).

Sánchez Abad, P.J. López-Moratalla, N. «Carencias de la comunicación biológica en las técnicas de reproducción asistida» *Cuadernos de Bioética* 70, 2009, 339-355. (www.aebioetica.org).

German Zurriaráin, R. «Técnicas de Reproducción Humana Asistida: determinación legal de la filiación y usuarias en el Derecho comparado». *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 201-214. www.aebioetica.org.

105 Bayle B, editor. L'embryon Sur Le Divan—Psychopathologie De La Conception Humaine. France: Elsevier/Masson; 2003.

106 Sieguel, S., Dittrich, Vollmann, J. «Ethical opinions and personal attitudes of young adults conceived by in vitro fertilization» *Journal of Medical Ethics*, 34, 2008, 236-240.

Anexo 1. HISTORIA DE LAS TÉCNICAS DE FECUNDACIÓN ASISTIDA

1. La historia se remonta a finales del siglo XIX. El comienzo de la fecundación *in vitro* (FIV) y transferencia de embriones (FIVET).

1890: En Inglaterra Walter Heape trasplanta embriones generados *in vitro* y la técnica se extiende a numerosas especies de animales.

1932: Aldous Huxley publica la novela de ciencia ficción «Un mundo feliz» que profetiza la tecnología de la reproducción humana artificial, la gestación *in vitro* y la selección programada de la humanidad. No se hizo esperar el inicio del proyecto de Programación de la Humanidad.

1934: Pincus y Enzmann publican, en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, la posibilidad de desarrollo *in vitro* de óvulos de mamíferos fecundados.

1937: La revista *New England Journal of Medicine* en el número de 21 de octubre, plantea que el «mundo feliz «de Aldous Huxley, puede estar cerca, ya que en conejos se ha logrado una preñez sin cópula; si se va a extrapolar a humanos debemos tomar posición.

1948: Miriam Menken y John Rock publican en la revista *American Journal of Obstetrics and Gynecology* la retirada de más de 800 óvulos humanos por diversos procedimientos. A más de 100 de ellos se les añaden espermios *in vitro*.

1959: Se abre la puerta a la FIVET con la publicación por Chang en la revista Nature del nacimiento de un conejo, fecundado *in vitro* (Chang, M.C., «Fertilization of rabbit ova *in Vitro*». *Nature* 184, 1959, 466-467).

2. En los años 60-70 surge y avanza la aplicación de esta tecnología de la reproducción con aureola de «gran milagro». El clima de los científicos y la acogida social en los años 60 estuvo a favor de continuar con la reproducción humana artificial. Se afirma que ya se trata sólo de mejorar y afinar las técnicas.

1961: Palmer realiza en Francia la primera retirada de oocitos por laparoscopia.

1966: Robert Edwards con otros investigadores fecundan por primera vez un oocito humano (Edwards, R.G., Donahue, R.P., Baramki, T.A., Jones, H.W.Jr. «Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured *in vitro*». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 15, 1966, 192-200).

1973: Carl Wood y John Leeton realizan, sin éxito, la primera transferencia a útero de un embrión huimano *in vitro* (De Kretzer, D., Dennis, P., Hudson, B., Leeton, J., Lopata, A., Outch, K., Talbot, J., Wood, C. «Transfer of a human zygote». *Lancet* 302, 1973,728-7299).

1976: Yves Meneso describe que un buen medio de cultivo de los embriones debe contener componentes que reflejen el entorno natural del folículo ovárico, las trompas de Falopio y del útero de oveja, conejo y humano. Y Patrick Steptoe y Robert Edwards Steptoe transfieren un embrión en estado de mórula que acaba en un embarazo ectópico (Steptoe, P.C.,

Edwards, R.G. «Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy». *Lancet* 307, 1976, 880-882).

1978: Nace en Julio Louise Brown cuya madre tenía obstruidas las trompas (Steptoe, P.C., Edwards, R.G. «Birth after the reimplantation of a human embryo». *Lancet* 312, 1978, 66).

1979: Comienza la estimulación ovárica a fin de disponer de varios oocitos por cada ciclo de estimulación del ovario.

3. En los años 80 aparecen los problemas serios, aún sin solucionar, en el reto de estimular el ovario, fortalecer la fecundación y lograr el cultivo del embrión y su implantación en útero. Comienza la donación de gametos y de embriones y los procesos de congelación.

1980: Lopata describe el primer ciclo de estimulación ovarica con citrato de clomifemno (Lopata, A., Johnston, I.W., Hoult, I.J., Speirs, A.I. «Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by *in vitro* fertilization of a preovulatory egg». *Fertility and Sterility* 33, 1978, 117-120) tras conseguirse el seguimiento del desarrollo folicular por ecografía.

1981: Nace el primer niño en USA, habiéndose realizado la estimulación ovárica de la madre con la hormona gonadotropina (hMG). Ese año y los siguientes continúa la investigación para conseguir más oocitos por ciclo y madurarlos en cultivo a fin de que sean aptos para una correcta fecundación (Trounson, A.O., Mohr, L.R., Wood, C., Leeton, J.F. «Effect of delayed insemination on in-vitro fertilization, culture and transfer of human embryos». *Journal of Reproduction and Fertility* 64, 1982, 285-294). Mientras tanto comienzan a aplicarse las técnicas en diversos países.

1982: Se usa por primera vez una forma menos invasiva de fecundación asistida, la GIFT o transferencia de gametos al útero (Craft, I., Djahanbakhch, O., McLeod, F., Bernard, A., Green, S., Twigg, H., Smith, W., Lindsay, K., Edmonds, K. «Human pregnancy following oocyte and sperm transfer to the uterus». *Lancet* 319, 1982, 1031-10333) a fin de que se fecunden en el cuerpo de la mujer. La menor eficacia en términos de embarazo generado hace que su uso no haya alcanzado extensión y siga siendo marginal.

Se celebra la primera reunión de pioneros de la FIVET.

1983: Se consigue la primera gestación de un embrión generado desde un óvulo donado a una mujer sin ovarios (Trounson, A., Leeton, J., Besanko, M., Wood, C., Conti, A. «Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized *in vitro*». *British Medicine Journal* 286, 1983, 835–838). Nace el primer embrión congelado (Trounson, A., Mohr, L. «Human pregnancy following cryopreservation thawing and transfer of an eight-cell embryo». *Nature* 305, 1983, 707–709).

1984: Se lleva a cabo en California la primera maternidad por encargo de la gestación a una mujer, de un embrión obtenido *in vitro* con óvulo de otra mujer. Comienza el enriquecimiento de los espermios (Cohen, J., Fehilly, C.B., Fishel, S.B., Edwards, R.G., Hewitt, J., Rowland,

G.F., Steptoe, P.C., Webster, J. «Male infertility successfully treated by in-vitro fertilization». *Lancet* 323, 1984, 1239-1240). Nacen trillizos y cuatrillizos con lo que aparece el problema de los embarazos múltiples. Mejora la inducción de la ovulación con gonadotropinas (Porter, R.N., Smith, W., Craft, I.L., Abdulwahid, N.A., Jacobs, H.S. «Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins». *Lancet* 324, 1984, 1284-1259).

1985: Comienza la donación de óvulos en Europa (Feichtinger, W., Kemeter, P. «Pregnancy after total ovariectomy achieved by ovum donation». *Lancet* 326, 1985, 722-723). Nace el primer embrión blastocisto crioconservado (Cohen, J., Simons, R.F., Fehilly, C.B., Fishel, S.B., Edwards, R.G., Hewitt, J., Rowlant, G.F., Steptoe, P.C., Webster, J.M. «Birth after replacement of hatching blastocyst cryopreserved at expanded blastocyst stage». *Lancet* 325, 1985, 647). Mejoran los sistemas de obtención de espermios (Temple-Smith, P.D., Southwick, G.J., Yates, C.A., Trounson, A.O., de Kretser, D.M. «Human pregnancy by *in vitro* fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis». *Journal of In vitro Fertilization and Embryo Transfer (IVF)* 2(3), 1985, 119-122).

1986: Se realiza por primera vez una modificación de las técnicas de FIVET, la transferencia al interior de la trompas del zigoto, para evitar anticuerpos antiesperma, que no es usada prácticamente con posterioridad (Devroey, P., Braeckmans, P., Smitz, J., Van Waesberghe, L., Wisanto, A., Van Steirteghem, A., Heytens, L., Camu, F. «Pregnancy after translaparoscopic zygote intrafallopian transfer in a patient with sperm antibodies». *Lancet* 327, 1986, 1329).

1988: Nace el primer bebé por fecundación mediante la inyección directa del espermio bajo la zona pelúcida del óvulo (Ng, S.C., Bongso, A., Ratnam, S.S., Sathananthan, H., Chan, C.L., Wong, P.C., Hagglund, L., Anandakumar, C., Wong, Y.C., Goh, V.H. «Pregnancy after transfer of sperm under zona». *Lancet* 332, 1988, 790). Avanzan con la disección de la zona pelúcida (Chen, J., Malter, H., Fehilly, C., Wright, G., Elsner, C., Kort, H., Massey, J. «Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pellucida to facilitate sperm penetration». *Lancet* 332, 1988, 162), hasta la microinyección en el oocito (Maloney, M.K., Veeck, L.L., Slusser, J., Hodgen, G.D., Rosenwaks, Z. «A preclinical evaluation of pronuclear formation by microinjection of human spermatozoa into human oocytes». *Fertility and Sterility* 49(5), 1988, 835-842).

1989: Se abre la puerta al diagnostico genético previo a la implantación (DGP) con la obtención de una biopsia del embrión y amplificación del DNA para conocer su sexo (Handyside, A.H., Pattinson, J.K., Penketh, R.J., Delhanty, J.D., Winston, R.M., Tuddenham, E.G. «Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification». *Lancet* 333, 1989, 347-349).

4. En los años 90 avanza la selección de embriones mediante diagnóstico genético previo a la implantación (cfr. revisión) y avanza la manipulación de los gametos.

1990: Aparece la manipulación del embrión para que eclosione y ayudar a su implantación (Cohen, J., Elsner, C., Kort, H., Malter, H., Massey, J., Mayer, M.P., Wiemer, K. «Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation». *Human Reproduction* 5(1), 1990, 7-13). Nacen gemelos de una inseminación (Fishel, S., Antinori, S., Jackson, P., Johnson, J., Lisi, F., Chiariello, F., Versaci, C. «Twin birth after subzonal insemination». *Lancet* 335, 1990, 722-723).

1991: Se confirma que la edad de la mujer disminuye su fertilidad debido a que baja la calidad de los oocitos (Navot, D., Bergh, P.A., Williams, M.A., Garrisi, G.J., Guzman, I., Sandler, B., Grunfeld, L. «Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility». *Lancet* 337, 1991, 1375-1377).

1992: Primer embarazo por inyección intracitoplasmática al óvulo, ICSI (Palermo, G., Joris, H., Devroey, P., Van Steirteghem, A.C. «Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte». *Lancet* 340, 1992, 17-18). Nacen tras congelación embriones generados de espermatozoides tomados del epidídimo (Patrizio, P., Silber, S., Ord, T., Marello, E., Balmaceda, J.P., Asch, R.H. «Replacement of frozen embryos generated from epididymal spermatozoa: the first two pregnancies». *Human Reproduction* 7, 1992, 652-653).

1993: Se confirma que las mutaciones genéticas que causan fibrosis quística, y cursan con ausencia de vasos deferentes, se transmiten a los hijos generados por las TRA (Patrizio, P., Asch, R.H., Handelin, B., Silber, S.J. «Aetiology of congenital absence of vas deferens: genetic study of three generations». *Human Reproduction* 8, 1993, 215-220).

1994: Comienza el uso de la extracción testicular de esperma (Silber, S.J., Nagy, Z.P., Liu, J., Godoy, H., Devroey, P., Van Steirteghem, A.C. «Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration». *Human Reproduction* 9(9), 1994, 1705-1709).

1995: Se usan precursores de los espermios en ICSI (Fishel, S., Green, S., Bishop, M., Thornton, S., Hunter, A., Fleming, S., al-Hassan, S. «Pregnancy after intracytoplasmic injection of spermatid». Lancet 345, 1995, 1641-1642). Se consigue embarazo tras la extracción testicular de esperma e ICSI en un caso de azoospermia no-obstructiva (Devroey, P., Liu, J., Nagy, Z., Goossens, A., Tournaye, H., Camus, M., Van Steirteghem, A., Silber, S. «Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia». *Human Reproduction* 10(6), 1995, 1457-1460). Nace un bebé después de maduración de oocitos, ICSI y cultivo del embrión (Barnes, F.L., Crombie, A., Gardner, D.K., Kausche, A., Lacham-Kaplan, O., Suikkari, A.M., Tiglias, J., Wood, C.,

Trounson, A.O. «Blastocyst development and birth after in-vitro maturation of human primary oocytes, intracytoplasmic sperm injection and assisted hatching». *Human Reproduction* 10, 1995, 3243-3247). Se descubre que en la activación del oocito en la ICSI juega un papel esencial un factor del espermatozoide (Dozortsev, D., Rybouchkin, A., De Sutter, P., Qian, C., Dhont, M. «Human oocyte activation following intracytoplasmic injection: the role of the sperm cell». *Human Reproduction* 10(2), 1995, 403-407).

1996: Se usa esperma crioconservado (Gil-Salom, M., Romero, J., Minguez, Y., Rubio, C., De los Santos, M.J., Remohí, J., Pellicer, A. «Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa». *Human Reproduction* 11(6), 1996, 1309-1313). Se descubre que varones con oligospermia grave tienen alteraciones en el cromosoma Y (Reijo, R., Alagappan, R.K., Patrizio, P., Page, D.C. «Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome». *Lancet* 347, 1996, 1290-1293).

1997: Se realiza una modificación de las TRA, para evitar la transmisión de enfermedades derivadas de las mitocondrias, mediante la transferencia del citoplasma de un oocito sin núcleo a un ovulo fecundado (Cohen, J., Scott, R., Schimmel, T., Levron, J., Willadsen, S. «Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs». *Lancet* 350, 1997, 186-187). Nacen niños de fecundación por ICSI de oocitos congelados (Porcu, E., Fabbri, R., Seracchioli, R., Ciotti, P.M., Magrini, O., Flamigni, C. «Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes». Fertility and Sterility 68, 1997, 724-726). Nacimiento de niños por la técnica de GIFT (Porcu, E., Dal Prato, L., Seracchioli, R., Petracchi, S., Fabbri, R., Flamigni, C. «Births after transcervical gamete intrafallopian transfer with a falloposcopic delivery system». *Fertility and Sterility* 67(6), 1997, 1175-1177). Se crea un sistema de transporte por aire de oocitos (Buckett, W.M., Fisch, P., Dean, N.L., Biljan, M.M., Tan, S.L. «*In vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection pregnancies after successful transport of oocytes by airplane». *Fertility and Sterility* 71(4), 1999, 753-735).

1998: Nacen bebés de oocitos inmaduros congelados y madurados *in vitro* (Tucker, M.J., Wright, G., Morton, P.C., Massey, J.B. «Birth after cryopreservation of immature oocytes with subsequent *in vitro* maturation». *Fertility and Sterility* 70, 1998, 578-579). Nacimiento tras ICSI con esperma obtenido por extracción testicular desde un varón con el síndrome de Klinefelter (Palermo, G.D., Schlegel, P.N., Sills, E.S., Veeck, L.L., Zaninovic, N., Menendez, S., Rosenwaks, Z. «Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's síndrome». *New England Journal of Medicine* 338(9), 1998,, 588-590). Primer nacimiento tras cultivo de un embrión en medio secuencial (Jones, G.M., Trounson, A.O., Gardner, D.K., Kausche, A., Lolatgis, N., Wood, C. «Evolution of a culture protocol for successful blastocyst development and pregnancy». *Human Reproduction* 13, 1998, 169-177).

1999: Nacimiento desde un óvulo vitrificado (Kuleshova, L., Gianaroli, L., Magli, C., Ferraretti, A., Trounson, A. «Birth following vitrification of a small number of human oocytes: Case Report». *Human Reproduction* 14, 1999, 3077-3079). Se transportan oocitos por vía aérea (Buckett, W.M., Fisch, P., Dean, N.L., Biljan, M.M., Tan, S.L. «*In vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection pregnancies after successful transport of oocytes by airplane». *Fertility and Sterility* 71, 1999, 753-755). Nacimientos desde oocitos crioconservados y espermios testiculares (Porcu, E., Fabbri, R., Petracchi, S., Ciotti, P.M., Flamigni, C. «Ongoing pregnancy after intracytoplasmic injection of testicular spermatozoa into cryopreserved human oocytes». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180, 1999, 1044-1045), o espermios epididimales (Porcu, E., Fabbri, R., Ciotti, P.M., Petracchi, S., Seracchioli, R., Flamigni, C. «Ongoing pregnancy after intracytoplasmic sperm injection of epididymal spermatozoa into cryopreserved human oocytes». *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 16(5), 1999, 283-285).

2000: Se transplanta tejido ovárico después de almacenamiento en congelación (Oktay, K., Karlikaya, G. «Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue». *New England Journal of Medicine* 342, 2000, 1919). Nace el primer niño procedente de oocitos y espermios congelados (Porcu, E., Fabbri, R., Damiano, G., Giunchi, S., Fratto, R., Ciotti, P.M., Venturoli, S., Flamigni, C. «Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation». *Molecular and Cellular Endocrinology* 169(1-2), 2000, 33-37).

2001: Nace un niño del esperma de un hombre moribundo (Belker, A.M., Swanson, M.L., Cook, C.L., Carrillo, A.J., Yoffe, S.C. «Live birth after sperm retrieval from a moribund man». *Fertility and Sterility* 76(4), 2001, 841-843).

2002: Nace el primer niño tras biopsia para DGP (De Boer, K., McArthur, S., Murray, C. Jansen, R. «First live birth following blastocyst biopsy and PGD analysis». Reproductive Biomedicine Online 4, 2002, 35). Nacimiento de un niño con uso de un medio libre de proteínas para el cultivo del embrión (Ali, J., Shahata M.A., Al-Natsha, S.D. «Formulation of a protein-free medium for human assisted reproduction». *Human Reproduction* 15, 2000, 145-156).

2003: Nace vivo después de vitrificación de oocitos (Yoon, T.K., Kim, T.J., Park, S.E., Hong, S.W., Ko, J.J., Chung, H.M., Cha, K.Y. «Live births after vitrification of oocytes in a stimulated *in vitro* fertilization-embryo transfer program». *Fertility and Sterility* 79(6), 2003, 1323-1326). Primer nacimiento tras estimulación ovárica con las hormonas folículo estimulantes (FSH) (Beckers, N.G., Macklon, N.S., Devroey, P., Platteau, P., Boerrigter, P.J., Fauser, B.C. «First live birth after ovarian stimulation using a chimeric long-acting human recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) agonist (recFSH-CTP) for *in vitro* fertilization». *Fertility and Sterility* 79(3), 2003, 621-623). Se mejora la implantación del embrión por alteración del endometrio (Barash, A., Dekel, N., Fieldust, S., Segal,

I., Schechtman, E., Granot, I. «Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing *in vitro* fertilization». *Fertility and Sterility* 79(6), 2003, 1317-1322). Nace un bebé tras eliminación de uno de los tres pronúcleos aparecidos en un zigoto (Kattera, S., Chen, C. «Normal birth after microsurgical enucleation of tripronuclear human zygotes: Case report». *Human Reproduction* 18, 2003, 1319-1322).

2004: Nace tras trasplante de tejido ovárico crioconservado (Donnez, J., Dolmans, M.M., Demylle, D., Jadoul, P., Pirard, C., Squifflet, J., Martinez-Madrid, B., van Langendonckt, A. «Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue». *Lancet* 364, 2004, 1405-1410). Por primera vez se preserva la fertilidad de una mujer con cáncer, mediante vitrificación de los oocitos (Rao, G.D., Chian, R.C., Son, W.S., Gilbert, L., Tan, S.L. «Fertility preservation in women undergoing cancer treatment». *Lancet* 363(9423), 2004, 1829-1830) y mediante crioconservación (Porcu, E., Fabbri, R., Damiano, G., Fratto, R., Giunchi, S., Venturoli, S. «Oocyte cryopreservation in oncological patients».*European Journal of Obstetrics, Gynecololgy and Reproductive Biology* 113 Suppl 1, 2004, S14-16). Se inicia el programa de madurar *in vitro* de los oocitos de un ciclo natural (Chian, R.C., Buckett, W.M., Abdul Jalil, A.K., Son, W.Y., Sylvestre, C., Rao, D., Tan, S.L. «Natural-cycle *in vitro* fertilization combined with *in vitro* maturation of immature oocytes is a potential approach in infertility treatment». *Fertility and Sterility* 82(6), 2004, 1675-1678). La transferencia de un solo embrión mantiene la eficacia de embarazo (Gardner, D.K., Surrey, E., Minjarez, D., Leitz, A., Stevens, J., Schoolcraft, W.B. «Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial». *Fertility and Sterility* 81(3), 2004, 551-555).

2005: Nace tras cultivo, descongelación y retrasplante de un corte de ovario (Meirow, D., Levron, J., Eldar-Geva, T., Hardan, I., Fridman, E., Zalel, Y., Schiff, E., Dor, J. «Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy». *New England Journal of Medicine* 353(3), 2005, 318-321).

2006: Se conserva congelado un ovario integro (Bedaiwy, M.A., Hussein, M.R., Biscotti, C., Falcone, T. «Cryopreservation of intact human ovary with its vascular pedicle». *Human Reproduction* 21, 2006, 3258-3269).

2007: Comienza a probarse la recogida de oocitos sin estimulación ovárica y su maduración posterior para donación (Holzer, H., Scharf, E., Chian, R.C., Demirtas, E., Buckett, W., Tan, S.L. «*In vitro* maturation of oocytes collected from unstimulated ovaries for oocyte donation». *Fertility and Sterility* 88(1), 2007, 62-67).

2008: Nacimiento de gemelos después de crioconservación de oocitos y eliminación de ambos ovarios en una paciente de cáncer (Porcu, E., Venturoli, S., Damiano, G., Ciotti, P.M., Notarangelo, L., Paradisi, R., Moscarini, M., Ambrosini, G. «Healthy twins delivered after oocyte cryopreservation and bilateral ovariectomy for ovarian cancer». *Reproductive Biomedicine Online* 17, 2008, 265-267).

Anexo 2. INFORMES EUROPEOS

Nyboe, A., Gianaroli, L., Nygren, K.G. «Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE». *Human Reproduction* 19, 2004, 490-503.

Nyboe, A., Gianaroli, L., Felberbaum, R., de Mouzon, J., Nygren, K.G. «Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE». *Human Reproduction* 20, 2005, 1158–1176.

European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Andersen, A.N., Gianaroli, L., Felberbaum, R., de Mouzon, J., Nygren, K.G. «Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE». *Human Reproduction* 21, 2006, 1680–1697.

Andersen, N.A., Goossens, V., *et al.* «Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European Registers by ESHRE». *Human Reproduction* 22, 2007, 1513–1525.

Andersen, N.A., Goossens, V. *et al.* «Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE». *Human Reproduction* 23, 2008, 756–771.

Andersen, A.N., Goossens, V., Bhattacharya, S., Ferraretti, A.P., Kupka, M.S., de Mouzon, J., Nygren, K.G.; European IVF-monitoring (EIM). Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). «Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*» 24 (6), 2009, 1267-1287.

de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). «Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE». *Human Reproduction* 25(8), 2010, 1851–1862.

International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, de Mouzon, J., Lancaster, P., Nygren, K.G., Sullivan, E., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Adamson, D. «World Collaborative Report on Assisted Reproductive Technology, 2002» *Human Reproduction*, 24 (9), 2009, 2310–2320.

Harper, J.C., Wilton, L., Traeger-Synodinos, J., Goossens, V., Moutou, C., SenGupta, S.B., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., De Rycke, M., Geraedts, J.P., Harton, G. «The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection». *Human Reproduction Update* 18 (3), 2012, 234-247.

Ferraretti, V., Goossens, J., de Mouzon, S., Bhattacharya, J.A., Castilla, V., Korsak, M. Kupka, K.G. Nygren, A. Nyboe Andersen. The European IVF-monitoring (EIM), and Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) «Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE» *Human Reproduction*, 27, 2012, 2571-2584.