

Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica. Aspectos éticos y legales.

J.M. Gris, F. Pérez Milán

Introducción

Se ha estimado que el 25 % de los casos de cáncer que afectan a la mujer aparecen en pacientes que no han iniciado su plan reproductivo o que han decidido retrasarlo mediante el uso de anticoncepción (1)

Las pacientes afectadas por procesos oncológicos que han de exponerse a radio o quimioterapia constituyen una población de riesgo para el desarrollo de fallo ovárico yatrogénico, al que se asocia esterilidad posterior en un elevado porcentaje de las pacientes supervivientes. Alrededor de un tercio de las pacientes expuestas en la edad postpuberal a tratamientos oncológicos con toxicidad germinal experimentarán fallo ovárico. Este porcentaje se aproxima globalmente al 33 % en el caso de la radioterapia y al 22 % tras exposición a agentes alquilantes, (2) aunque la probabilidad de afectación crítica está muy determinada por la edad, siendo mayor a medida que progresa ésta (3). El porcentaje de pacientes que experimentan respuestas completas duraderas al tratamiento oncológico se viene incrementando en las últimas décadas, y con él la supervivencia global de mujeres que disfrutan de perspectivas y calidad de vida suficientes para no renunciar a su plan reproductivo (4).

El afán de clínicos e investigadores por ofrecer métodos eficaces para reducir el impacto de la terapia oncológica sobre la fertilidad ha determinado una rápida y progresiva introducción al ámbito de la asistencia de procedimientos que en rigor podrían calificarse aún de experimentales, o que han dejado de serlo recientemente (5). Este hecho ha suscitado gran número de interrogantes y controversias, cuyo análisis bioético y jurídico es hoy incipiente. Por otro lado, la complejidad del contexto ético-jurídico de muchos de los tratamientos aplicables aumenta al considerar circunstancias peculiares que están presentes con frecuencia: pacientes adolescentes, pronóstico de supervivencia reducido o incierto, limitación de la calidad de vida, existencia de riesgos de la eventual gestación sobre el proceso de base y viceversa, entre otros. Además, los debates sobre la eficacia, seguridad oncológica y reproductiva, aplicabilidad y aceptabilidad de las técnicas, generación de embriones con destino incierto o de descendencia con riesgo de orfandad prematura pueden abordarse desde perspectivas bioéticas, biojurídicas, de ética asistencial, o de economía sanitaria entre otras (3).

Clasificación ético-legal de las técnicas de preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas

Las técnicas actualmente disponibles para la preservación de la fertilidad pueden clasificarse en función su grado de aplicabilidad clínica, que a su vez está en dependencia de las evidencias existentes con respecto a su eficacia y seguridad (tabla 1).

Tabla 1
**Seguridad y eficacia de las técnicas de preservación
de la fertilidad femenina**

Técnicas de eficacia y seguridad demostradas:

Ovariopexia
Criopreservación embrionaria

Técnicas experimentales:

Protección germinal farmacológica
Congelación de ovocitos (convencional y vitrificación)
Congelación de tejido ovárico para autotrasplante
 Ortotópico
 Heterotópico
Maduración in vitro de unidades foliculares
Maduración in vitro de ovocitos
Xenotrasplante

El grupo de técnicas experimentales incluye a su vez métodos que ya han generado resultados clínicos, aunque sean derivados de estudios descriptivos y de casos aislados, otros aplicados en programas generales de reproducción asistida, pero no evaluados en pacientes oncológicas con fines de preservación germinal, y algunos que se mantienen en el ámbito estricto de la experimentación.

Las técnicas que actualmente tienen carácter experimental son aquellas cuya eficacia y seguridad se encuentra en diferentes fases de evaluación. Algunas de ellas vienen evaluándose desde hace años por medio de ensayos clínicos, mientras que otras son propuestas de muy reciente aparición, y no han sido contrastadas mediante estudios prospectivos, aleatorizados y controlados.

Problemas bioéticos generales

a) Relacionados con el principio de beneficencia: Eficacia y efectividad de las técnicas

La aplicación de estas técnicas, y la posible preservación de la fertilidad subsiguiente, puede generar en la paciente beneficios de diversa índole:

- Físicos: derivados de los efectos biológicos favorables de la gestación, que constituye factor de protección frente a diversas entidades neoplásicas, lo que reviste un indudable interés en pacientes con riesgo oncológico incrementado *per se*.
- Psicológicos: la anulación iatrogénica de la capacidad reproductiva representa agrava el impacto psicoemocional que la enfermedad tumoral tiene sobre la paciente, y contribuye a hacerlo más devastador. La perspectiva de haber adoptado medidas preventivas que abren la posibilidad de una reproducción futura puede crear un horizonte esperanzador para la paciente, que verá menos amenazado su plan de realización personal. Además, la reducción del temor a una incapacidad reproductiva futura puede mejorar la situación psicológica de estas pacientes y su interacción con el proceso de base. La percepción de que existe un potencial reproductivo en reserva y la posibilidad de explotarlo de forma diferida y

programada, en un futuro sin de la realidad presente de enfermedad, puede constituir un elemento de motivación de extraordinario interés, en especial en el caso de las pacientes adolescentes .

- Sociales: la conservación potencial de la capacidad biológica de procrear es fundamental para no sufrir menoscabo en su libertad para materializar el proyecto de vida individual. Esta libertad está considerada socialmente un valor digno de protección, y su ejercicio permite a la paciente dotarse, si es su deseo, de un núcleo social inmediato –su propia descendencia– que forma parte de la primera esfera de incardinación social: la familia.

La aplicación del principio de beneficencia al análisis ético de la aplicabilidad de estas técnicas puede verse afectada por una *desviación paternalista* fácil de comprender, pero no por ello justificable. Otra amenaza menos evidente para este principio es la *desviación utilitarista*. Para evitarla, los médicos implicados en la asistencia que puedan tener intereses científicos, profesionales o financieros en alguna de las técnicas aplicables deben designar a otro profesional cualificado para obtener el consentimiento y evitar así el riesgo de asumir actitudes inductivas. Esta práctica, y la declaración previa de posibles conflictos de interés ante los comités institucionales competentes, reduce la posibilidad de coerción involuntaria a la paciente. En el caso de pacientes afectados por trastornos psicológico-psiquiátricos o neurológicos que supongan limitación objetiva de su capacidad de decisión, la opción más adecuada no será posible ofrecer el procedimiento (3).

b) Relacionados con el principio de no maleficencia:

La valoración ética de estas técnicas se ha planteado a menudo como un juicio sobre el conflicto entre eficacia del tratamiento oncológico primario y preservación de la fertilidad. A los beneficios potenciales de preservación de la fertilidad, de índole físico, psicológico y social, se suelen contraponer los riesgos potenciales, que son básicamente los siguientes:

- Riesgos derivados del diferimiento del tratamiento oncológico: La demora en el inicio de la terapia de algunos procesos especialmente agresivos o avanzados puede considerarse un riesgo real por su posible impacto en la supervivencia. En estas situaciones, no resulta éticamente aceptable la supeditación de la eficacia oncológica a la consecución de gametos preservables, ya que la supervivencia y el bienestar de la paciente han de priorizarse sin ninguna reserva frente a un hipotético deseo futuro de descendencia, sólo posible por otro lado si la paciente sobrevive (6).
- Riesgos de los procedimientos invasivos de obtención de ovocitos y tejido ovárico, que pueden resultar especialmente relevantes en el caso de las pacientes oncológicas.
- Riesgo de reinoculación de células tumorales con el autotrasplante ovárico, que está en dependencia del tipo de proceso oncológico y de su grado de diseminación en el momento de diseñar la estrategia. Los procesos oncológicos más frecuentes en las pacientes en edad reproductiva tienen escasa tendencia a afectar al ovario, con la excepción obvia de los tumores primarios de este órgano (7). Entre los tumores extraováricos, los procesos linfoproliferativos se consideran los de mayor riesgo de afectación ovárica, aunque algunos autores describen esta tendencia sólo para las leucemias y no entre los linfomas (1). Para el control de este riesgo es preceptivo el estudio histopatológico de un fragmento de cortical ovárica antes de su preservación, al que puede añadirse el estudio inmunohistoquímico en entidades

como el Linfoma de Burkitt. Debe señalarse en la actualidad no es posible excluir de forma absoluta la existencia de células malignas en las muestras de cortical ovárica, por lo que esta circunstancia, y el riesgo de afectación ovárica de la entidad de base deben ser considerados por el médico y la paciente en la toma de decisiones (8, 9). Los partidarios de las técnicas de maduración in vitro señalan que éstas reducen el riesgo de maleficencia derivada de la reinoculación yatrógena de células tumorales (10).

- Riesgos derivados del tratamiento de reproducción asistida, y referidos al potencial efecto oncogénico de los agentes estimuladores del ovario –que incidirían sobre una población susceptible–, al riesgo de hiperestimulación ovárica, y al mayor riesgo de gestación múltiple, entre otros .
- Riesgos de la eventual gestación sobre el proceso oncológico de base.
- Riesgos para la descendencia. En el análisis sobre la preservación de la fertilidad y la posterior asistencia reproductiva al que están obligados los pacientes y los profesionales de la salud debe estar presente la perspectiva de responsabilidad ética hacia la descendencia buscada. La seguridad de ésta puede verse amenazada por los siguientes riesgos:
 - Repercusiones desfavorables de la reactivación del proceso de base durante la gestación.
 - Riesgos derivados de la reproducción natural en pacientes expuestas a agentes gametotóxicos con efecto mutágeno conocido, que ha podido afectar la normalidad genética de sus gametos aun no habiéndolos destruido. A este respecto, en la descendencia de pacientes previamente tratadas con quimioterapia se ha descrito una incidencia de malformaciones congénitas y procesos oncológicos similar a la de la población general, aunque todos los estudios han estudiado pacientes con exposiciones muy distantes temporalmente respecto al embarazo, y que concibieron de forma natural (11).
 - Riesgos derivados de las propias técnicas de reproducción asistida, que incluyen tanto los asociados al embarazo multifetal como los no dependientes de esta condición.
 - Incremento del riesgo oncológico para la descendencia de progenitoras afectadas por cánceres heredofamiliares.

c) *Relacionados con el principio de autonomía:*

El ejercicio de la autonomía de decisión representa para la paciente la elección reflexiva de una de las opciones técnicas disponibles. Los profesionales encargados de asesorar su decisión habrán enunciado las ventajas e inconvenientes de cada una, y habrán recomendado una técnica, o al menos, jerarquizado la conveniencia de todas las aplicables. La información previa a la decisión autónoma es un acto de comunicación en el que clásicamente cabe distinguir cuatro elementos:

- Emisor: representado por los médicos que proponen la técnica, e informan sobre sus ventajas y riesgos. La orientación de la información que facilitan no sólo está determinada por los conocimientos acerca de hechos objetivos, sino también por sus percepciones y valores personales y profesionales, que resultan de especial importancia en el caso de estos procedimientos.
- Mensaje: contenidos sustantivos de información sobre la aplicabilidad del procedimiento, sus beneficios y riesgos, las perspectivas de evolución futura de su

- rendimiento, los aspectos éticos y jurídicos asociados al mismo y las alternativas existentes.
- Receptor y contexto: El paciente, su entorno personal y las particulares circunstancias en las que recibe la información son difícilmente dissociables
- *Papel del emisor: la información objetiva como base de la decisión autónoma*

Actualmente resulta incuestionable la necesidad de que los especialistas responsables del tratamiento oncológico de mujeres en edad reproductiva conozcan los efectos nocivos de dicha terapia sobre la fertilidad, y las bases conceptuales para su prevención. La actitud tradicional del oncólogo ha sido centrar su acción terapéutica en la efectividad en el control de la enfermedad, atendiendo sólo en segundo término a los aspectos relacionados con la calidad de vida posterior. Además, la frustración de los futuros deseos reproductivos de las pacientes no suele ocupar un lugar destacado en la valoración de los ítems asociados a la calidad de vida en las escalas aplicadas a este tipo de pacientes. Un estudio norteamericano publicado a finales de la década de los 90 y realizado en dos grandes centros oncológicos reveló que la preservación seminal preventiva no se ofrecía nunca o raras veces a los pacientes, a pesar de que constituye un medio seguro, sencillo y eficaz de preservación del potencial reproductivo (12). El riesgo de la actitud garantista a ultranza es la pérdida de objetividad como informador del profesional, o peor aún, de abstención informativa. Estos dos ejemplos de paternalismo médico pueden considerarse amenazas para el ejercicio de la autonomía de decisión del paciente, que las recomendaciones al respecto de muchas sociedades oncológicas recomiendan erradicar (13).

En contraposición, el especialista en reproducción suele carecer de una visión de conjunto del proceso oncológico que afecta a la paciente, y en especial, de la información sobre el pronóstico vital y funcional a medio y largo plazo, dependiente no sólo de la naturaleza de la enfermedad, sino de su estadiaje y de las modalidades terapéuticas adecuadas al mismo. El riesgo de información inductiva es en este caso el contrario, y ser consecuencia de un excesivo optimismo sobre la efectividad de las técnicas, que puede caracterizar el juicio de algunos profesionales (14).

- *Cantidad y calidad del mensaje: contenidos de la información*

La paciente debería recibir información objetiva, actualizada, contrastada y accesible sobre los siguientes aspectos:

- Probabilidad de daño germinal y de concepción espontánea tras el tratamiento oncológico.
- Modalidades aplicables de preservar tejido o células germinales.
- Riesgos y ventajas de los mismos.
- Características y rendimiento terapéutico posterior en términos de probabilidad de gestación de las técnicas de reproducción asistida que se consideran probablemente necesarias, así como riesgos, aspectos legales y éticos relacionados con las mismas.
- Requerimientos para permitir la gestación en relación con la evolución del proceso de base.
- Posible efecto de la gestación en el proceso de base.
- Alternativas en caso de que se produzca una reactivación del proceso de base durante la gestación.

- Pronóstico basal de supervivencia, calidad de vida tras el tratamiento primario del proceso oncológico y posibilidad de afrontar los cuidados postnatales.
- Riesgos que afectan a la descendencia (genéticos, obstétricos, perinatales, oncológicos y de otro tipo):
 - Derivados del efecto mutagénico de los tratamientos oncológicos en el caso de conservación de la fertilidad que permita la reproducción natural.
 - Derivados de las técnicas de reproducción asistida que pudieran resultar necesarias.
 - Derivados de la condición genética de los progenitores, incluyendo los posibles rasgos genéticos predisponentes al cáncer hereditario y, si existen, las posibilidades de actuación preventiva mediante aplicación del diagnóstico genético preimplantacional.
- Alternativas reproductivas que resulten aplicables: recepción de ovocitos o embriones donados, adopción, etc.
- Obligatoriedad de aplicar a los gametos o tejido criopreservado el destino que establece la legislación en caso de fallecimiento.

Por tanto, los datos relativos a la propia técnica constituyen sólo una parte de los contenidos informativos que la paciente y/o sus padres o tutores deberían tener en consideración para garantizar la calidad de la decisión autónoma.

- *Receptor y contexto: la percepción de la paciente*

Desde el punto de vista del paciente, el diagnóstico de una enfermedad neoplásica da inicio a una crisis personal y familiar de primer orden. En un periodo generalmente corto de tiempo, las pacientes se ven obligados a asumir informaciones adversas generadoras ansiedad e incertidumbre, a esforzarse por comprender las bases racionales que deben orientar sus decisiones y, finalmente, a adoptar éstas. En ciertos casos, aunque el tratamiento oncológico de elección permita la preservación del aparato reproductor, debe incluir la exposición a agentes gametotóxicos, capaces de producir depleción germinal completa. En este contexto psicoemocional, la paciente ha de recibir información sobre las posibilidades técnicas que podrían permitir su futura reproducción en caso de supervivencia y curación, así como sobre otras alternativas reproductivas si resultan aplicables. Puede comprenderse con facilidad la dificultad para elaborar un juicio objetivo sobre cada opción que la paciente precisa para elaborar su decisión informada (4).

La interacción ponderada de estos cuatro elementos debería dar lugar a un acto eficaz de comunicación, base ideal de la decisión libre e informada de la paciente o de su entorno familiar en el caso de las menores. Sin embargo, caben dos desviaciones muy distintas y contrapuestas de este juicio ponderado:

- Negativa del paciente a someterse a técnicas seguras y eficaces que se consideran indicadas, ante la que primará el respeto al principio de autonomía. Si la negativa procede de los padres de un menor que sí expresa su deseo de someterse al procedimiento, la complejidad del conflicto ético es aún mayor.
- Demanda del paciente de someterse a técnicas de eficacia no probada o clínicamente inapropiadas, ante la que debe primar la adhesión del médico al principio de no maleficencia.

- *Consideraciones especiales en relación con la autonomía: la paciente menor*

Las menores representan un subgrupo de pacientes oncológicos en el que el ejercicio de la autonomía presenta claras particularidades. El término menor maduro designa a una paciente que no ha alcanzado la mayoría de edad civil, y por tanto la plena capacidad de obrar en términos jurídicos, pero que ya puede considerarse con suficiente juicio y capacidad de discernimiento para adoptar decisiones conscientes, como las que afectan a su salud. En contraposición, la menor no madura carecería de esta facultad, y por tanto, no se le reconoce la capacidad de juzgar por sí misma sobre la opción más conveniente en materia del cuidado de su salud. En ambos casos, puede entenderse que las pacientes menores habrán tenido menos oportunidades para acumular conocimiento y experiencia directa de la realidad, y en ese sentido, se pueden considerar vulnerables respecto al ejercicio de su autonomía.

Los procedimientos de preservación de la capacidad reproductiva más fácilmente aplicables a pacientes en edad pediátrica y en adolescentes son la criopreservación de ovocitos y/o de tejido ovárico, que ya se han calificado como técnicas experimentales. La información sobre estos procedimientos debe permitir a la paciente o a sus padres o tutores estimar su a su juicio el riesgo que entraña la técnica se justifica por los beneficios potenciales para la menor, y si esta relación riesgo-beneficio es mejor que la de los procedimientos alternativos a la técnica propuesta (3).

En el caso de menores sin capacidad de ejercicio de decisión autónoma, debe distinguirse la autorización de los padres o tutores legales del acuerdo del menor. Aunque legalmente la autorización de los padres faculta para aplicar el tratamiento, hay que enfatizar que el consentimiento no equivale a la simple ausencia de inconvenientes, y que en caso de que el menor, aún no siendo maduro, se muestre disconforme con la alternativa propuesta, crea un conflicto de intereses en el que el criterio del menor no puede ser ignorado (14).

La decisión sobre aceptar o no la técnica de preservación que se considere más idónea, será la primera de una serie sucesiva de opciones informadas que la paciente debe adoptar con respecto a su plan reproductivo. La paciente no enfrentará la necesidad de decidir sobre el posible uso reproductivo de los gametos criopreservados hasta años después, y probablemente habrá de hacerlo en un contexto de conocimientos y posibilidades técnicas distinto al que condicionó su decisión inicial. Es necesario informar a la paciente y a su entorno familiar sobre el carácter dinámico y gradual de este proceso (1, 5).

Debe considerarse que en este contexto, el menor es especialmente vulnerable y que ciertas decisiones de sus padres o tutores, orientadas a la búsqueda de su bienestar o beneficio futuro, pueden ser no aceptables para los niños o adolescentes por razones distintas a su falta de capacidad para entender el alcance de la enfermedad que les afecta y de sus consecuencias futuras. El respeto a los deseos y expectativas del menor, aunque no tenga reconocida la capacidad de decidir autónomamente, habrá de estar siempre presente en el ánimo de los responsables de la oferta y aplicación de estas técnicas. Para ello, el trabajo conjunto y coordinado con oncólogos y psicólogos, siempre necesaria, resulta en estos casos imprescindible.

La orientación de los comités institucionales de ética asistencial puede resultar muy valiosa, y probablemente imprescindible en caso de discrepancia entre la opinión del menor, de sus padres, o de los profesionales. El criterio del Comité de Ética de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva es que ante un menor no autónomo pero con capacidad de comprender la naturaleza del problema y la importancia de su decisión, se considere imprescindible su acuerdo antes de solicitar el consentimiento de los padres. En consecuencia, ésta podría aplicarse sólo si el menor la acepta y los padres consienten (14).

d) Relacionados con el principio de equidad:

- Acceso a los medios terapéuticos: Ya se ha mencionado que el porcentaje de aplicación de métodos sencillos y eficaces de preservación de la fertilidad resultaba llamativamente escasa en algunos ámbitos hace una década. Estudios más recientes ponen de manifiesto que esta situación no ha variado sustancialmente en los países en los que estas técnicas suponen un desembolso para el paciente, mientras que se aprecia un claro cambio de tendencia en los países con sistemas sanitarios que dan cobertura pública a los procedimientos de preservación de la fertilidad (15). La aspiración de los sistemas de protección y promoción de la salud de los países desarrollados es la creación y sostenimiento de un modelo ideal de protección de la salud global y reproductiva, que debe garantizar el acceso a los programas de preservación de fertilidad sin ninguna limitación derivada del nivel socioeconómico o del origen geográfico de las pacientes. En los sistemas sanitarios que financian de forma parcial las prestaciones en medicina reproductiva, la aplicación de estos procedimientos, cuando se estimen clínicamente indicados y éticamente aceptables, no debe depender en ningún caso de los recursos de la paciente. Igualmente, la atención a estas pacientes debe considerarse de máxima prioridad en el caso de que los medios sean insuficientes para atender con agilidad la demanda asistencial.
- Aplicación responsable de los medios: las amenazas fundamentales al respeto a la equidad por la vía del uso no responsable de los medios terapéuticos pueden derivarse de actitudes erróneas asumidas por profesionales y pacientes. Entre las primeras, cabe mencionar de nuevo la *desviación paternalista*, que con respecto al principio de equidad consiste en prodigar indiscriminadamente el uso de estos procedimientos, sin considerar de forma individualizada la relación coste-beneficio. Con respecto a las que afectan al paciente, cabe destacar la *desviación autonomista*, basada en la reivindicación de la primacía de este principio sobre cualquier otra consideración, basada en la consideración del propio plan reproductivo como un derecho y no como una capacidad. La consecuencia de esta desviación es la demanda opresiva de las técnicas, ignorando las exigencias éticas elementales que de toda asistencia procreativa responsable: relación riesgo-beneficio idónea, proporcionalidad de medios, orientación solidaria, propósito eugenésico y reconocimiento del valor del hijo en sí mismo (16).

Análisis ético de las principales técnicas de preservación de la fertilidad:

La dimensión ética de las técnicas de preservación de la fertilidad puede analizarse evaluando la relación general riesgo-beneficio, los aspectos específicos relativos a situaciones concretas (pacientes con especial vulnerabilidad, investigación clínica) y tratando de establecer recomendaciones revisables a la luz de nuevas evidencias (3). Siguiendo este discurso, abordaremos el análisis específico de cada procedimiento.

a) *Relación riesgo-beneficio*

▪ *Ovariopexia*

La trasposición ovárica mediante ovariopexia extrapélvicas ha demostrado ser eficaz en la prevención de la depleción folicular radiogénica en pacientes que han de ser sometidas a radioterapia pélvica. Los riesgos de la técnica son los generales del propio procedimiento laparoscópico, a los que se pueden añadir la afectación de la calidad de la irrigación ovárica en caso de lesión vascular causada por la disección del pedículo infundibulopélvico. La escasa incidencia de estas complicaciones genera una relación riesgo-beneficio claramente favorable a este último. La aplicación de esta técnica a pacientes en edad pediátrica no representa ningún conflicto ético específico, siempre que la menor haya expresado su conformidad y se haya obtenido el consentimiento legalmente válido de los padres o tutores (17).

▪ *Criopreservación embrionaria*

El otro procedimiento de eficacia y seguridad demostrada es la criopreservación de embriones generados a partir de ovocitos de la paciente. Las limitaciones fundamentales de esta alternativa son la necesidad de un tiempo mínimo para aplicar el procedimiento de fecundación in vitro y la necesidad de gametos masculinos (17). En muchos casos, las pacientes tributarias de preservación de la fertilidad no disponen del tiempo necesario para ser tratadas con fecundación in vitro, ya que no puede demorarse ni dos semanas el inicio del tratamiento oncológico. En otras ocasiones, se trata de pacientes sin pareja, y en las que no resulta aplicable o no es aceptada la utilización de semen procedente de banco.

Con respecto al análisis ético de esta opción, conviene recordar que las medidas de preservación de la fertilidad no pueden considerarse nunca prioritarias respecto al tratamiento del proceso oncológico, y no deben nunca comprometer la eficacia del mismo, limitando o demorando su aplicación. Para determinar si la máxima dilación posible en su inicio permite o no plantear el tratamiento reproductivo necesario para generar los embriones que se pretende criopreservar, es necesaria una comunicación fluida, rigurosa y franca con los oncólogos responsables del tratamiento de la paciente (4).

Otra situación que debe considerarse es la de las pacientes con un pronóstico de supervivencia global o libre de enfermedad desfavorable, en las que hay que considerar muy detenidamente la posibilidad de generar embriones que muy difícilmente tendrán el destino reproductivo para el cual son criopreservados.

▪ *Protección germinal farmacológica*

La protección farmacológica del aparato folicular ovárico por medio de administración de análogos agonistas de la GnRH continúa generando resultados contradictorios en los estudios de intervención que han analizado su eficacia.

El principal beneficio es la inhibición del desarrollo folicular dependiente de gonadotropinas, y la subsiguiente reducción de la radio y quimiosensibilidad de los mismos. Algunos autores han señalado que los folículos en los que podría invocarse este mecanismo biológico protector representan sólo una pequeña parte de los presentes en el ovario. Por otro lado, como riesgos de este procedimiento se han apuntado el efecto negativo a largo plazo sobre la densidad ósea mineral de los regímenes prolongados de tratamiento con agonistas de la GnRH, y los efectos adversos derivados de la deprivación estrogénica, que se añadirían los ocasionados por el propio tratamiento oncológico, contribuyendo a reducir la calidad de vida de la paciente durante los mismos.

Algunos autores, críticos respecto a su eficacia, señalan que sólo debería ofrecerse a las pacientes en el ámbito de ensayos clínicos, y que su discutible eficacia no hace éticamente aceptable emplear este procedimiento como única estrategia (18).

- *Congelación de ovocitos*

Esta técnica requiere la estimulación ovárica farmacológica para inducir el desarrollo folicular múltiple y la maduración ovocitaria, tras la cual los gametos son extraídos mediante aspiración ovárica y criopreservados.

Los principales riesgos asociados al procedimiento afectan a la paciente y a la integridad y calidad de los gametos. Los *riesgos potenciales para la paciente* incluyen algunos cuya relevancia permanece en discusión, como el efecto del incremento transitorio de estradiol en pacientes afectadas de tumores estrogénosensibles, o los posibles efectos oncogénico de los fármacos estimuladores del ovario, que podrían incidir en una población predispuesta (2, 19). Desde hace años existen alternativas farmacológicas a los tratamientos convencionales (agentes antiestrogénicos, inhibidores de la aromataasa) que resultan eficaces y presentan mejores perfiles de seguridad (20).

En los casos de pacientes prepúberes o adolescentes, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios para la estimulación ovárica y la extracción de ovocitos, pueden ser no aplicables o no aceptables para la paciente aún no entrañando mayor riesgo objetivo. Las consecuencias psicológicas de la exposición procedimientos que invaden la intimidad corporal de estas pacientes pueden ser de importancia, incluso cuando han sido aceptadas tras reflexión previa.

Los *riesgos para los gametos*, que pueden limitar la eficacia de su uso reproductivo posterior, derivan del daño potencial que pueden experimentar durante el proceso de congelación y descongelación. Los procedimientos de congelación ovocitaria lenta, basados en protocolos similares a los de congelación embrionaria, se han revelado altamente ineficientes, ya que los estudios al respecto han informado porcentajes de gestación menores del 2 % por ovocito criopreservado. Los prometedores resultados obtenidos con la vitrificación ovocitaria abren una nueva perspectiva sobre la posibilidad de generalizar su uso. Sin embargo, no debe olvidarse que los resultados publicados derivan de series limitadas y procedentes de centros concretos, con dilatada

experiencia en criopreservación ovocitaria. El uso reproductivo de ovocitos previamente vitrificados ha derivado en porcentajes de fecundación, división, blastulación y gestación similares a los obtenidos con ovocitos en fresco (21, 22). Sin embargo, el número de gestaciones y recién nacidos es aún insuficiente para evaluar si el procedimiento se asocia a riesgos específicos. Algunos de éstos podrían derivar del efecto del estrés osmótico que el crioprotector utilizado genera en el ovocito, o de la exposición directa de éste a nitrógeno líquido, que en caso de no ser estéril podría constituir una fuente de contaminación viral (3, 7). Es preciso establecer más firmemente la reproducibilidad de estos resultados antes ofrecer a estas pacientes la vitrificación ovocitaria como opción preventiva fuera del marco de estudios clínicos.

Los *beneficios esperables* pueden resultar del aludido incremento de la eficacia de las técnicas de fecundación in vitro realizadas sobre ovocitos vitrificados, al que puede seguir una mejora de la efectividad. Los estudios que han evaluado este procedimiento se han realizado en poblaciones de pacientes no oncológicas, y algunos en donantes de ovocitos (22). Aunque las características etarias y el perfil endocrinológico y de reserva ovárica de las donantes podría y las de las pacientes oncológicas más jóvenes podrían resultar próximos, no existen estudios que informen específicamente sobre el rendimiento de la vitrificación de ovocitos en pacientes oncológicas. A pesar de ello, y considerando los resultados de los estudios más recientes, podría invocarse el uso compasivo de esta técnica fuera del ámbito de un estudio de investigación en centros con experiencia en vitrificación, y con el dictamen favorable del comité institucional de ética asistencial.

- *Congelación de tejido ovárico para autotrasplante*

La extirpación y congelación de tejido ovárico permite sustraer a éste del efecto gametotóxico de los tratamientos oncológicos, y mantenerlo viable para la reimplantación posterior en el organismo de la paciente.

Los *riesgos para la paciente* más relevantes son los causados por la posibilidad teórica de reinoculación de células tumorales presentes en el ovario criopreservado, y en menor medida, los riesgos asociados a los procedimientos quirúrgicos de extracción y reimplantación del tejido ovárico. Con respecto al primero de los riesgos, la probabilidad de reintroducción en el organismo de la enfermedad tumoral depende del tipo y estadio de ésta en el momento de la extracción de tejido ovárico, así como del volumen de tejido trasplantado (23). La metastatización ovárica de los tumores frecuentes en la edad reproductiva es excepcional, pero la trascendencia de este accidente es tal que resulta imprescindible aplicar procedimientos de examen sensibles sobre una fracción del tejido ovárico para establecer la ausencia de células tumorales, así como informar a la paciente de la existencia de este riesgo.

El riesgo de deterioro ovocitario está en relación con la isquemia que sufre del tejido trasplantado en tanto no se produce la revascularización de los implantes ováricos. Se ha demostrado que la mayor parte de los folículos primordiales pierden su viabilidad como consecuencia de la isquemia y no del criotrauma tisular (Newton, Baird). La opción técnicas basadas en la extirpación del ovario completo con pedículo vascular, su congelación y su reimplantación con microanastomosis vascular está orientada a reducir

el daño isquémico, aunque está limitada en contrapartida por los peores resultados obtenidos con la congelación del ovario íntegro.

Los *beneficios* de esta técnica más firmemente establecidos se refieren a su capacidad para restaurar la función endocrina del tejido ovárico, que en el plazo de unos meses reanuda su producción estrogénica en porcentaje de pacientes muy relevante (1). Sin embargo, los resultados gestacionales obtenidos en la actualidad pueden considerarse anecdóticos, y hasta cuestionables para algunos autores (4, 24, 25). Por tanto, este método sólo debería ofrecerse a las pacientes como prevención de la pérdida de la capacidad reproductiva en el contexto de un programa experimental sometido a la aprobación de comités externos. El rendimiento actual de esta técnica no se ha establecido, aunque podría beneficiarse de avances futuros (4, 7, 26).

El autotrasplante heterotópico requeriría sistemáticamente la utilización de técnicas de fecundación *in vitro* para obtener una gestación, mientras que el modelo ortotópico es teóricamente compatible con la reproducción natural, como quiere demostrar la publicación al respecto de Donnez. Ambos modelos, propugnados y aplicados por un reducido número de investigadores, podrían derivar, en un futuro más o menos próximo, en procedimientos consolidados y clínicamente aplicables. Entretanto, la consideración del principio de no maleficencia obliga a recomendar no reseca los dos ovarios para su preservación, especialmente en casos de probabilidad moderada de daño germinal, y a conservar fraccionadamente las muestras de cortical ovárica, para tratar de darles un uso futuro lo más eficiente posible, por la vía del autotrasplante o de otras alternativas técnicas.

- *Maduración ovocitaria in vitro*

Las técnicas de maduración *in vitro* de ovocitos inmaduros se han aplicado a partir de ovocitos extraídos con o sin estimulación ovárica previa, o procedentes de muestras de tejido ovárico, y rodeados o no de sus unidades foliculares. Las modalidades técnicas que parecen más accesibles son las basadas en maduración final *in vitro* de ovocitos en profase I, sobre la que se dispone de experiencia derivadas de programas de FIV en población general estéril. La maduración terminal de ovocitos más inmaduros (primordiales y primarios), que constituyen la parte principal de la reserva folicular presente en el tejido ovárico, no resulta aún factible (27). Algunos autores señalan que la posibilidad de madurar *in vitro* ovocitos procedentes de tejido ovárico previamente criopreservado tiene más probabilidades de consolidarse como justificación de la criopreservación ovárica que el propio autotrasplante (28). Ante la necesidad de informar a la paciente, todos estos procedimientos han de calificarse sólo como fuente de oportunidades futuras de obtención de descendencia, por lo que su uso compasivo sería éticamente defendible únicamente en un contexto de relación riesgo-beneficio favorable.

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

- *Xenotrasplante ovárico*

La conservación ovárica y maduración folicular *in vivo* por medio de xenoimplantes ováricos humanos en ratones no inmunocompetentes no ha rebasado la esfera de la experimentación, por los riesgos de contaminación viral asociados al mismo y el posible rechazo psicológico de las pacientes (26). Su ventaja fundamental es que permitiría obtener la maduración final hasta metafase II de ovocitos humanos incluidos en el xenoinjerto. La potencial beneficencia de este método podría invocarse tan sólo como única alternativa en pacientes afectadas por procesos malignos con alto riesgo de afectación ovárica.

b) Recomendaciones

Las técnicas basadas en la criopreservación de ovocitos, y quizá de tejido ovárico, pueden representar una opción técnicamente recomendable para ciertas pacientes, con un balance entre riesgos y beneficios no cree reservas éticas a su aplicación. En cualquier caso, sería necesario velar por las siguientes garantías ideales en relación con su aplicación (3):

- Asegurar que el procedimiento no perjudica a la paciente retrasando el tratamiento oncológico.
- Eliminar el riesgo de reintroducción de células tumorales a través de los procedimientos de fecundación *vitro* o autotrasplante ovárico.
- Evitar el uso reproductivo de ovocitos que hayan resultado dañados por la criopreservación.
- Obtener el consentimiento informado de los pacientes, y de los padres o tutores en el caso de menores.
- Desarrollar normas que garanticen la protección de los futuros derechos de las pacientes adolescentes sobre la disposición de sus gametos.
- Establecer el deseo de la paciente en relación con el destino de sus gametos en caso de fallecimiento.
- Proteger a la paciente del riesgo, desde el respeto a su autonomía.

Por otra parte, el Comité de Ética de la Sociedad de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (14), en sintonía con los criterios de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, ha resumido su posición en los siguientes puntos:

- Los médicos deben informar a los pacientes oncológicos acerca de las opciones aplicables para la preservación de la fertilidad y la posible reproducción posterior antes de su tratamiento.
- Los únicos métodos de eficacia demostrada para la preservación de la fertilidad son la congelación seminal en el hombre y la criopreservación embrionaria en la mujer.
- Los procedimientos experimentales, como la congelación de ovocitos o de tejido ovárico, deben ofrecerse sólo en el contexto de estudios de investigación evaluados institucionalmente.
- Las incertidumbres relativa al futuro bienestar de la posible descendencia obtenida y a su atención no deberían ser motivo de denegación de la asistencia reproductiva a los pacientes oncológicos.
- Los padres pueden actuar consintiendo la preservación de la fertilidad de pacientes oncológicos menores de edad, con el acuerdo de éstos y siempre que exista probabilidad de beneficio neto para el menor.

- Deben establecerse claramente instrucciones sobre el destino de los gametos, embriones o muestras de tejido gonadal preservadas en caso de fallecimiento o incapacidad del paciente, así como ante otras contingencias.
- Se considera éticamente aceptable la aplicación del diagnóstico genético preimplantacional para evitar la transferencia de embriones portadores de rasgos genéticos que determinen riesgo de cáncer hereditario.

La Academia Americana de Pediatría (29) ha establecido que el proceso de información destinada a pacientes menores ha de lograr los siguientes objetivos:

- Ayudar a la paciente a adquirir una conciencia de su condición adecuada para su grado de desarrollo.
- Informar a la paciente de las posibilidades reales que le brindan las diferentes técnicas.
- Establecer un juicio objetivo sobre el grado de comprensión de la situación por parte de la menor, y evaluar qué factores externos pueden estar condicionando su criterio.
- Estimar la disposición de la menor a aceptar la técnica ofrecida o alguna de sus alternativas.

Aspectos Legales

Siguiendo la clasificación de las diferentes técnicas que se pueden realizar para preservar la fertilidad en las pacientes oncológicas en base a su seguridad y eficacia, en este apartado del capítulo vamos a establecer las bases legales que obligan y amparan a aquellas.

a) Técnicas de eficacia y seguridad demostradas:

- *Ovariopexia*

La ovariopexia es una técnica aplicable a aquellas pacientes que se han de someter a tratamiento radioterápico. La radiación ionizante es causa conocida de daño ovárico y de producción de esterilidad permanente. La radiación causa una reducción en el número de folículos primordiales que es dosis dependiente. También la edad de la paciente, el tiempo de exposición, la extensión y el tipo de radioterapia (abdominal, pélvica externa, intracavitaria) y el esquema de fraccionamiento son importantes indicadores pronósticos del desarrollo de un fallo ovárico secundario a dicha radioterapia.

Por lo tanto, en estas pacientes podemos realizar un desplazamiento de sus ovarios lejos del campo de radiación mediante una laparoscopia. Estos tratamientos deben realizarse en hospitales especializados, cuya acreditación está regulada por el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios (30). En su Anexo II establece las definiciones de centros, unidades asistenciales y establecimientos sanitarios. Hay que decir que, a partir del citado Real Decreto, existe una normativa de desarrollo en cada Comunidad Autónoma, que es la que determina los requisitos y trámites a cumplir para la acreditación de cada uno de los tipos de centro.

Como en todo acto médico en el que se precise una intervención invasiva sobre el paciente, debemos informar verbalmente y por escrito y obtener el consentimiento del paciente. Esto está regulado por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (31). En su Capítulo II (el derecho de información sanitaria), en sus artículos 4 y 5, se exponen las bases sobre el derecho a la información, y del titular del derecho a la información asistencial.

En el Capítulo IV de la misma ley se habla del respeto de la autonomía del paciente, y en sus artículos 8, 9 y 10 se regulan el consentimiento informado, los límites del mismo, el consentimiento por representación, y las condiciones de la información y consentimiento por escrito, respectivamente. En el caso de la ovariopexia, al tratarse de un procedimiento terapéutico invasor, es indispensable que el consentimiento se plasme en un documento escrito, que además habrá de referir, como información básica, la siguiente (art. 10): las consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina con seguridad, los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente, los riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con el tipo de intervención y las contraindicaciones.

A este respecto, hay que significar que no son infrecuentes las condenas por de los Tribunales cuando se produce un daño al paciente, y no se informó de los riesgos que tenía que asumir de acuerdo con los criterios que se acaban de exponer. En esos supuestos de falta de información, se determina que el médico y el centro sanitario (medicina privada) o el sistema de salud al que pertenece el centro sanitario (medicina pública), asumen las consecuencias indemnizatorias de lo ocurrido.

▪ *Criopreservación embrionaria*

Cuando hablamos de la crioconservación de embriones hay que matizar de entrada que nos estamos refiriendo a la crioconservación de “preembriones”, realidad biológica a la que la ley de reproducción define 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 (art. 1.2 de la Ley 14/2006).

Por lo demás, la criopreservación embrionaria tiene su regulación en el art. 11 de la ley de reproducción (32), donde se hace una doble proclamación (apartado 3 del art. 11): en primer lugar, se dice que los preembriones sobrantes de la aplicación de las técnicas de FIV que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo “podrán ser crioconservados en los bancos autorizados para ello”. Y, en segundo lugar, que la congelación tanto los preembriones sobrantes de los ciclos de FIV como los ovocitos y el tejido ovárico, “se podrá prolongar hasta el momento en que se considere por los responsables médicos, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, que la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida”.

De estos preceptos se infiere la existencia de un plazo máximo de congelación de los embriones que está relacionado con las condiciones clínicas de la mujer receptora, y cuya finalización debe acreditarse con, al menos, dos informes de especialistas independientes.

Ahora bien, el hecho de que en el citado precepto se utilicen las expresiones “*podrán ser crioconservados*” y que la congelación “*podrá prolongarse*” hasta determinado momento, refiriéndose a los embriones sobrantes, no puede ser entendido de forma aislada, sin tener en cuenta lo que se aclara más adelante respecto a la posibilidad concreta de destrucción. En efecto, la ley mencionada establece entre los fines que pueden darse a los preembriones crioconservados, los de su utilización por la propia mujer o su cónyuge, la donación a otras parejas con fines reproductivos, la donación con fines de investigación, y el cese de su conservación sin otra utilización, lo que conlleva en la práctica su destrucción (art. 11.4). Pero el precepto legal aludido condiciona esta última decisión a que, previamente, se haya agotado el plazo máximo de conservación establecido en la ley sin que se haya optado por alguno de los destinos anteriores. El plazo máximo a que se refiere la norma es el referido anteriormente vinculado a la persistencia de las condiciones clínicas adecuadas de la receptora.

En consecuencia, hasta que no llegue ese momento no debe pues accederse por un centro de reproducción a la eventual petición de la pareja (o de la mujer sola) relativa a la destrucción de sus embriones congelados, ya que hay una prohibición legal de hacerlo. Esta limitación en cuanto a la destrucción de los embriones congelados ha de ser lógicamente aplicable también a los que todavía no lo han sido, ya que resultaría un sinsentido que el legislador hubiera pretendido establecerla para el embrión congelado y desproteger completamente al que no lo ha llegado a estar todavía porque se acaba de generar *in vitro*. Y ello a pesar del citado “*podrán ser crioconservados*” que dice la ley, y que constituye por una redacción contradictoria y poco afortunada del precepto, que se subsana con una interpretación sistemática o integral del resto del articulado.

Cuestión distinta es si la pareja dejara de renovar su consentimiento sobre sus embriones congelados durante dos ocasiones consecutivas de las que le hubiera requerido el centro en tal sentido. En ese supuesto, el centro sí podría decidir su destrucción u otros destinos de los contemplados en la norma (art. 11.6).

Por otro lado, entre las diversas situaciones conflictivas que pueden darse respecto de las decisiones de pareja sobre los embriones congelados, podemos detenernos en los supuestos en los que fallezca alguno de los miembros de la pareja, o ambos. Si el que fallece es el varón, la ley de reproducción contempla la posibilidad de que la mujer (tanto si estaba casada como si era una pareja de hecho) pueda utilizar el material genético de aquél (gametos o embriones conjuntos) para su reproducción, en los 12 meses siguientes al fallecimiento, siempre que conste la aceptación del fallecido a tal fin en el consentimiento informado de las técnicas, en escritura pública, testamento o documento de instrucciones previas (art. 9.2 de la ley de reproducción asistida). Si se sobrepasa el plazo referido, o la mujer no desea fecundarse con el citado material, siempre podrá decidir su donación a otras parejas para la reproducción, destinarlos a la investigación o incluso pedir su descongelación después del transcurso de los 12 meses (a partir de entonces ya no podría utilizarlos para sí, por lo que no habría necesidad de esperar a la finalización de ninguna situación clínica personal).

Cuando la persona fallecida es la mujer, el varón sólo podrá donar los embriones para su utilización por otras parejas, cederlos para la investigación o pedir su destrucción, sin que quepa contemplar la posibilidad de que los pueda utilizar para su reproducción con otra mujer, ya que en ese supuesto habría una donación no anónima entre la mujer progenitora y la receptora, prohibida por la ley de reproducción (art. 5.5).

Finalmente, estaría el supuesto de que fallecieran ambos miembros de la pareja. Aquí habría que estar a las decisiones previas que hubieran podido adoptar sobre el destino de los embriones y, en ausencia de ellas, habrá de ser el centro el que tome la decisión de destinarlos a la reproducción de otras parejas, cederlos a la investigación o destruirlos. No cabe admitir que los herederos pretendan disponer de los embriones como si de bienes patrimoniales se tratara, sin perjuicio de que los responsables del centro puedan oírles y, en su caso, aceptar sus sugerencias sobre el destino de los embriones si las mismas se encuentran dentro de la ley.

b) Técnicas experimentales

▪ *Protección germinal farmacológica*

Aunque diversos autores han demostrado que el tratamiento con análogos agonistas de la GnRH (GnRH-a) inhibe la depleción de folículos ováricos en ratas tratadas con ciclofosfamida existen controversias sobre su aplicación en humanos. El ovario humano tiene menor concentración de receptores de GnRH, y no necesariamente tiene la misma respuesta que las ratas.

La utilización de análogos de la GnRH para la protección gonadotóxica de los fármacos quimioterápicos no está incluida como indicación en la ficha técnica de ninguno de los actualmente comercializados. Por lo tanto, la utilización para ésta indicación está regulada por la normativa de Ensayos Clínicos. La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (33), en su título III regula los ensayos clínicos con medicamentos. El artículo 60 en su apartado 6 señala que “ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin el informe previo favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica, que será independiente de los promotores e investigadores y de las autoridades sanitarias”. La característica fundamental de este tipo de comités es el informe preceptivo que deben emitir para que cualquier ensayo clínico con medicamentos de uso humano pueda llevarse a cabo. En segundo lugar, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (34), transpone al ordenamiento jurídico español la Directiva 2001/83 CEE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, que armoniza las legislaciones de los estados miembros en esta materia (35).

Hay que significar que en materia de ensayos clínicos todo lo concerniente a la información y el consentimiento está regulado en las disposiciones específicas citadas (ley del medicamento y reglamento de ensayos clínicos), sin que sea directamente aplicable lo previsto en la ley de autonomía del paciente más arriba citada.

▪ *Congelación de ovocitos.*

La criopreservación de oocitos maduros metafase II tras la estimulación ovárica con gonadotropinas es una posible alternativa para preservar la fertilidad de las mujeres que se someten a tratamientos citotóxicos. Aunque en el modelo animal (ratones) tiene éxito, en los humanos está todavía pendiente de solucionar los problemas que comporta la congelación-descongelación, como son las posibles aberraciones cromosómicas por la lesión del huso cromático. Los oocitos son mucho más sensibles que los embriones al daño producido por la congelación.

La Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida regula éstas técnicas. En su Capítulo III sobre Criopreservación y otras técnicas coadyuvantes de las de Reproducción Asistida, en el Artículo 11 ya mencionado, al tratar de la criopreservación de embriones, se dice que la utilización de ovocitos crioconservados requerirá la previa autorización de la autoridad sanitaria correspondiente (apartado 2). Además, se recoge la regulación para la crioconservación de gametos y preembriones (apartados 3 a 6).

En el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos (36).

En el Artículo 1 (Objeto y ámbito de aplicación), punto 4 dice: “Este real decreto se aplicará a las células reproductoras en todo lo no previsto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y en su normativa de desarrollo”. De ahí se desprende su aplicación respecto de los ovocitos.

El 6 de Julio del 2007 se publicó en el BOE el Real Decreto 906/2007, por el que se modifica el Real Decreto 415/1997, de 21 de marzo, por el que se crea la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (37). En referencia a las funciones de la Comisión, el apartado 12 del artículo 4 queda redactado del siguiente modo: « Informar con carácter preceptivo en los siguientes supuestos: a) Para la autorización de una técnica de reproducción humana asistida con carácter experimental, no recogida en el anexo de la Ley 14/2006, de 21 de mayo”. El citado anexo define técnicas de reproducción asistida como: “1.Inseminación artificial; 2.Fecundación in Vitro e inyección intracitoplásmica de espermatozoides con gametos propios o de donante y con transferencia de preembriones, y 3. Transferencia intratubárica de gametos. Esto significa que las autorizaciones para la criopreservación y posterior utilización de oocitos en pacientes en las que se pretende preservar su función reproductora tras un tratamiento de quimioterapia se realizarán por las autoridades de la Comunidad Autónoma pertinente previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida, según consta en el Real Decreto 120/2003 del 31 de Enero en su artículo 3 puntos 1 y 2 (38).

▪ *Congelación de tejido ovárico para autotrasplante*

El Real Decreto 120/2003, de 31 de enero, regula los requisitos para la realización de experiencias controladas, con fines reproductivos, de fecundación de ovocitos o tejido ovárico previamente congelados, relacionadas con las técnicas de reproducción humana asistida (38). Este determina, en su Artículo 2, los centros sanitarios que podrán

realizar la técnica, en su Artículo 3, el procedimiento de autorización por parte de las Comunidades Autónomas, haciendo referencia, como ya hemos comentado anteriormente referente a la congelación de oocitos, al informe preceptivo previo de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, sin perjuicio de las competencias de las comisiones homólogas de las Comunidades Autónomas. En el Artículo 4 se definen los requisitos de los proyectos: “la presentación de un proyecto en el que, en todo caso, deberá constar: a) La identidad y cualificaciones profesionales del personal que va a desarrollar la experiencia; b) La información general y el estado actual de los conocimientos científicos en relación con la experiencia a desarrollar; c) La justificación y los objetivos del proyecto; d) El diseño general de la experiencia; e) La selección de los sujetos de la experiencia; f) La descripción de los procedimientos a desarrollar; g) El desarrollo de la experiencia y la evaluación de resultados; h) Los acontecimientos adversos posibles; i) El informe del comité ético de investigación clínica del centro que va a desarrollar la experiencia, o del comité autonómico competente en el caso de aquellas Comunidades Autónomas o Ciudades con Estatuto de Autonomía donde su legislación así lo prevea y j) El análisis estadístico”. En Artículo 5 se especifican los requisitos de los centros.

Creemos que es importante destacar que en el Artículo 6, referente a la información del desarrollo del proyecto, que en su punto primero se indica que los centros acreditados para la citada técnica deberán informar a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida de cualquier presentación pública de sus resultados que se realice en reuniones o publicaciones de carácter científico. Además, en su punto segundo dice: “Los centros y servicios mencionados deberán proporcionar a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida información sobre el desarrollo de las experiencias correspondientes al menos con una periodicidad anual, comprometiéndose, en su caso, a proporcionar dicha información a través de los sistemas de registro que, con carácter de experiencia previa a su generalización, se les pueda proponer por parte de la Administración sanitaria responsable de su desarrollo y aplicación”.

La criopreservación de tejido ovárico y su posterior utilización autóloga, por lo demás está regulado, como ya hemos hecho referencia en el apartado de congelación de oocitos por la Ley 14/2006, de 26 de mayo (32) y el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre (36), que deriva de la Directiva 2006/17/CE de la Comisión Europea (39).

Los autores desean agradecer a Fernando Abellán, jurista experto en derecho sanitario y medicina reproductiva, la revisión de los aspectos legales de este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Patrizio P, Butts S, Caplan A. Ovarian tissue preservation and future fertility: emerging technologies and ethical considerations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005(34):107-10.
2. Revel A, Laufer N. Protecting female fertility from cancer therapy. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002;187(1-2):83-91.
3. Dudzinski DM. Ethical issues in fertility preservation for adolescent cancer survivors: oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17(2):97-102.
4. Robertson JA. Cancer and fertility: ethical and legal challenges. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005(34):104-6.
5. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6(4):209-18.
6. Gosden RG. Prospects for oocyte banking and in vitro maturation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005(34):60-3.
7. Deepinder F, Agarwal A. Technical and ethical challenges of fertility preservation in young cancer patients. *Reprod Biomed Online* 2008;16(6):784-91.

8. Grundy R, Gosden RG, Hewitt M, Larcher V, Leiper A, Spoudeas HA, et al. Fertility preservation for children treated for cancer (1): scientific advances and research dilemmas. *Arch Dis Child* 2001;84(4):355-9.
9. Grundy R, Larcher V, Gosden RG, Hewitt M, Leiper A, Spoudeas HA, et al. Fertility preservation for children treated for cancer (2): ethics of consent for gamete storage and experimentation. *Arch Dis Child* 2001;84(4):360-2.
10. The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and of the Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl):S142-7.
11. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1154-63.
12. Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors: a review. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1):53-9.
13. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917-31.
14. The Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83(6):1622-8.
15. Heath JA, Stern CJ. Fertility preservation in children newly diagnosed with cancer: existing standards of practice in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2006;185(10):538-41.
16. García-Mauriño JM. Nuevas formas de reproducción humana. 1ª ed. Madrid: Ediciones San Pablo; 2000.
17. Fallat ME, Hutter J, the Committee on Bioethics SoHO, and Section on Surgery,. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics* 2008;121(5): 1461-1469.
18. Oktay K, Sonmezer M. Ovarian tissue banking for cancer patients: Fertility preservation, not just ovarian cryopreservation. *Hum. Reprod.* 2004;19(3):477-480.
19. Revel A, Revel-Vilk S. Pediatric fertility preservation: Is it time to offer testicular tissue cryopreservation? *Molecular and Cellular Endocrinology Mammalian Gametogenesis and Embryogenesis, Second French-Israeli Symposium* 2008;282(1-2):143-149.
20. Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin* 2005;55(4):211-228.
21. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod* 1999;14(12):3077-9.
22. Cobo A, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2008;10(5):268-73.
23. Sonmezer M, Shamonki M, Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation: benefits and risks. *Cell and Tissue Research* 2005;322(1):125-132.
24. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, Seufert R, Koelbl H. Reproduction beyond cancer: A message of hope for young women. *Gynecologic Oncology* 2006;103(3):1109-1121.
25. Moffa F, Biacchiardi CP, Fagioli F, Biasin E, Revelli A, Massobrio M, et al. Ovarian tissue cryostorage and grafting: an option to preserve fertility in pediatric patients with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(1):29-44.
26. Oktay K, Sonmezer M. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Curr Opin Oncol* 2007;19(5):506-11.
27. Smitz JE, Cortvrindt RG. In vitro growth and maturation of oocytes in human and non-human primates. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57(1):18-21.
28. Isachenko E, Rahimi G, Isachenko V, Nawroth F. In-vitro maturation of germinal-vesicle oocytes and cryopreservation in metaphase III: a possible additional option to preserve fertility during ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Biomed Online* 2004;8(5):553-7.
29. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. Pediatrics* 1995;95(2):314-7.
30. Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. *BOE* 2006; 254 (23 de octubre): 37893-902.
31. Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *BOE* 2002; 274 (15 de noviembre): 40126-32.
32. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. *BOE* 2006; 126 (27 de mayo): 19947-56.
33. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *BOE* 2006; 158 (27 de julio): 28122-65.
34. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* 2004; 33 (7 de febrero): 5429-43.
35. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea* 2004; 311: 67-128.
36. Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. *BOE* 2006; 270 (11 de noviembre): 39475-502.
37. Real Decreto 906/2007, de 6 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 415/1997, de 21 de marzo, por el que se crea la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. *BOE* 2007; 178 (26 de julio): 32442-4.

38. Real Decreto 120/2003, de 31 de enero, por el que se regulan los requisitos para la realización de experiencias controladas, con fines reproductivos, de fecundación de ovocitos o tejido ovárico previamente congelados, relacionadas con las técnicas de reproducción humana asistida. BOE 2003; 40 (15 de febrero): 6282-3.
39. Directiva 2006/17/CE de la Comisión de 8 de febrero de 2006 por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos. Diario Oficial de la Unión Europea 2004; 38: 40-52.