

Nuevas aplicaciones de las Técnicas de Reproducción Asistida: destino de los preembriones sobrantes, infertilidad social y oncofertilidad

ONICA ARMIJO SUÁREZ

*Doctora en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid
Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia del
Hospital Universitario La Paz. Madrid*

Resumen

Las Técnicas de Reproducción Asistida desde que naciera la primera niña en España hace ya 30 años no han hecho más que incrementarse tanto en volumen, por la alta demanda de las mismas, como por su diversificación y renovación constante, apareciendo situaciones nuevas como es el manejo de los miles de preembriones congelados sobrantes, la preservación de la fertilidad en las pacientes oncológicas o la preservación de la fertilidad por motivos sociales debido al retraso de la maternidad.

Abstract

Since the first child was born in Spain 30 years ago, assisted reproductive technologies have not only increased in volume by their high demand but also for their diversification and constant renewal which have resulted in new situations such as the management of thousands of remaining frozen pre-embryos, preservation of fertility in oncological patients, as well as fertility preservation for social reasons due to delayed childbearing.

Palabras clave

Reproducción asistida, esterilidad, oncofertilidad, preembriones.

Key words

Assisted reproduction, infertility, oncofertility, preembryos

Sumario

Introducción

1. Destino de los preembriones sobrantes
 - 1.1 Epidemiología
 - 1.2 Conceptos
 - 1.3 Legislación
 - 1.4 Destino de los preembriones sobrantes: utilización por la mujer o pareja
 - 1.5 Donación de embriones
 - 1.6 Investigación con embriones
 - 1.7 Legislación en otros países
 - 1.8 Problemas
 - 1.9 Conclusiones
2. Oncofertilidad
 - 2.1 Gonadotoxicidad
 - 2.2 Técnicas
 - 2.2.1 Actitud expectante
 - 2.2.2 Protección médica gonadal
 - 2.2.3 Trasposición ovárica
 - 2.2.4 Criopreservación de corteza/tejido ovárico
 - 2.2.5 Criopreservación de embriones
 - 2.2.6 Criopreservación de ovocitos
 - 2.2.7 Ovodonación
 - 2.2.8 Estrategias de futuro
 - 2.3 Conclusiones
3. Fertilidad Social
 - 3.1 Definición
 - 3.2 Modelos de Familia
 - 3.3 Motivos de preservación de la fertilidad
 - 3.4 Subrogación uterina
 - 3.5 Trasplante uterino
 - 3.6 Modelo “familia con deseo de gestación múltiple”
4. Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Han pasado muchos años desde que naciera, gracias a la fecundación *in vitro* la primera niña Louis Joy Brown en 1978 en el Reino Unido y más de 30 años en España, gracias al Dr. Barri y a la bióloga Anna Veiga. Las Técnicas de Reproducción Asistida no han hecho más que incrementarse tanto en volumen, por la alta demanda de las mismas, como por su diversificación y renovación constante, apareciendo situaciones nuevas como es el manejo de los miles de preembriones congelados sobrantes, la preservación de la fertilidad en las pacientes oncológicas o la preservación de la fertilidad por motivos sociales debido al retraso de la maternidad.

Es precisamente el objeto del presente trabajo dedicar nuestro análisis a las diferentes técnicas utilizadas en la práctica ante la aparición de las nuevas y diversas situaciones al amparo y respaldo de la vigente Ley de Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

1. DESTINO DE LOS PREEMBRIONES SOBANTES

En los ciclos de fecundación *in vitro* generamos en muchas ocasiones más embriones de los que se van a transferir en fresco es por esta razón por la cual debemos tener muy claro cuál va ser el destino de los preembriones sobrantes.

1.1 Epidemiología

La esterilidad afecta a una de cada diez parejas, esto quiere decir que existen 800.000 parejas con problemas de fertilidad en España. En el mundo se ha logrado que nazcan cinco millones de niños gracias a estas técnicas y en nuestro país representan aproximadamente el 3% de los nacimientos¹.

El registro de la Sociedad Española de Fertilidad (en adelante, SEF), ha publicado recientemente que se han realizado 30.000 ciclos de inseminación, 45.000 ciclos de fecundación *in vitro* (en adelante, FIV), se han transferido 50.000 embriones y descongelado más de 41.000

¹ MATORRAS, R., HERNÁNDEZ J., eds. Estudio y tratamiento de la pareja estéril: recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad. Madrid: Adalia, 2007.

embriones; se han criopreservado 22.000 ovocitos. Y todavía existen más de 500.000 embriones congelados².

El problema es que se deben generar un número mayor de ovocitos de los que finalmente se deben transferir a la mujer en un ciclo de FIV debido a que es necesario fecundar varios óvulos dado que la tasa de nidación y embarazo es muy baja: solo 1 o 2 de cada 10 ovocitos tiene éxito. Se considera normal en el último Consenso de la Sociedad Europea de Reproducción Asistida (en adelante, ESHRE) una respuesta de entre 7-15 ovocitos obtenidos³ tras la estimulación ovárica previa a la punción folicular. Y se define como “baja respondedora”, es decir, escasa e insuficiente por debajo de esta cifra. Por otra parte, se aprovecha esa primera estimulación para generar embriones sobrantes y criopreservarlos y, de esta manera, evitar a la paciente tener que someterse a una futura estimulación ovárica en el caso de querer tener más hijos y no tener que asumir de nuevo los riesgos anestésicos y quirúrgicos que conlleva la punción folicular.

1.2 Conceptos

Para poder entender de qué estamos hablando es importante tener claro una serie de conceptos:

En primer lugar, tal como se indica en la Exposición de Motivos de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida⁴, desde el punto de vista ético, hay una coincidencia general en la mayoría de los países en establecer el inicio de la individualidad a partir del día 14 del desarrollo embrionario.

Dentro de los conceptos señalados conviene tener presentes los siguientes que recoge y menciona la propia ley:

«Embrión»: fase del desarrollo embrionario que abarca desde el momento en el que el ovocito fecundado se encuentra en el útero de una mujer hasta que se produce el inicio de la organogénesis, y que finaliza a los 56

² Sociedad Española de Fertilidad (SEF) 2012, datos del Registro SEF, accesible en: <https://registrosef.wordpress.com/2014/06/25/datos-registro-sef-2012/>

³ FERRARETTI, AP. et al. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna Criteria. Human Reprod. 2011 Jul; 26(7): 1616-24.

⁴ BOE del 27 de mayo de 2006.

días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener.

«Feto»: embrión con apariencia humana y con sus órganos formados, que va madurando desde los 57 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener, hasta el momento del parto.

La LTRHA también define el concepto de «preembrión»: como el embrión *in vitro*, constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.

También para poder entender qué es la criopreservación, desarrollaremos una serie de conceptos: La congelación embrionaria tiene por objeto conservar los embriones sobrantes de un tratamiento de reproducción asistida tras la transferencia embrionaria, o bien todos los embriones obtenidos en el laboratorio en caso de que dicha transferencia no se pueda llevar a cabo.

Estos embriones se conservan y almacenan congelados en tanques adecuados que contienen nitrógeno líquido (-196 °C). Su descongelación posterior permite la transferencia en un momento distinto del ciclo en el que se produjeron los embriones.

La legislación española establece la obligatoriedad de criopreservar todos los embriones viables sobrantes procedentes de un ciclo de reproducción asistida. Además, se establece que los Centros de Reproducción Asistida deberán estar dotados de los medios humanos y materiales, así como de los recursos técnicos adecuados y de un seguro obligatorio para los bancos de preembriones.

Tanto la congelación de preembriones como los destinos posibles de los preembriones congelados, están regulados en la ya citada Ley 14/2006 del 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

1.3 Legislación

Las cuestiones y materia abordada en el presente trabajo han sido objeto de regulación específica en diferentes textos legales que sirven de cobertura a los aspectos técnicos mencionados en el mismo. Así, la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida; la Ley 42/1988, de 31 de diciembre, de Donación y Utilización de

embriones y fetos humanos o de sus células; La Ley 44/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la LTRA de 1988.

Actualmente la regulación específica en materia de técnicas de reproducción humana asistida se encuentra recogida en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

Igualmente hemos de referirnos a la Orden Ministerial de 5 de noviembre de 2014, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización⁵.

1.4 Destino de los preembriones sobrantes: utilización por la mujer o pareja

Los embriones viables sobrantes de un ciclo de fecundación in vitro se criopreservarán en nitrógeno líquido, pues no todos los embriones no transferidos son aptos para la congelación. El destino posterior de los embriones congelados puede ser diverso:

- a) La utilización por la propia mujer o, en su caso, su cónyuge femenino.
- b) La donación con fines reproductivos. En el último Registro publicado por la Sociedad Española de Fertilidad se ha publicado que solo en España se han donado 1.300 embriones en el último año⁶.
- c) La donación con fines de investigación.
- d) El cese de su conservación sin otra utilización.

El consentimiento con respecto a este destino se debe renovar cada 2 años. Si durante dos renovaciones consecutivas no se obtuviera la firma, el centro podrá disponer de ellos, para cualquiera de los fines anteriormente citados.

⁵ Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, 6 de noviembre de 2014, núm. 269.

⁶ Datos del Registro Sociedad Española de Fertilidad 2012, accesible en: <https://registrosef.wordpress.com/2014/06/25/datos-registro-sef-2012/>

La utilización por la propia mujer o su cónyuge podrá efectuarse en cualquier momento mientras la mujer reúna los requisitos clínicamente adecuados para la realización de la técnica de reproducción asistida (lo que constituye el plazo máximo de conservación).

Respecto al tiempo que pueden permanecer congelados los embriones antes de ser transferidos al útero con éxito, en España la Ley 14/2006 establece: "... por un plazo equivalente a la vida fértil de la mujer con el objeto de que se le puedan transferir en intentos posteriores." Existen escasos estudios en los que se evalúe la viabilidad embrionaria tras largos periodos de criopreservación, ya que la congelación de embriones humanos se realiza desde hace algo más de veinte años.

Aun así, existe un caso donde se descongelaron unos embriones, después de llevar 12 años congelados, que produjeron un embarazo gemelar sin ningún problema ulterior⁷.

En caso de pareja separada, si la mujer deseara utilizarlos para su reproducción personal habría de contar con el consentimiento del ex-marido para la nueva transferencia que hubiera de realizarse, ya que los hijos serían de ambos.

También comentar lo que ocurriría en el caso de que falleciera el marido y existieran embriones criopreservados: solo se considerará filiación cuando el material reproductor esté en el útero de la mujer o exista consentimiento para fecundar a la mujer en los 12 meses después de su muerte y debe existir una constatación escrita además del consentimiento afirmando tal deseo.

La destrucción de estos embriones criopreservados solo se llevará a cabo, cuando haya pasado el máximo de conservación establecido por la ley (acabe el período fértil de la mujer) sin que se haya optado por las otras tres alternativas.

1.5 Donación de embriones

La donación con fines reproductivos se puede llevar a cabo si la mujer no superaba los 35 años cuando se realizó la congelación y los embriones pueden ser donados a mujeres o parejas estériles que los necesiten. La

⁷ REVEL, A. *et al.*, Twin deliver following 12 years of human embryo cryopreservation: case report. *Human Reprod* 2004 feb; 19(2): 328-9.

donación es voluntaria, gratuita, anónima y altruista y precisa de un consentimiento escrito específico previo y actualización de serologías.

Muchos autores apoyan el hecho de que se hable de “adopción” de embriones más que donación, pues este último término se utiliza para objetos o cosas, no preembriones⁸.

Esta opción permite dar salida a embriones sobrantes, bien porque la pareja ya no quiera más hijos o bien porque estén huérfanos: porque hayan fallecido o no aparezca la pareja o no tengan dinero para transferírseles.

Las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. En circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

Con el contrato de donación de embriones se formaliza la donación de los citados embriones por parte del Centro a la parte receptora, a la que se recuerda también el carácter gratuito, secreto y anónimo de la donación de embriones y su naturaleza de acto voluntario, altruista y desinteresado.

¿Por qué lo eligen las parejas? Existen múltiples motivos: Para poder vivir la experiencia de un embarazo, o bien, para que exista igualdad en la pareja en cuanto a aportación de gametos. Esto también permite evitar años de espera para la adopción. Permite una vinculación emocional antes que con la adopción. Además la mujer puede controlar el ambiente prenatal, cosa que no es posible con la adopción.

A su vez, con la donación o recepción de embriones, conocen el origen del niño: tienen la información médica, social y psicológica de los padres genéticos. Así mismo, existe privacidad: “no dar explicaciones” al resto de la sociedad sobre el origen del niño, existe un embarazo y nadie pregunta más. Y algo por lo que muchas parejas optan por este recurso, es porque es mucho más barato que un ciclo de FIV con donación de óvulos y de semen.

⁸ D. GARCÍA FERNÁNDEZ. Adopción de embriones humanos en la ley de reproducción asistida española. *Dereito*. 2008, vol 17., núm 2 pp. 49-63.

Los datos de identidad de los donantes son custodiados en el más estricto secreto y en clave en el banco de datos del Centro y, según prevé la ley, han de serlo también en el Registro Nacional de Donantes de Gametos y Embriones con fines de reproducción humana. Este Registro nacional consiste en un registro único formado por las bases de datos de cada centro o servicio autorizado por la Comunidad Autónoma respectiva, mediante su agregación en una Base Central administrada por el Ministerio de Sanidad y Consumo. En dicho Registro deben ser recogidos, tratados y custodiados en la más estricta confidencialidad, y de acuerdo con la normativa y de protección de datos vigente, los datos de los donantes y receptoras⁹.

En el caso de donación de embriones también se debe contemplar, como en la donación de gametos, que los progenitores hayan sido estudiados para diversas enfermedades infecciosas transmisibles¹⁰ y en el caso de ser necesaria una segunda prueba de confirmación de alguna de las pruebas, mantener los embriones congelados en contenedores de cuarentena hasta su confirmación.

Debe existir este Registro dado que se ha consensuado que de cada donante no deben nacer más de seis hijos. Y por esto debe existir un registro Nacional que lo recoja.

Por tanto la donación de embriones tiene sus ventajas¹¹: no requiere de los trámites oficiales de adopción. Además los progenitores firman un consentimiento renunciando a cualquier acción que demuestre su paternidad y aceptando el carácter no lucrativo. Se procura que tanto donantes como receptores sean residentes en otras comunidades o países para evitar que en un futuro no coincidan “los hermanos”.

En cambio también tiene desventajas: No se puede elegir el sexo, ni fenotipo (es decir las características externas, físicas), aunque esto es común a la adopción. Por otra parte, la recepción de embriones no tiene

⁹ Real Decreto 413/1996, del 1 marzo, por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida, núm. 72.

¹⁰ 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 asistida y se regula la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de Reproducción humana de 1 de marzo, núm. 72.

¹¹ GARCÍA FERNÁNDEZ, D., Adopción de embriones humanos en la ley de reproducción asistida española. Déreito. 2008, vol. 17, núm. 2 pp. 49-63.

garantía de éxito del tratamiento, las posibilidades de que la paciente geste con esta técnica es de un 32% y los costes aproximados de unos 2.000 euros, bastante más económicos que los de una adopción internacional.

La preparación hormonal de la receptora, necesaria para transferir estos embriones donados, es un procedimiento muy sencillo: se realiza una preparación uterina de la receptora con hormonas orales o transdérmicas tanto aprovechando un ciclo natural como substituido (con hormonas).

1.6 Investigación con embriones

Esto ocurrirá cuando se ceden de forma altruista para proyectos de investigación biomédica en centros especialmente autorizados y con proyectos concretos también acreditados. El ejercicio efectivo de esta opción conllevará la suscripción de un consentimiento adicional y específico en el que se expliquen los fines que se persigan con la investigación y sus implicaciones.

Debe ser un proyecto de investigación autorizado por la autoridad estatal o autonómica competente, previo informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos. Además de obtener el visto bueno de la dirección del centro en el que se realizará la investigación, así como el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación que le corresponda.

Se prohíbe de forma explícita la producción de preembriones o embriones humanos para destinarlos a investigación¹².

Solo podrán realizarse estas investigaciones con aquellos preembriones en las que se ha descartado su transferencia, sea a su progenitora o a otras mujeres y con el consentimiento de los progenitores y con el control de las investigaciones desarrolladas por parte de la Comisión Nacional y de comisiones locales de los centros en los que se desarrollen¹³.

¹² Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 de octubre de 1999, pp. 36825-36830.

¹³ Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159, de 4 de julio de 2007, páginas 28826 a 28848.

Estas investigaciones deben ser de interés científico y carecer de carácter predominantemente lucrativo. Debe ser imposible su estudio en modelo animal. Se refiere a embriones in vitro de menos de 14 días desde la fecundación. Limita la posibilidad de investigación a embriones no viables, y excluye cualquier otra clase de investigación que no tenga carácter diagnóstico o terapéutico con embriones viables¹⁴.

Pero ¿a qué consideramos preembriones no viables? Cada vez hay más expertos que opinan que aquellos embriones sobrantes, que han pasado el plazo legal de utilización y que han sido apartados de cualquier proyecto parental deben ser considerados como no viables.

1.7 Legislación en otros países

En cuanto a la legislación en otros países es común en casi todos ellos, la prohibición de clonación reproductiva, la implantación de embriones en un útero de otra especie, la selección de sexo (con finalidad distinta que la prevención de enfermedades), comercializar con embriones y transferir embriones con los que se haya investigado.

En Reunido Unido y EE.UU. se permite crear embriones para investigar (deben ser destruidos en el plazo de 14 días después de la fecundación) También se permite utilizar embriones (ya existentes) para generar células madre en Suecia, así como en Reino Unido¹⁵.

1.8 Problemas

Desde un punto de vista eminentemente práctico, la LTRHA de 2006 plantea algunos problemas:

Es una legislación disuasoria para investigación, muchos investigadores afirman que es un “galimatías”, por su gran complejidad a la hora de tratar de poner en marcha una investigación con estos embriones sobrantes.

Se debería reconsiderar el número de embriones generados pues no hay un límite legal en cuanto al número de ovocitos y embriones generados (sí

¹⁴ II Informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (Abril 2000). Accesible en <http://www.cnb.csic.es/~transimp/IIinformeCNRHA.pdf>.

¹⁵ GARCÍA FERNÁNDEZ, D. Adopción de embriones humanos en la ley de reproducción asistida española. *Dérito*. 2008, vol. 17, núm. 2 pp. 49-63.

al número de embriones a transferir: 3). Por todo ello cada vez, se recomienda más criopreservar ovocitos y no embriones.

Además, las instalaciones de los Centros son costosas para su mantenimiento tanto para la pareja como para el Centro: y no son pocas las parejas que “abandonan sus embriones” por no poder asumir estos costes.

Por otro lado, existe un problema en cuanto a la edad para ser donantes de gametos/embriones pues en las mujeres debe ser menor de 35 años y muchos de estos embriones “sobrantes” son de mujeres de más edad.

Y puede plantearse otros inconvenientes que se plasman en el trabajo de Asensio y col.¹⁶... publicado en el año 2001, en el que se recoge la opinión de las parejas con respecto al destino de los embriones que todavía tienen criopreservados entre las opciones legalmente permitidas: Llama la atención que casi un tercio tiene intención de colocárselos en un futuro, otro tercio los donaría a otras parejas, pero es que al otro tercio no les complace ninguna opción de las posibles. Ante la pregunta de por qué no se los han puesto todavía: casi un 58% está satisfecho con el número de hijos. Pero es que un 9% de las parejas presenta situaciones médicas que contraindican un nuevo embarazo (lo que nos hace a la idea, de que muchas de estas mujeres gestan en edad tardía, donde pueden surgir complicaciones en la gestación (hipertensión, diabetes,...) que pueden contraindicar una nueva gestación.

En un 7% de las parejas existe una respuesta discordante, y hasta en un 7% existen dificultades económicas que hacen inviable el ciclo de criotransferencia.

Otro posible problema surge de la duda de si la congelación puede deteriorar el embrión una vez descongelado y de si esto puede tener consecuencias en un futuro. Los resultados que se obtienen después de transferir los embriones descongelados van a depender de un conjunto de características; de la calidad de estos embriones, de la técnica utilizada en la congelación, etc.¹⁷

¹⁶ ASENSIO, M. *et al.* Opinión de las parejas sobre el futuro de sus embriones pasados 5 años de congelación. *Prog. Obstet. Ginecol.* 2001; 44:199-204.

¹⁷ WENNERHOLM, UB. *et al.* Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod.* 2009 Sep; 24(9): 2158-72.

Cada vez hay más trabajos que describen mejores resultados que con embriones en fresco tanto en tasas de gestación, (parece deberse a un efecto deletéreo sobre el endometrio por la hormonación en la estimulación en fresco) efecto sobre el endometrio y en cuanto a resultados perinatales existe una mayor tasa de parto prematuro y de bajo peso con ciclos en fresco que utilizando congelados.

La congelación embrionaria no parece tener efectos adversos sobre la tasa de anomalías en el nacimiento alrededor de un 1,8% de los recién nacidos tras estas técnicas¹⁸.

1.9 Conclusiones

Para concluir sobre el destino de estos embriones podemos recoger las conclusiones de la Comisión de Reproducción Asistida¹⁹: “La vida humana desde la etapa de embrión merece un especial respeto”. Y hay dos opiniones: las de aquellos que lo consideran como una realidad personal y la de otros que opinan que existen diferentes etapas para ser considerado como ser personal.

La Comisión también rechaza los experimentos no terapéuticos en embriones de más de dos semanas y afirma que no es deseable la acumulación de embriones sobrantes. Recomienda, también, la consideración de criopreservar de ovocitos y no embriones. Afirma que se debería considerar como primera posibilidad la donación de los embriones, antes que las otras dos opciones. Y que es preferible su utilización para investigación antes que su destrucción. Por otro lado, se debería plantear un plazo final para la congelación de embriones.

Por tanto y para finalizar este bloque podemos concluir que hay miles de embriones congelados, pero que existen alternativas para darles salida. Debe existir una legislación que lo facilite, tanto en la medicina pública como en la privada.

¹⁸ LI, Z., WANG, YA. *et al.* Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study Hum Reprod. 2014 Dec 29(12): 2794-801.

¹⁹ II Informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (Abril 2000). <http://www.cnb.csic.es/~transimp/IIinformeCNRHA.pdf>

2. ONCOFERTILIDAD

Consiste en la preservación de la fertilidad en los pacientes con cáncer.

Podemos afirmar que uno de cada 715 adultos habría sufrido un cáncer en la infancia. Pero con las nuevas terapias combinadas se puede llegar a conseguir una curación de entre 90-95% de los casos²⁰.

Por otro lado, en la actualidad la mujer retrasa la maternidad para concebir su primer hijo, la edad del primer hijo en la mujer española se ha situado en los 32 años (datos del Instituto Nacional de Estadística) y por tanto aumentan las posibilidades de sufrir un proceso oncológico antes de ver cumplido su deseo reproductivo.

En el varón, se debe proponer criopreservar una muestra de semen, previa a realizar el tratamiento quimio o radioterápico. Tras la remisión completa y tras plazo establecido de seguridad procede repetir el seminograma para comprobar si es válido en fresco. Si no, se podría utilizar el semen congelado.

2.1 Gonadotoxicidad

El tratamiento oncológico produce con mucha frecuencia daño en el tejido ovárico, es lo que se denomina gonadotoxicidad, pues los ovarios son muy sensibles a los tratamientos citotóxicos. Esta gonadotoxicidad va a depender del tipo de agente quimioterápico utilizado –los más agresivos son los alquilantes–, de la dosis administrada, del número de ciclos de quimioterapia. También el daño dependerá de la edad de la mujer (en menores de 40 años, la posibilidad de desarrollar un fallo ovárico es del 40%). Deberemos tener en cuenta la reserva ovárica de base y de si ha asociado o no radioterapia.

Si se utiliza radioterapia hay que tener en cuenta que los ovarios humanos son muy sensibles a la radiación: dosis menores de 2Gy pueden ser suficientes para destruir el 50% de los folículos primordiales. La radiación pélvica (5-10Gy) necesaria, por ejemplo en cáncer de cérvix, puede producir fallo ovárico precoz. El mayor riesgo se produce con la radioterapia externa.

²⁰ THOMSON, AB. *et al.*, Fertility and progeny. Eur J Cancer 2002 Aug; 38(12):1634-44.

La supervivencia no se modifica con un embarazo posterior en las pacientes con cáncer de mama: No empeora el pronóstico ni existe riesgo adicional de recidiva, aunque sí parece que aumenta el riesgo de aborto espontáneo y la incidencia parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino²¹. Además se ha observado que hay que ofertar la preservación de la fertilidad como parte del tratamiento de estos pacientes pues se convierte en un aliciente para su recuperación.

Esta decisión debe individualizarse dependiendo de la edad de la paciente, el tipo de tumor y el grado de infiltración.

2.2 Técnicas

Para elegir la técnica más adecuada, debemos tener en cuenta²² el riesgo de esterilidad de cada paciente, que dependerá de la edad y de la reserva ovárica. Así mismo dependerá del pronóstico de la enfermedad, del estadio en el que se diagnostique y de las tasas de supervivencia.

También es importante tener en consideración si esta técnica de preservación va a retrasar el inicio de quimioterapia. Además pudiera existir el riesgo de someter a un tratamiento hormonal a la paciente para la estimulación ovárica controlada, ya que existen muchos de estos tumores son hormonosensibles. Otra cuestión que se plantea es el hipotético riesgo de persistencia de células tumorales en tejido ovárico congelado.

Previo a la selección de la técnica de preservación deberemos acudir a la consulta del ginecólogo especialista para la realización de un estudio de la reserva ovárica: se solicitará una analítica hormonal [FSH (hormona folículo estimulante), estradiol basal y la Hormona Antimulleriana] y una ecografía ginecológica para el recuento folículos antrales.

Pero actualmente es imposible predecir cómo se comportará su fertilidad después del tratamiento²³.

²¹ Documento de Consenso Cáncer de Mama y Fertilidad. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. SEGO y SEF. 2009.

²² DONNEZ, J.&DOLSMANS, M-M. Fertility preservation in women. Nat. Rev. Endocrinol 2013 Dec;9(12):735-49.

²³ LOREN, A. W. *et al.*, Fertility preservation for patients with cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin. Oncol. 2013 Jul 1; 31(19):2500-10.

Existen varias estrategias de preservación²⁴:

2.2.1 *Actitud Expectante*

Se puede no hacer nada, pero dada la efectividad de estas estrategias no es la opción más recomendable.

2.2.2 *Protección médica gonadal*

La supresión hormonal con análogos tiene una eficacia controvertida. Debe administrarse antes y durante toda la quimioterapia.

2.2.3 *Trasposición ovárica*

Consiste en fijar los ovarios, mediante laparoscopia, fuera del campo teórico de radiación, para evitar la exposición a la radioterapia pélvica. Está indicado en mujeres menores de 40 años y en cánceres cervicales en fases iniciales. Tiene la ventaja de que se podría aprovechar para criopreservar tejido ovárico. Consigue ser eficaz en el 90% de las pacientes²⁵.

2.2.4 *Criopreservación de corteza/tejido ovárico*

Consiste en la extracción y congelación de ovario, entero o su corteza con el objetivo de reimplantarlo, una vez superada la enfermedad. Es la técnica de elección cuando se precisa un tratamiento inmediato y cuando la estimulación está desaconsejada.

Es la técnica de elección en la infancia aunque no existe consenso en cuál es el límite de edad inferior. Sí que hay más acuerdo en cuanto al límite superior: 35 años.

¿Qué pasos hay que seguir en este caso? Primero se obtiene el tejido mediante laparoscopia, reseca toda la corteza o el ovario, se criopreserva y cuando se vaya a utilizar se descongelará e implantará a la paciente en su sitio, o fuera de él (se han publicado en varias localizaciones como la pelvis, antebrazo, ligamento ancho, etc.)

²⁴ LOBO, RA. Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med 2005 Jul 7; 353(1): 64-73.

²⁵ BARAHMEH, S. *et al.* Ovarian transposition before pelvic irradiation: indications and functional outcome. J Obstet Gynaecol Res. 2013 nov; 39(11): 1533-7.

¿Cuánto tiempo tarda en restaurar la función ovárica? Se ha publicado que puede tardar en recuperarla entre 16-26 semanas²⁶.

En la siguiente tabla se resumen las ventajas y desventajas de esta técnica.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
No precisa estimulación	Requiere de la realización de una laparoscopia
Puede realizarse prepúberes/sin pareja	Poca experiencia
Puede recuperar función ovárica	Posible reintroducción células tumorales
Permite gestación espontánea	

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la preservación del tejido ovárico

La duración de la función del implante se sitúa en las publicaciones entre 9 meses y 7 años o aquellas que siguen funcionando.

Por otro lado, la conducta tras la reimplantación del tejido puede ser expectante o activa, es decir, iniciar una estimulación ovárica, ante el riesgo de que la funcionalidad del implante sea corta.

Hasta el momento se han publicado 30 nacimientos. Por eso por ahora se considera una técnica sólo experimental aunque han recuperado la función ovárica el 93% de las pacientes reimplantadas²⁷.

2.2.5 Criopreservación de embriones

Es la técnica más consolidada ya que la primera gestación tuvo lugar en 1983: y ya se han publicado más 200.000 nacimientos tras esta técnica²⁸.

Los resultados obstétricos son similares en fresco en pacientes no oncológicas, pues parece que la respuesta de las pacientes oncológicas a la estimulación es menor.

²⁶ MEIROW, D. *et al.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a realistic, effective technology for fertility preservation. *Methods Mol Biol* 2014; 1154: 455-73.

²⁷ DONNEZ, J. *et al.* Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013 May; 99(6): 1503-13.

²⁸ OKTAY, K. *et al.* Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006 Jul;86(1): 70-80.

En todo caso puede no ser posible su utilización por distintas razones pues se precisa tener pareja en el momento del diagnóstico o utilizar una muestra de donante. Además requiere tiempo y la realización de una estimulación ovárica controlada mediante la administración de hormonas. Por otro lado no preserva la función ovárica. En cambio, no precisa laparoscopia, pero sí punción folicular.

Los resultados del uso de esta técnica dependen de la edad de la paciente (tasa éxito 31% en menores 35 años vs tasa 19% en 41 años), del número de embriones criopreservados y de su calidad.

Pero ¿cuántos embriones necesitamos para “asegurarnos la gestación”? Se considera que se deben generar unos 15 cigotos para tener un 80% de posibilidades de gestación.

2.2.6 Criopreservación de ovocitos

Consiste en la obtención de ovocitos maduros tras una estimulación ovárica controlada, para su congelación y posterior fertilización en laboratorio. Inicialmente planteó dificultades para su congelación. La primera gestación tuvo lugar en 1999. Tiene similares tasas de gestación y de recién nacido vivo que embriones congelados y no hay descrita más tasa de aborto ni de malformaciones²⁹.

Se estima que se precisan unos 20 ovocitos para tener un 80% de posibilidades de gestación. Por cada ciclo de estimulación se obtiene una media de 10 ovocitos. Pero la respuesta es menor en pacientes con enfermedades malignas. Ha de tenerse en cuenta en todo caso que puede demorar unos 15 días el comienzo de la quimioterapia. Para evitar los niveles suprafisiológicos de estrógenos obtenidos con las pautas habituales de estimulación, especialmente en pacientes con receptores de estrógenos positivos, se utilizan fármacos (inhibidores de la aromataza) para minimizar esa elevación hormonal. La posibilidad de embarazo por ovocito descongelado es de un 4-6%³⁰.

Pero esta técnica también presenta desventajas, porque precisa de estimulación ovárica y de la realización de una punción folicular y además

²⁹ NOYES, N. *et al.* Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009 Jun; 18(6): 769-76.

³⁰ NOYES, N. *et al.* Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2011 Sep; 23(3): 323-33.

no hay grandes series de recién nacidos publicadas hasta momento. No obstante presenta igualmente ventajas: como que no precisa pareja en el momento de la estimulación, ni requiere de donante de semen. No genera problemas éticos como sí se pudieran ocasionar cuando lo que se congelan son ovocitos. No existe riesgo de metástasis ya que no reintroducimos tejido ni requiere realizar una laparoscopia como cuando reintroducimos el tejido ovárico criopreservado.

2.2.7 La ovodonación

La ovodonación, que consiste en la utilización de los gametos de otra paciente, es otra alternativa a tener en cuenta con las connotaciones éticas que conlleva. Pero es difícil aplicarlo en la Sanidad Pública.

2.2.8 Estrategias de futuro

En un futuro sería ideal poder calcular qué paciente quedará estéril y cuál no. También se podrían combinar técnicas: criopreservación tejido ovárico y posterior maduración in vitro de folículos primordiales. Se habla de la posibilidad de crear un ovario artificial o de la utilización de células madre. También se está investigando con quimioterapia no gonadotóxica y con la utilización de fármacos que prevengan de la pérdida folicular, etc.

2.3 Conclusiones

Como conclusión podríamos decir que existen muchas pacientes con cáncer y que tienen riesgo de fallo ovárico a consecuencia del tratamiento. Este hecho debería ser discutido con las pacientes antes de iniciar la quimioterapia y ofrecerles la posibilidad, en pacientes seleccionadas, de preservar su fertilidad ante la alta tasa de curación.

La técnica de primera elección en estas pacientes debería ser la vitrificación ovocitaria y la criopreservación de tejido ovárico en prepúberes.

3. FERTILIDAD SOCIAL

3.1 Definición

¿Pero qué es eso de la fertilidad social? Realmente no se sabe bien a qué se refiere exactamente este término. De forma que lo que les voy a exponer es cuál es en la actualidad la situación de la sociedad reproductiva.

Lo que está claro es que se está produciendo en la sociedad un retraso en la maternidad. Según la última publicación de este año del INE la edad en la que la mujer tiene su primer hijo es a los 31.6 años. El número medio de hijos es de 1,32. Los motivos que justifican tales tasas son de origen diverso:

- Laborales: la mujer ha entrado en el mercado laboral y busca también su *status* en el mismo.
- Estabilidad económica: se espera a tener cierta seguridad económica para la llegada de un hijo.
- Existe el pensamiento de que se puede postponer con tranquilidad la maternidad y por ello cada vez son más las mujeres que buscan preservar su fertilidad.

La edad límite para catalogar a una mujer de primípara añosa ¿cuál es?: No existe una definición universal de “edad materna avanzada” o “mujer añosa”. Hace unos años se situaba en los 35 años pero quizá ahora estemos hablando de más de los 40 años. Por poner un ejemplo curioso, la mujer que con mayor edad ha concebido de forma natural ha sido con 57 años y mediante técnicas de reproducción asistida con 70 años.

Por otra parte, ¿por qué desciende la fertilidad en las mujeres conforme avanza la edad?³¹. Porque tienen peor reserva ovárica, lo que se traduce en unos menores niveles de hormona antimülleriana y un menor recuento de folículos antrales ecográficamente. Además empeora la calidad ovocitaria: por lo que aumenta la tasa de aneuploidías en los embriones de estas mujeres y por lo tanto se incrementa la tasa de abortos. Y ya durante la gestación también hay más complicaciones como diabetes gestacional, hipertensión y alteraciones obstétricas como parto pretérmino, distocias de parto, tasa de cesárea, hemorragias postparto, etc.

3.2 Modelos de familia

Además existen otros modelos de familia en la sociedad actual que pueden buscar ayuda en la reproducción asistida. Así existen: Las formadas por parejas heterosexuales, o las segundas parejas en las que alguno puede tener realizada una vasectomía o ligadura tubárica o todavía

³¹ O. ARMIJO. Embarazo en mujer añosa. Capítulo 141. Casos clínicos de Reproducción Asistida. Ed. Panamericana. 2014. pp. 459-461. ISBN 978-84-9835-817-9.

tenga embriones criopreservados. También hay parejas homosexuales: tanto femeninas como masculinas.

Las masculinas deben recurrir a la “subrogación uterina o vientre de alquiler”, cada día más demandado y que en nuestro país es ilegal.

Las parejas homosexuales femeninas podrán optar a varias opciones disponibles: la inseminación con semen de donante, la fecundación in vitro con semen de donante, también en ocasiones cuando la reserva ovárica de ambos miembros está muy afectada se opta por la adopción de embriones o la doble donación, es decir, reciben óvulos y semen de donante. Además existe una técnica que se denomina “ROPA” o recepción de óvulos de la pareja, es decir, una pone los óvulos y otra recibe el embrión fecundado con semen de donante. Es por tanto, un tipo de tratamiento que permite que ambas mujeres de la pareja jueguen un papel activo en la consecución del embarazo.

En cuanto a las mujeres solas tendrán que recurrir a ciclos con donantes de semen o donación de embriones. Las mujeres viudas podrán utilizar los embriones criopreservados propios, dentro de los 12 primeros meses al fallecimiento del cónyuge.

3.3 Motivos de preservación de la fertilidad

Otra cuestión que se plantea cada vez con más frecuencia en la medicina reproductiva es la preservación de la fertilidad. Existen múltiples motivos por los que alguien decide preservar su fertilidad: por la presencia de patología maligna pero también por patología no maligna: y que vaya a poder disminuir su reserva ovárica, como puede ser en el caso de una endometriosis severa: por su gran crecimiento o cirugías agresivas. También se plantea en las pacientes portadoras de mutación BRCA: por la cirugía profiláctica para evitar la aparición de un cáncer. En los casos de riesgo prematuro de fallo ovárico precoz (por los antecedentes familiares, síndrome de Turner, en casos de patología benigna que precise la administración de quimioterapia; artritis, lupus, etc., o bien por motivos o razones sociales.

Cada vez hay más mujeres que por su edad, deciden criopreservarse ovocitos, ya sea porque todavía no han encontrado con quién ser madre y deciden alcanzada una determinada edad congelar sus ovocitos o bien porque posponen su maternidad por motivos sociales o económicos:

buscando la estabilidad o el labrarse una carrera profesional, deciden postergar su maternidad.

Y para ello se podrán vitrificar embriones, ovocitos (que es lo más recomendable para evitar conflictos posteriores) y semen en el caso del varón, aunque la edad en la que declina la fertilidad del varón es más tardía y no está claramente definida, se habla que en torno a los 45-50 años comienza a declinar la fertilidad en el varón.

Por tanto la preservación fertilidad sin indicación médica ¿En qué consiste? Es una técnica destinada a conservar gametos femeninos (que es lo más frecuente) con fines reproductivos, para lo cual deben ser extraídos del ovario y criopreservados. Estaría indicada en mujeres con deseo de posponer su proyecto reproductivo sin indicación médica.

Se aconseja cuando todavía existe una adecuada reserva ovocitaria, antes de los 35-38 años es lo más recomendable. Podría ser necesaria la realización de varias estimulaciones ováricas para obtener un número de ovocitos adecuado para “asegurarse” el éxito posterior.

3.4 Subrogación uterina

Con respecto a la subrogación uterina de la que hemos hablado al indicar que es una forma de ser padres, cada vez más demandada en el colectivo gay, hay que indicar que no es legal en muchos países. Se debe firmar un contrato, y es muy caro. Además no es admitida en el mundo islámico, donde no está aprobado por las autoridades ni éticas ni religiosas.

3.5 Trasplante uterino³²

En la sociedad reproductiva cada vez se está hablando más de esta técnica novedosa. Está indicado en el factor uterino absoluto: considerado la última frontera a conquistar en la investigación de la esterilidad. Está en fase experimental.

El primer trasplante se realizó en el año 2000 y en 2014 se ha tenido conocimiento del primer nacimiento en Suecia de un niño tras trasplante uterino. Pero esta técnica que debería ser objeto de regulación, actualmente es un procedimiento que no está aprobado para su aplicación

³² DEL PRIORE *et al.*, Maturitas. Promise of uterine transplant-Myth or a reality? 2014 Jan;77(1):20-3.

clínica en España. Por otra parte se plantea otro inconveniente y es que la paciente precisa inmunosupresión durante la gestación.

3.6 Modelo “familia con deseo gestación múltiple”

Cambiando de tercio... en nuestra sociedad reproductiva cada vez hay más parejas que de forma voluntaria buscan el llamado modelo de “familia con deseo gestación múltiple”. Es decir, que ya que se someten a un ciclo de FIV, “pues mucho mejor si es de gemelos”, que “así me lo quito de encima de un solo embarazo”. Pero esto es un error.

Hay más complicaciones durante el embarazo y período neonatal: aborto, preeclampsia, prematuridad y necesidad de cuidados neonatales y postnatales: con el gasto que eso supone y las posibles secuelas en el desarrollo futuro de esos niños.

Y por tanto en parejas de buen pronóstico, jóvenes, se debe optar por la transferencia selectiva de un embrión.

4. BIBLIOGRAFÍA

ARMIJO, O. Embarazo en mujer añosa. Capítulo 141. Casos clínicos de Reproducción Asistida. Ed. Panamericana. 2014. Pág. 459-461. ISBN 978-84-9835-817-9.

ASENSIO, M. *et al.* Opinión de las parejas sobre el futuro de sus embriones pasados 5 años de congelación. Prog. Obstet. Ginecol. 2001; 44: 199-204.

BARAHMEH, S. *et al.* Ovarian transposition before pelvic irradiation: indications and functional outcome. J Obstet Gynaecol Res. 2013 Nov; 39(11): 1533-7.

Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, II Informe Abril, 2000. Accesible en <http://www.cnb.csic.es/~transimp/IIinformeCNRHA.pdf>

DEL PRIORE *et al.* Maturitas. Promise of uterine transplant - Myth or a reality? 2014 Jan; 77(1): 20-3.

Documento de Consenso Cáncer de Mama y Fertilidad. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. SEGO y SEF. 2009.

DONNEZ, J. *et al.* Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril 2013 May; 99(6): 1503-13.

DONNEZ, J.&DOLSMANS, M-M. Fertility preservation in women. Nat. Rev. Endocrinol 2013 Dec; 9(12): 735-49.

FERRARETTI, AP. *et al.* ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna Criteria. Human Reprod. 2011 Jul; 26(7): 1616-24.

GARCÍA FERNÁNDEZ, D. Adopción de embriones humanos en la Ley de Reproducción Asistida española. Déreito. 2008, vol. 17, núm. 2, pp. 49-63.

LI, Z., WANG, YA. *et al.* Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study Hum Reprod. 2014 Dec; 29(12): 2794-801.

LOBO, RA. Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med 2005 Jul 7; 353(1): 64-73.

LOREN, A. W. *et al.* Fertility preservation for patients with cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin. Oncol.* 2013 Jul 1;31(19): 2500-10.

MATORRAS, R., HERNÁNDEZ, J., eds. Estudio y tratamiento de la pareja estéril: recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad. Madrid: Adalia, 2007.

MATTHEWS, ML. *et al.* Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol Int.*; 2012: 953937.

MEIROW, D. *et al.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a realistic, effective technology for fertility preservation. *Methods Mol Biol* 2014; 1154: 455-73.

NOYES, N. *et al.* Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod Biomed Online.* 2011 Sep; 23(3): 323-33

NOYES, N., PORCU, E., BORINI, A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009 Jun; 18(6): 769-76.

OKTAY, K., CIL, AP., BANG, H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006 Jul; 86(1): 70-80.

REVEL, A. *et al.* Twin deliver following 12 years of human embryo cryopreservation: case report. *Human Reprod* 2004 feb; 19(2): 328-9.

Sociedad Española de Fertilidad (SEF) 2012, datos del Registro SEF, accesible en: <https://registrosef.wordpress.com/2014/06/25/datos-registro-sef-2012/>

THOMSON, AB. *et al.* Fertility and progeny. *Eur J Cancer* 2002 Aug; 38(12): 1634-44.

WENNERHOLM, UB. *et al.* Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Human Reprod.* 2009 Sep; 24 (9): 2158-72.

ÍNDICE CRONOLÓGICO DE REFERENCIAS NORMATIVAS

- Ley 42/1988, de Donación y Utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos. Boletín Oficial del Estado, 31 de diciembre de 1988, núm. 314, pp. 36766-36767.
- 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 asistida y se regula la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de Reproducción Humana de 1 de marzo núm.72, pp.11253-11256.
- Real Decreto n.º 413/1996, del 1 de marzo, por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida. núm. 72, pp.11256-11260.
- Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 de octubre de 1999, pp. 36825-36830.
- Ley 45/2003, por la que se modifica la Ley 35/1988, sobre Técnicas de Reproducción Asistida. Boletín Oficial del Estado, 22 de noviembre de 2003, núm. 280, páginas 41458 a 41463.
- Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Boletín Oficial del Estado, 26 de mayo de 2006, núm. 126, pp.1-18.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica . BOE núm.159, de 4 de julio de 2007, páginas 28826 a 28848.
- Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, 6 de noviembre de 2014, núm. 269, pp. 91369-91382.