



Donación de ovocitos

RESUMEN

Las tendencias del crecimiento poblacional global han generado cambios en los patrones culturales y en las necesidades de salud reproductiva. En la actualidad no son una excepción las mujeres que buscan embarazarse en el extremo óptimo de la fertilidad, o las que tienen alteraciones en la reserva folicular ovárica; en ambas circunstancias el pronóstico de embarazo es pobre. Desde hace algunos años la donación de ovocitos es una opción profertilidad disponible con altas tasas de éxito que, además de satisfacer el derecho genuino a la maternidad, nos ha enseñado más acerca de la fisiología reproductiva y del papel anatómico indiscutible del útero en la fertilidad. En España, la legislación vigente señala claramente el sentido anónimo y altruista de la donación de ovocitos, y establece la idoneidad de las donantes y los exámenes de laboratorio necesarios. El objetivo de este artículo es: compartir la experiencia adquirida durante los últimos años en el procedimiento de ovodonación realizado rutinariamente en la Unidad de Reproducción Vista Hermosa, en Alicante, España. Se insiste en el protocolo de estudio acorde con la legislación vigente, procedimientos técnicos y alcances del programa.

Palabras clave: donación de ovocitos.

José Jesús López-Gálvez¹
Juan Manuel Moreno-García¹
Víctor Saúl Vital- Reyes²

¹Unidad de Reproducción, Hospital Clínica Vistahermosa, Alicante, España.

²Departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

Oocyte donation

ABSTRACT

New trends in the global population growth have generated important changes in cultural patterns. Together with that, new requirements in reproductive health have emerged. For instance, it is frequent to observe women looking for a pregnancy at the edge of optimal fertility, as well as women with alterations in their ovarian reserve. Unfortunately, in both circumstances the prognostic of pregnancy is poor. From this point of view, ovocyte donation is a pro-fertility alternative which is available with high rates of success. Oocyte donation satisfies the genuine right of motherhood and in addition, it provides an opportunity to learn more about reproductive physiology and the irrefutable anatomical role of uterus in fertility. Current legislation in Spain clearly points to the anonymous and altruistic sense of oocyte donation, and states the suitability of donors and the essential laboratory tests. Thus, the goal of the present study is to share our experience in the egg donation procedures conducted routinely during several years in the Unit of Reproduction Vista Hermosa in Alicante, Spain; emphasizing the study protocol, which is congruent with the current legislation, as well as the technical procedures, and the program achievements.

Key words: egg donation.

Recibido: enero 2014

Aceptado: marzo 2014

Correspondencia

Dr. José Jesús Lopez-Gálvez
Clínica Universidad Pública Miguel Hernández
Avenida de Denia 103
03015 Alicante, España
jjlopezgalvez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Lopez-Gálvez JJ, Moreno-García JM, Vital- Reyes VS. Donación de ovocitos. Med Reprod 2014;6:145-157.

El crecimiento de la población ha traído cambios demográficos que se reflejan de manera distinta en las pirámides poblacionales de países desarrollados y en vías de industrialización. Un ejemplo al respecto es lo que ha sucedido en España en las últimas décadas, donde la pirámide poblacional se ha invertido; ahora se caracteriza por una base angosta y su parte superior está notoriamente conformada por un porcentaje importante de adultos. En España, en 2011, el índice de natalidad fue de 1.3 hijos por cada mujer, uno de los más bajos de Europa. Si se toma en cuenta que este índice de natalidad es, en parte, producto del número creciente de inmigrantes jóvenes atraídos por mejores condiciones de vida y trabajo, la tasa de natalidad en mujeres españolas sería sensiblemente menor. Además, la esperanza de vida general en el 2011 fue de 82.3 años.¹ Esto significa que las necesidades de salud se han atendido adecuadamente y en lo que respecta a salud reproductiva, el Estado ha jugado un papel relevante porque la seguridad social abarca los programas de anticoncepción y la atención a parejas con problemas de infertilidad; para esto se crearon unidades de planificación familiar y centros de reproducción asistida en prácticamente todos los hospitales de referencia. A partir de 1988 existe una legislación de las técnicas de reproducción asistida y una Comisión Nacional de Reproducción. En los últimos años esta legislación se ha ido modificando y adaptando a las necesidades sociales del país; en la actualidad es una de las más modernas y avanzadas de la Unión Europea.

Como consecuencia de los cambios demográficos, y de las variables socioculturales, en los últimos años se ha incrementado la edad de las parejas infértiles, específicamente la incorporación de la mujer al mundo laboral o universitario son algunas de las razones por las que pospone la maternidad, lo que ha incrementado la edad de búsqueda del embarazo, que repercute de manera directamente proporcional en la reserva ovárica²

lo que en conjunto con otros factores asociados a la infertilidad (estrés, estilo de vida, alimentación, toxicomanías, etc.) el pronóstico reproductivo se ve empobrecido. Un porcentaje importante de mujeres infértiles después de los 40 años de edad serán susceptibles de donación de ovocitos. Aunado a esto, el aumento de la edad materna se asocia de manera directa con el incremento de pérdidas fetales y de anomalías cromosómicas.³

Hoy día, en Europa, cerca de 50% de los ciclos de ovodonación se realizan en España, debido a las limitaciones en la legislación de otros países y a las mejoras en la comunicación. Los programas de ovodonación dan buenos resultados gestacionales con mayor eficacia al lograr un embrión más sano. Desde un punto de vista académico, la donación de ovocitos ha permitido conocer más acerca del fenómeno reproductivo y, específicamente, del papel que juegan de manera separada el ovocito, el espermatozoide, el embrión y el útero.

Los primeros reportes de la eficacia de la donación ovocitaria en mamíferos se remontan a 1891,⁴ cuando en condiciones experimentales se logró el nacimiento resultante de la donación de ovocitos en la coneja. Un poco menos de un siglo después se reportó el primer nacimiento posterior a donación de ovocitos en la mujer.⁵ Desde entonces, y a la par del desarrollo científico y tecnológico de las técnicas de reproducción asistida, el procedimiento de donación de ovocitos ha evolucionado de manera sorprendente. De acuerdo con el último reporte de EIM-ESRHE (European IVF-monitoring and the European Society of Human Reproduction and Embryology) en el año 2009 se registraron 21,604 ciclos de ovodonación, de los que 10,982 se realizaron en España y la tasa global de embarazo por transferencia fue de 42.3%.⁶

En este contexto, el objetivo de este artículo es compartir la experiencia del programa de ovodo-



nación que existe desde hace más de 20 años en la Unidad de Reproducción de Alicante, España.

Aspectos legales de la ovodonación en España^{7,8}

La legislación española en materia de reproducción humana asistida se remonta a la Ley 42/1988, sobre donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos. Y, consecuentemente, al Real Decreto 412/1996, por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida y se regula la creación y organización del registro nacional de donantes de gametos y pre-embryones con fines de reproducción. Y la más reciente modificación de las técnicas de reproducción humana asistida vertidas en la Ley 14/2006 que establece que: las técnicas de reproducción asistida están reguladas por esta ley que controla la actuación médica ante la infertilidad humana, facilitando la procreación cuando otras terapias resultan inadecuadas o ineficaces. Estas técnicas también se aplican en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario y en la investigación y experimentación con gametos u óvulos humanos fecundados, siempre en los términos autorizados en la ley citada, específicamente en el Artículo 5, sobre donantes y contratos de donación, se establece que:

1. La donación de gametos y pre embriones para las finalidades autorizadas por esta Ley es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado.
2. La donación sólo será revocable cuando el donante precise para sí los gametos donados, siempre que en la fecha de la revocación aquéllos estén disponibles. A la revocación procederá la devolución por el donante de

los gastos de todo tipo originados al centro receptor.

3. La donación nunca tendrá carácter lucrativo o comercial. La compensación económica resarcitoria que se pueda fijar sólo podrá compensar, estrictamente, las molestias físicas y los gastos de desplazamiento y laborales que puedan derivarse de la donación y no podrá suponer incentivo económico para ésta. Cualquier actividad de publicidad o promoción por parte de centros autorizados que incentive la donación de células y tejidos humanos deberá respetar el carácter altruista de aquélla, no pudiendo, en ningún caso, alentar la donación mediante la oferta de compensaciones o beneficios económicos. El Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, fijará periódicamente las condiciones básicas que garanticen el respeto al carácter gratuito de la donación.
4. El contrato se formalizará por escrito entre los donantes y el centro autorizado. Antes de la formalización, los donantes habrán de ser informados de los fines y consecuencias del acto.
5. La donación será anónima y deberá garantizarse la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes por los bancos de gametos, así como, en su caso, por los registros de donantes y de actividad de los centros que se constituyan. Los hijos nacidos tienen derecho por sí o por sus representantes legales a obtener información general de los donantes que no incluya su identidad. Igual derecho corresponde a las receptoras de los gametos y de los pre-embryones. Sólo excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias que comporten un peligro cierto para la vida o la salud del hijo o cuando

proceda con arreglo a las Leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, siempre que dicha revelación sea indispensable para evitar el peligro o para conseguir el fin legal propuesto. Dicha revelación tendrá carácter restringido y no implicará en ningún caso publicidad de la identidad de los donantes.

6. Los donantes deberán tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico deberá cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes que incluirá sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar, según el estado de los conocimientos de la ciencia y de la técnica existentes en el momento de su realización, que los donantes no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia. Estas mismas condiciones serán aplicables a las muestras de donantes procedentes de otros países; en este caso, los responsables del centro remitir correspondiente deberán acreditar el cumplimiento de todas las condiciones y pruebas cuya determinación no se pueda practicar en las muestras enviadas a su recepción. En todo caso, los centros autorizados podrán rechazar la donación cuando las condiciones psicofísicas del donante no sean las adecuadas.
7. El número máximo autorizado de hijos nacidos en España que hubieran sido generados con gametos de un mismo donante no deberá ser superior a seis. A los efectos del mantenimiento efectivo de ese límite, los donantes deberán declarar, en cada donación, si han realizado otras previas, así como las condiciones de éstas, e indicar el momento y el centro en el que se hubieran

realizado las donaciones. Será responsabilidad de cada centro o servicio que utilice gametos de donantes comprobar de manera fehaciente la identidad de los donantes, así como, en su caso, las consecuencias de las donaciones anteriores realizadas en cuanto a la generación de hijos nacidos previamente. Si se acreditase que el número de estos supera el límite establecido, se procederá a la destrucción de las muestras procedentes de ese donante. A partir de la entrada en funcionamiento del Registro Nacional de Donantes (artículo 21), la comprobación de esos datos podrá hacerse mediante consulta al registro correspondiente.

8. Las disposiciones de este artículo serán de aplicación a los supuestos de donación de gametos sobrantes no utilizados en la reproducción de la propia pareja para la reproducción de personas ajenas a ella.

Características de las donantes^{7,8}

La legislación española establece que la donación de ovocitos debe ser anónima y nunca tendrá un carácter lucrativo o comercial. La donante deberá tener más de 18 años y plena capacidad de obrar y el límite superior de edad será de 35 años. El estado psicofísico de las donantes deberá cumplir los términos de un protocolo obligatorio de estudio, que tendrá carácter general e incluirá las características fenotípicas y con previsión de que no padezca enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles. Así mismo, se deberá garantizar que el donante tiene la máxima similitud fenotípica e inmunológica, y las máximas posibilidades de compatibilidad con la mujer receptora y su entorno familiar. Por lo tanto, a la hora de seleccionar a una donante debe comprobarse que goza de buen estado de salud psicofísico, y ausencia de historial familiar o personal de enfermedades genéticas o antecedentes persona-



les de enfermedades cardiovasculares, ceguera, artritis severa, diabetes juvenil, alcoholismo, esquizofrenia, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, etc.

Se debe corroborar el grupo sanguíneo y Rh y descartar infecciones virales (hepatitis B y C, HIV y sífilis) y, en casos de sospecha clínica, evaluar los estudios analíticos complementarios para la detección de fases infectivas por: toxoplasma, rubéola, herpes virus, citomegalovirus, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, entre otros.

Debido a la alta prevalencia de fibrosis quística, que es una enfermedad autosómica recesiva frecuente en la población de Europa del Norte, se recomienda incluir en el estudio de las donantes de ovocitos y de los donantes de semen esta posibilidad diagnóstica de que uno de los receptores se vuelva portador. Es recomendable realizar un estudio hematológico completo con recuento total y volumen corpuscular medio en la población mediterránea para descartar el riesgo de transmisión de beta-talasemia.

Las donantes de ovocitos deben ser informadas del procedimiento que se les realizará para eliminar todas sus dudas. Será obligatorio que firmen la autorización del mismo a través del Consentimiento Informado en un documento que les será entregado por el centro, en el que figurarán los fines y consecuencias del acto, y los procedimientos y estudios que se le realizarán.

Selección y estudios en la donante de ovocitos en la Unidad de Reproducción, Alicante

El reclutamiento es voluntario y altruista, y se efectúa a través de la difusión autorizada en medios de comunicación local y de manera verbal entre las propias donantes que, siendo atraídas al programa debido a la garantía y seguridad

que les confiere la Unidad de Reproducción de Alicante. La selección se realiza mediante una entrevista personalizada por los embriólogos del centro, registrando la siguiente información: fecha de la entrevista, datos demográficos (nombre y apellidos, identificación, dirección, población, teléfono, fecha de nacimiento, profesión y ocupación), fenotipo (grupo étnico, talla, peso, color de piel, color de ojos, color y tipo de pelo), historia médica personal (enfermedades de la infancia, enfermedades actuales, tabaquismo, alcoholismo, farmacodependencia), historia médica familiar (antecedentes patológicos en familiares de primera línea) e historia reproductiva (periodos menstruales, gestaciones previas, métodos anticonceptivos, cirugías, parejas sexuales, última revisión ginecológica y fecha de la última menstruación) y árbol genealógico familiar. En todas las donantes que satisfacen los criterios de selección se realiza: reconocimiento médico (examen físico, revisión ginecológica y ecografía pélvica vaginal), analíticas generales (hemograma, pruebas de coagulación, grupo sanguíneo, factor Rh y bioquímica sanguínea), serológicas infecciosas (HIV, HVC, HVB y sífilis), tamiz genético (cribado familiar genético y cariotipo), y cuando la pareja de la receptora tiene el gen de fibrosis quística y a petición explícita de ella, se realiza un estudio de mutaciones relacionadas.^{7,8}

Indicaciones de la donación de ovocitos

Las indicaciones de este procedimiento se engloban en pacientes con ausencia de ovocitos, bajo número y calidad, alteraciones genéticas y aborto secundario. Últimamente las indicaciones aumentaron debido a los fracasos en las técnicas de reproducción asistida⁹ (Cuadro 1).

Estimulación ovárica en donadoras de ovocitos

En las donantes de ovocitos los esquemas de hiperestimulación ovárica controlada, al igual

Cuadro 1. Indicaciones de la donación de ovocitos

| Insuficiencia ovárica primaria | Pacientes con función ovárica | Alteraciones genéticas |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Disgenesia gonadal • Síndrome de Turner • Síndrome de Savage • Síndrome de Swyer • Exposición a radiación o quimioterapia • Reducción quirúrgica de masa ovárica. • Ooforectomía • Galactosemia • Deficiencia de 17-alfa hidroxilasa • Enfermedad de Addison, tiroiditis, insuficiencia adrenal, anemia perniciosa, diabetes mellitus, miastenia gravis • Pacientes con síndrome del X-frágil • Menopausia | <ul style="list-style-type: none"> • Fallas repetidas de fertilización in vitro • Bajas respondedoras FIV • Mala calidad ovocitaria o embrionaria • Falla repetida de fecundación • Falla repetida de implantación • Pérdida repetida de la gestación • Ovarios inaccesibles para FIV. | <ul style="list-style-type: none"> • Autosómicas dominantes (ejemplo: cataratas congénitas) • Autosómicas recesivas (ejemplo: fibrosis quística, talasemia) • Enfermedades ligadas al sexo (ejemplo: hemofilia) • Síndrome de Turner (XO) • Mosaicismos, inversiones, traslocaciones: deleciones en cualquier región del brazo largo o corto del cromosoma X • Mutaciones en el cromosoma X (ejemplo: permutación del gen FR M1) |

que en las pacientes que reciben fertilización *in vitro*, deben fundamentarse en la individualización del esquema farmacológico, que tiene como objetivo prioritario la recuperación de una cohorte de ovocitos maduros y la prevención de complicaciones potenciales, como el síndrome de hiperestimulación ovárica. De manera ordinaria las donantes de óvulos son mujeres jóvenes y sanas, por lo que la identificación prospectiva de la respuesta ovárica en un porcentaje importante de los casos asegura la atención clínica optimizada del esquema farmacológico de hiperestimulación ovárica¹⁰ y que desde nuestro punto de vista debe basarse en el riesgo-beneficio; esto significa que la pauta farmacológica debe ser segura, sencilla y mimizar al máximo el riesgo de complicaciones.

La evolución de los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada ha ido de la mano de la disponibilidad de nuevos fármacos y de los resultados reproductivos obtenidos. Quizá uno de los esquemas de hiperestimulación ovárica controlada más ampliamente utilizado, con buenos resultados, es el protocolo largo, donde se utilizan agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH), gonadotrofinas e inducción de la ovulación con gonadotrofina coriónica humana (hGC), aunque ello implica

mayor prevalencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Los antagonistas de la GnRH (atGnRH) para esquemas de hiperestimulación tienen pautas farmacológicas más flexibles y, lo más importante, permiten su prescripción para inducir la ovulación y, con ello disminuir la posibilidad de síndrome de hiperestimulación ovárica.¹¹

En nuestro grupo (Unidad de Reproducción, Hospital Clínica Vistahermosa), desde el año 2009, utilizamos de manera ordinaria en donantes de ovocitos el esquema de hiperestimulación ovárica controlada con dosis bajas de gonadotrofinas, atGnRH e inducción de la ovulación con aGnRH (Figura 1). De manera general, utilizamos en ciclo previo a la hiperestimulación ovárica controlada anticonceptivos orales y efectuamos ecografía ginecológica entre el día 15-21 del ciclo anterior para evaluar el útero y anexos; si los hallazgos son de normalidad iniciamos el esquema de estimulación con FSHr (hormona folículo estimulante de origen recombinante) a partir del tercer día del ciclo, la dosis fluctúa entre 150-225 UI/24 horas, y se individualiza según la edad, índice de masa corporal (IMC), número basal de folículos antrales y al antecedente de respuesta ovárica obtenida en un ciclo previo de ovodonación.

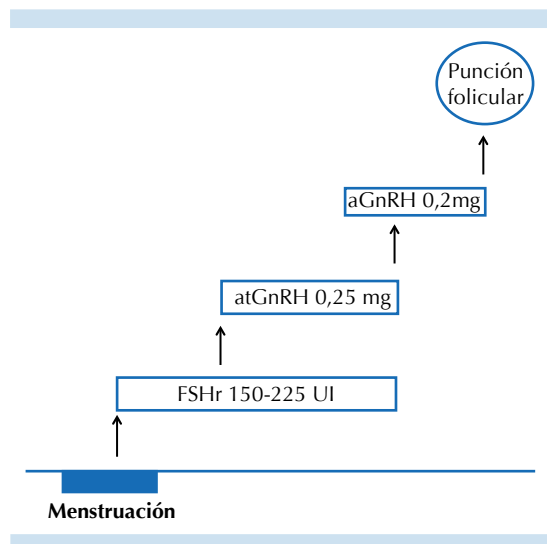


Figura 1. Protocolo de hiperestimulación ovárica controlada en donadoras de ovocitos.

Realizamos control ecográfico alrededor del día 7 del ciclo de hiperestimulación ovárica controlada, e iniciamos el antagonista normalmente en protocolo fijo a partir del sexto día de la utilización de la FSHr y en algún caso en protocolo variable cuando el tamaño medio folicular esté entre 13-14 mm. Cuando se tienen ≥ 3 folículos de 18-20 mm (lo óptimo es obtener, al menos, el desarrollo de 10-12 folículos y 8 ovocitos maduros) se aplican 0.2 mg de acetato de triptolero y 36 horas después se realiza la punción ovárica. Con el objeto de precisar el momento de la punción ovárica y evitar imprevistos, ordinariamente se solicita a las donantes que al momento de la aplicación del aGnRH envíen un mensaje de texto vía telefónica, que permite mayor certidumbre de la programación de la captación ovocitaria. En este procedimiento es muy importante la información o explicación a la donante acerca de la auto-aplicación de los fármacos; con esto se asegura su aplicación correcta. En caso contrario se tendrían que administrar diariamente en el centro por el personal de enfermería; en esta unidad hay personal capacitado para

instruir a las donantes en este procedimiento. La cancelación de la hiperestimulación ovárica controlada en donantes de ovocitos se plantea cuando no es posible garantizar, al menos, la existencia de cinco ovocitos maduros o se trata de un cuadro de síndrome de hiperestimulación ovárica; esto puede producirse cuando existen más 25 folículos (estradiol sérico > 3500 pg/mL). Si la donante se aplica correctamente la medicación pocas veces hay baja respuesta ovárica; por el contrario y relacionado con el esquema de hiperestimulación ovárica controlada y alta respuesta, podremos enfrentarnos a donantes con desarrollo folicular exagerado, en donde se potencian las complicaciones asociadas con la punción y de síndrome de hiperestimulación ovárica. Por estas razones se recomiendan las cancelaciones tempranas del ciclo de hiperestimulación ovárica controlada en este grupo de pacientes. La individualización del esquema de hiperestimulación ovárica controlada y la aplicación de agonistas en la inducción de la ovulación aporta la seguridad de mínimas complicaciones en este tipo de pacientes.

Sincronización receptora-donante

Quizá acoplar el proceso de hiperestimulación ovárica controlada de la donante de ovocitos con las condiciones biológicas de la receptora sea uno de los pasos determinantes del éxito reproductivo de este procedimiento de reproducción asistida. El preámbulo de la sincronización receptora-donante de ovocitos es, hasta donde las posibilidades técnicas lo permita, la procuración de la mayor similitud fenotípica e inmunológica, lo que implica dos diferentes tipos de sincronización (serie y en paralelo) acordes con las estrategias y posibilidades de cada centro de reproducción asistida.¹²

En nuestro centro, con el propósito de satisfacer la similitud fenotípica y de grupo y Rh sanguíneos receptor-donante siempre se realiza la

sincronización en paralelo; es decir, se asigna una donante a cada receptora con base en la similitud fenotípica e inmunológica. Para esto se hace coincidir el inicio de la hiperestimulación ovárica controlada de la donante, con el inicio del ciclo de la receptora; frecuentemente se indican anticonceptivos orales a la donante o a la receptora, o a las dos. La flexibilidad de la preparación hormonal endometrial en la receptora permite la sincronización en paralelo adecuada y óptimos resultados reproductivos.

El esquema que habitualmente se utiliza en la preparación endometrial de la receptora incluye estrógenos a dosis progresivas (estradiol 2 mg el día 1-8; estradiol 4 mg el día 9-12; estradiol 6 mg el día 13 en adelante); esto ofrece, a partir del inicio de la administración de los estrógenos, un periodo de ventana con una duración cercana a 30 días, y permite sincronizar una adecuada transferencia embrionaria (endometrio ≥ 6.5 mm). En las receptoras con función ovárica en el ciclo anterior se administran anticonceptivos orales y el día 16 se aplica aGnRH de depósito.

En nuestro programa de donación de ovocitos, de manera sistemática, transferimos en fase de blastocisto y, ocasionalmente, en día 3; por ello a partir del día de la captación ovocitaria se prescriben, en conjunto con el estrógeno, 600-800 mg/24 h de progesterona micronizada por vía vaginal. En algún caso, sobre todo en mujeres de edad materna avanzada, con antecedentes de falla en la implantación, trombofilias, o abortos tempranos sin causa aparente, se prescribe heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 40 mg/día) o ácido acetil salicílico (100 mg/día). Si se corrobora el embarazo se continúa con la medicación hasta que ecográficamente se escucha el latido cardíaco (7-8 semanas). También se prescriben, de manera rutinaria, preparaciones multivitamínicas ricas en ácido fólico. En casos de endometrio insuficiente se incrementa la dosis de estrógeno y se asocian vasodilatadores (sildenafil).

Edad de la receptora

El límite superior de edad de la receptora es un tema de controversia. Hay dos aspectos que deben tomarse en cuenta: la variación o no de las tasas de éxito asociadas con el número de embriones a transferir, y el incremento natural de complicaciones obstétricas en mujeres de edad avanzada. La mayor parte de las evidencias señalan que las tasas de éxito no disminuyen en función de la edad de la receptora, ni las tasas de embarazos por transferencia.^{13,14} A pesar de lo referido, cuando la receptora tiene más de 45 años nuestros resultados son comparativamente menores. Con respecto al incremento del riesgo obstétrico asociado a la edad es inherente a la edad cronológica en mujeres de edad avanzada el aumento de muerte fetal, bajo peso, hipertensión y diabetes.^{15,16} Existe amplio consenso con respecto a la consejería previa a la receptora con edad materna avanzada acerca de los riesgos perinatales y de la necesidad de la evaluación adecuada del estado de salud previo al inicio del tratamiento. De acuerdo con lo que hoy en día se mantiene con respecto al límite superior de edad de las receptoras de ovocitos, en nuestra Unidad desaconsejamos la recepción ovocitaria a edades mayores de 50 años.

Preparación endometrial

La manipulación farmacológica del endometrio, de acuerdo con la administración exógena de estrógenos y progesterona en la receptora de ovocitos, se dirige, fundamentalmente, a mimizar las condiciones morfo funcionales del endometrio que, luego de la transferencia embrionaria, propicien la implantación y de manera conjunta mantengan el ambiente local endometrial necesario para la implantación y desarrollo de la gestación temprana; esto favorece el funcionamiento sincrónico de la placenta, que se logra de manera simplista con la administración previa de anticonceptivos orales y el frenado hipofisario previo con aGnRH y al inicio del ciclo con la



administración de estrógenos a dosis progresivas con el fin de estimular la proliferación endometrial, y cuando el grosor endometrial evaluado a través de ecografía alcance un punto crítico (> 6 mm) se prescriben progestágenos para inducir la transformación secretora del endometrio y minimizar la ventana de implantación sincronizada con la transferencia embrionaria.¹⁷

Los primeros embarazos obtenidos con ovodonación en receptoras sin función ovárica demostraron que el tratamiento secuencial, con dosis crecientes de estrógenos exógenos para mimizar el ciclo natural, complementado con progesterona a partir del día 15 del ciclo artificial, era suficiente para la preparación endometrial. El tratamiento secuencial con estrógenos y progesterona produce concentraciones fisiológicas de estos esteroides y efectos en la maduración endometrial, capaces de dar soporte a la implantación y mantener el crecimiento embrionario. Las dosis progresivas de estrógenos recomendadas son: 2 mg/día (días 1 al 5-8); 4 mg/día (días 6-9 al 11); 6 mg/día (día 12 en adelante).¹⁸

La fase de preparación endometrial con estrógenos debe ser, al menos, de 11 días, por esto lógicamente la fase de administración iatrogénica puede prolongarse más allá de 12-14 días, que suele ser la duración de la fase folicular de un ciclo natural. No obstante, el límite de la duración de la administración de estrógenos solos va de 3 a 15 semanas; sin embargo, después de las nueve semanas de tratamiento estrogénico la incidencia de desestructuración del endometrio y sangrado es elevada, por lo que es recomendable no sobrepasar nueve semanas de sustitución hormonal con estrógeno solo. El tratamiento con estrógeno después de la transferencia embrionaria se mantiene hasta el día de la determinación de la fracción beta de hGC en sangre si es negativa, o hasta la semana 8-12 de la gestación si se corrobora el embarazo. El inicio de la

progesterona está condicionado, primariamente, a las características ecográficas del endometrio (endometrio de morfología trilaminar con grosor mayor de 6 mm) y al momento de la punción folicular de la donante. Se puede iniciar la administración de progesterona micronizada a razón de 800 mg al día en el momento de la obtención ovular o al siguiente día sin que haya efecto en los resultados clínicos; de la misma manera, la continuidad de la prescripción de progesterona estará en relación con la confirmación del embarazo mediante la determinación sérica de la fracción beta de hGC.¹⁹⁻²¹ El esquema de preparación endometrial en receptoras de óvulos con función ovárica se muestra en la Figura 2.

RESULTADOS

De los procedimientos de reproducción asistida actualmente disponibles, la donación de ovocitos es la técnica que arroja mejores resultados reproductivos. De acuerdo con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, 43.4% de las transferencias de embriones

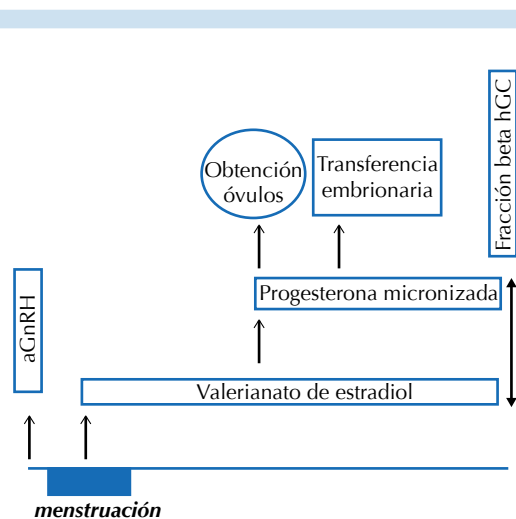


Figura 2. Preparación endometrial en receptoras de ovocitos.

conseguidas con ovocitos donados terminaron en el nacimiento de un niño vivo.²²

La tasas de embarazo en ovodonación son significativamente mayores que las reportadas para fertilización in vitro porque se utilizan ovocitos de mujeres jóvenes y, con ello, embriones más sanos.²³

A la par del desarrollo y optimización de los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada y de la mejora tecnológica de los laboratorios de reproducción asistida, en los últimos años los resultados reproductivos de ovodonación han mejorado de manera ostensible. Un ejemplo son los resultados publicados por Garrido y colaboradores,²⁴ que analizaron 15,972 ciclos de ovodonación y reportaron una tasa global de gestación de 61.2%, tasa de gestación clínica de 53.6% y tasa de implantación de 40.1%.

Durante el año 2012 en nuestra Unidad se efectuaron 456 ciclos de ovodonación. La media de embriones transferidos fue de 2, la tasa de embarazo por transferencia de 60.5% y la de aborto de 14.5%. El promedio de edad de las donantes de ovocitos fue de 25.7 años y la de las receptoras de 41.2 años.

Factores pronósticos

La edad de la donadora de ovocitos es un factor pronóstico determinante del éxito de este procedimiento. Este hecho implica mejor reserva folicular ovárica y calidad ovocitaria mayor. En contraparte, en la receptora algunas causas podrían determinar el fracaso de estas técnicas: factor uterino (hipoplasia uterina, pólipos endometriales, miomas submucosos, miomas intramurales de gran tamaño, síndrome de Asherman, endometritis, adenomiosis, etc.); factor tubario (hidrosalpinx), factor endometrial (mala respuesta farmacológica, con grosor endometrial insuficiente); factor cervical (canal cervical

estenótico o problemático a la canulización) y secundariamente transferencia embrionaria difícil.²⁵ Los principales factores determinantes de éxito en la donación de ovocitos son: ausencia de afecciones ginecológicas, grosor endometrial trilaminar ≥ 7 mm al momento de la transferencia embrionaria, transferencia embrionaria sin dificultad e indiscutiblemente la disponibilidad de embriones de buena calidad (idealmente en etapa de blastocisto).

Complicaciones

Por fortuna, la incidencia de complicaciones en ovodonación es sumamente baja y equiparable con la reportada para pacientes con procedimientos de fertilización in vitro convencionales.^{26,27}

Una pregunta común en las donantes voluntarias y altruistas de ovocitos que aceptan los ciclos repetidos de hiperestimulación ovárica controlada, es la posibilidad de menopausia prematura e infertilidad. Desde un punto de vista lógico, la hiperestimulación ovárica controlada "rescata" una cohorte folicular inmersa en el ciclo ovárico, de ovocitos que de manera natural están destinados a la atresia y apoptosis; por eso se sugiere que los ciclos de estimulación no alteran la reserva ovárica porque existe limitación en el número de ciclos, intervalo e individualización de los esquemas acordes con la característica y respuesta durante la hiperestimulación ovárica controlada.^{28,29}

Otros temas de interés en la donación de ovocitos son: frecuencia de malformaciones fetales asociadas al procedimiento y, específicamente, al tratamiento hormonal de preparación endometrial y apoyo temprano gestacional. Hasta ahora no existen datos de mayor número de malformaciones congénitas, a pesar de la edad de la receptora, la frecuencia de complicaciones obstétricas es apenas un poco mayor.^{30,31}



CONCLUSIONES

Los cambios sociales han generado necesidades reproductivas diferentes condicionadas por el retraso de la maternidad (incorporación de la mujer al ámbito laboral), segundas nupcias (deseo de nuevo embarazo) y aparición de nuevos modelos familiares (mujeres solas, parejas de mujeres). En la actualidad es cada vez más frecuente ver mujeres que buscan el embarazo en el extremo óptimo de fertilidad y, consecuentemente, con edad avanzada y alteraciones en la reserva folicular ovárica y pobre pronóstico de embarazo.

En España, la donación de ovocitos está regulada por la Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida, donde claramente se señala el sentido anónimo y altruista de la donación de ovocitos y se establecen: la idoneidad de las mujeres donantes y los exámenes de laboratorio necesarios.

La selección de las donantes debe iniciarse con una entrevista que permita evaluar el estado psico-social, registrar rasgos fenotípicos y estructurar una historia clínica completa. Después se solicitan: hemogramas completos, cuantificación de plaquetas, pruebas de coagulación, grupo sanguíneo, Rh, glucosa, urea, creatinina, examen general de orina, serológicas (sífilis, VIH, VHB, VHC). Es recomendable solicitar cariotipo y valorar el estudio genético de fibrosis quística. Las aspirantes a donación de ovocitos deben contar con una evaluación ginecológica previa que incluya una citología cérvico-vaginal y en caso necesario cultivo de secreciones genitales.

Las indicaciones actuales de donación de ovocitos comprenden: pacientes con insuficiencia ovárica, mala respuesta a la fertilización *in vitro* y alteraciones genéticas.

Por lo que se refiere al esquema de hiperestimulación ovárica controlada en las donantes,

se recomienda su individualización. La edad juega un papel decisivo porque la mayoría de estas mujeres son jóvenes y lógicamente se parte del supuesto de una respuesta normal y, con ello, un esquema suave y flexible de estimulación. Para la inducción de ovulación se recomienda la aplicación rutinaria de aGnRH, con lo que disminuye de manera importante el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

La sincronización donante-receptora de ovocitos debe realizarse con base en los recursos y experiencia de cada centro de reproducción. En nuestro centro realizamos la sincronización en paralelo, con el propósito de aparear el inicio de la hiperestimulación ovárica controlada en la donante y la preparación en la receptora, con la intención de realizar la transferencia embrionaria lo antes posible luego de cersiorarse que el endometrio es adecuado.

Existen diferentes pautas de preparación endometrial de la receptora que deben acomodarse a las características de cada paciente. Nosotros casi siempre utilizamos anticonceptivos orales en ciclo previo, frenado hipofisario con aGnRH, y al inicio del ciclo menstrual dosis progresivas de estrógenos orales con monitorización de la respuesta endometrial mediante ecografías seriadas y, al momento de la captación ovocitaria iniciamos el aporte exógeno de progesterona y estrógenos. Con base en los resultados de la determinación de fracción beta de hGC 14 días después, se decide continuar hasta la semana 9 de gestación, luego de corroborar el embarazo o, en caso negativo, cancelar la administración hormonal.

El éxito del procedimiento de donación de ovocitos está determinado, fundamentalmente, por la calidad de los embriones obtenidos, preparación y receptividad endometrial y el procedimiento de transferencia embrionaria.

Las tasas de embarazo-transferencia en ciclos de ovodonación son superiores a 50%; todo indica que es el procedimiento de reproducción asistida con mayor éxito de embarazo.

Cuando el varón es mayor de 40 años la donación de ovocitos puede disminuir la frecuencia de abortos porque el ovocito es capaz de reparar algunas alteraciones del ADN espermático.

La frecuencia de malformaciones fetales asociadas al procedimiento de donación de ovocitos es equiparable con la observada en la población general, pero minizada por la edad de las donantes y la calidad ovocitaria.

En las receptoras de ovocitos las complicaciones obstétricas se asocian directamente con la edad.

El programa de ovodonación permite disminuir la incidencia de embarazo múltiple sin repercusión en la eficacia del procedimiento. Puede transferirse un embrión de alta calidad sin disminuir las tasas de implantación y con mínimas pérdidas embrionarias tempranas.

Cuando seamos capaces de entender que la donación de gametos es una necesidad social porque a una mujer de 42 años le es difícil tener un hijo y un hombre de la misma edad puede engendrarlo sin dificultad, la situación de ambos cambiará. La sociedad comprenderá y admitirá mejor todo lo expuesto, si entiende y acepta que la infertilidad es una enfermedad y no un simple inconveniente y que tener un hijo es un derecho básico humano, más que un deseo. Será entonces cuando seamos capaces de aumentar nuestro apoyo hacia las donantes altruistas.

La donación de ovocitos, además de satisfacer las necesidades de muchas parejas infértiles, nos ha enseñado más de la biología de la reproducción y del papel morfofuncional de los gametos.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de Población. España, 2012. Comunicado de prensa. Madrid, España. <http://www.ine.es>
2. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-46.
3. Porreco RP, Harden L, Gambotto M, Shapiro H. Expectation of pregnancy outcome among mature women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:38-41.
4. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova in a foster mother. *Proceedings of the Reproductive Society of London* 1890;48:477-81.
5. Bustillo M, Buster JE, Cohen SW, et al. Delivery of healthy infant following nonsurgical ovum transfer. *JAMA* 1984;251:889-94.
6. Ferraretti AP, Goossens V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2013;28:2318-2331.
7. Real Decreto 412/1996. BOE.1996; 72:11253-11256.
8. Ley 14/2006. BOE. 2006; 126:19947-19956.
9. American Society for Reproductive Medicine. Guidelines for oocyte donation. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 1: S13-5.
10. Keck C, Bassett R, Ludwig M. Factors influencing response to ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2005;11:562-569.
11. Griesinger G, Dietrich K, Dovroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian stimulation protocol: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Up* 2006;12:159-168.
12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidelines for gamete and embryo donation: a Practice Committee Report. *Fertil Steril* 2008;90:S30-S44.
13. Pantos K, Meimeti-Damianaki T, Vaxevanoglou T, Kapetanakis E. Oocyte donation in menopausal women aged over 40 years. *Hum Reprod* 1993;8:488-91.
14. Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997;12:827-9.
15. Salihi HM, Shumpert MN, Slay M, Kirby RS, Alexander GR. Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1006-14.
16. Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum Reprod* 1999;14:2891-4.
17. Privitera L, Alamá SA, Gaikwad y cols. Donación de ovocitos y preparación endometrial en receptoras. En: Manual



- práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. 4ª ed. Madrid: Panamerica, 2012;361-371.
18. Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril* 1996;66:873-84.
 19. Ben-Nun I, Ghetler Y, Gruber A, Jaffe R, Fejgin M. Egg donation in an in vitro fertilization program: an alternative approach to cycle synchronization and timing of embryo transfer. *Fertil Steril* 1989;52:683-7.
 20. Leeton J, Rogers P, King C, Healy D. A comparison of pregnancy rates for 131 donor oocyte transfers using either a sequential or fixed regime of steroid replacement therapy. *Hum Reprod* 1991;6:299-301.
 21. Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 1993;59:72-5.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. 2000 Assisted reproduction Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, December 2001.
 23. Faber BM, Mercan R, Hamacher P, Muasher SJ, Toner JP. The impact of an egg donor's age and her prior fertility on recipient pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1997; 68:370-2.
 24. Garrido N, Bellver J, Remohi J, Alama P, Pellicer A. Cumulative newborn rates increase with the total number of transferred embryos according to an analysis of 15,792 ovum donation cycles. *Fertil Steril* 2012;98:341-6.
 25. Zenke U, Chetkowski R. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril* 2004;82:850-856.
 26. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Rare occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome in oocyte donors. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:259-62.
 27. Fielder K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:32-39.
 28. Jain A, Robins JC, Williams DB, Thomas MA. The effect of multiple cycles in oocyte donors. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1382-84.
 29. Luk J, Arici A. Does the ovarian reserve decrease from repeated ovulation stimulations? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:177-182.
 30. Wiggins DA, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization. A comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2002-2008.
 31. Le Ray C, Scherier S, Anselm O, Marszalek A, Tsataris V, Cabrol D, Goffinet F. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod* 2012;27:896-901.