

DONACIÓN DE ÓVULOS

	Pág.
ASPECTOS GENERALES	527
ASPECTOS HISTÓRICOS	527
INDICACIONES	527
Mujeres sin función ovárica	527
Mujeres con función ovárica	528
DONANTES DE ÓVULOS	529
Voluntarias	529
Donante reclutada por la paciente	529
Óvulos compartidos	529
Otras	529
SELECCIÓN DE DONANTES Y RECEPTORAS	529
Estudio de la donante	529
Estudio de la receptora	530
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA DONANTE	531
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA RECEPTORA	531
Mujeres sin función ovárica	532
Mujeres con función ovárica	533
RESULTADOS DEL PROGRAMA DE DONACIÓN DE ÓVULOS	533
ASPECTOS MORALES Y ÉTICOS	534
COMPLICACIONES	535
Donante	535
Receptora	535
Descendencia	535
EVOLUCIÓN OBSTÉTRICA	536
RESUMEN	536
REFERENCIAS	537





ASPECTOS GENERALES

La fertilización in vitro (FIV) y las técnicas de reproducción asistida (TRA) constituyen herramientas de gran importancia en el campo de la medicina reproductiva porque aparte de ser de gran ayuda en el tratamiento de las parejas infértiles, permiten el estudio del microambiente de los oocitos humanos, así como la interacción de los gametos y el desarrollo y características de los embriones.

La donación de óvulos (DO) es una TRA mediante la cual el oocito obtenido de una donante es fertilizado por el espermatozoide de la pareja de la receptora (o por el semen de un donante) y el embrión resultante es transferido al interior del útero de la receptora con la finalidad de lograr un embarazo. Esta técnica ha permitido el embarazo de mujeres que no tienen capacidad de producir óvulos de adecuada calidad y que aquellas parejas con problemas genéticos que se transmiten a la descendencia logren el nacimiento de niños sanos.

Desde su introducción en humanos, en 1983, este procedimiento ha aumentado en popularidad porque es una de las TRA con mayor tasa de éxitos debido a que se usan óvulos de mujeres jóvenes y sanas con los que se logran embriones de excelente calidad que se transfieren a una receptora con el endometrio preparado de una manera óptima.

ASPECTOS HISTÓRICOS

A pesar de que la DO es una TRA de reciente utilización en humanos, los trabajos en animales se vienen practicando desde hace más de un siglo. La primera experiencia exitosa de transferencia de un óvulo fertilizado en conejos fue señalada por Heape en 1890; poco tiempo después esta experiencia fue expandida a otras especies. En 1951, Wilett describió la primera transferencia exitosa de embriones bovinos, lo que permitió que se desarrollara la tecnología de la DO y se usara rutinariamente en la industria ganadera (Seidel, 1981).

En 1951, se logró el primer embarazo en primates mediante la transferencia de embriones en animales castrados y luego se describió la transferencia de embriones fertilizados in vivo, obtenidos por el lavado uterino, y transferidos a monas receptoras, sin función ovárica, que recibieron un régimen secuencial de estrógenos y progesterona para la preparación endometrial. Esta experiencia sugirió que con la DO y la adecuada preparación hormonal del endometrio las mujeres que no produjeran óvulos podrían concebir (Damario and Rosenwaks, 1997).

El primer embarazo humano mediante DO fue señalado por Buster (Buster et al., 1983), quien realizó una inseminación intracervical en una voluntaria sana con semen obtenido del esposo de una pareja infértil el día en que ocurrió el pico de LH. Después de la fertilización in vivo en el tracto reproductivo de la donante, el embrión se retiró del endometrio mediante el lavado uterino por vía transcervical durante el período de implantación, entre 5 y 7 días después del pico de LH en la donante. El riesgo potencial de transmisión de enfermedades infecciosas, las dificultades técnicas y la posibilidad de retención del embarazo en la donante hizo que esta técnica cayera en desuso.

En 1983, se obtuvo la primera gestación a través de FIV de óvulos donados con transferencia de embriones en una receptora (Trounson et al., 1983), desafortunadamente finalizó en un aborto espontáneo a las 16 semanas. En 1984, se logra con éxito el primer embarazo a término en una paciente con fallo ovárico primario a la cual le prepararon el endometrio con estrógenos y progesterona (Lutjen et al., 1984). Al año siguiente, Van Steirteghem lo hace con un embrión criopreservado producto de ovodonación (Van Steirteghem et al., 1987) y, en 1987, Yovich y Asch señalan los primeros embarazos luego de realizar transferencia tubárica de cigotos donados y de óvulos donados, respectivamente (Yovich et al., 1987; Asch et al., 1987).

INDICACIONES

Mujeres sin función ovárica

Fallo ovárico primario. La causa más común de fallo ovárico primario son las disgenesias gonadales, de las cuales las más frecuentes son el síndrome de Turner y las disgenesias gonadales puras 46,XX, aunque también se pueden presentar las disgenesias gonadales puras 46,XY o síndrome de Swyer, pero con poca frecuencia.

El síndrome de Turner, también conocido como síndrome de Ullrich-Turner, se puede presentar como el clásico cariotipo 45,X en el 30% de los casos, o en forma de mosaicismos donde se presentan líneas celulares 45,X asociadas a otras como 46,XX o 46,XY (Reindollar et al., 1981). La presencia de una línea celular Y trae un incremento en el desarrollo de gonadoblastomas y tumores malignos de las células germinales, por lo cual se recomienda la remoción quirúrgica de las gónadas cuando se determina la presencia del componente cromosómico Y (Freebury and Reindollar, 2003).

En las disgenesias gonadales puras 46,XX hay ausencia total de células germinales en los ovarios, los cuales tienen un estroma fibroso, sin estructuras foliculares ni actividad endocrina. Ésta representa 30-40% de las causas de amenorrea primaria (Benetti-Pinto et al., 2002).

En el síndrome de Swyer (disgenesia gonadal pura 46,XY), las pacientes desarrollan unas gónadas muy pequeñas y nunca se forman los testículos. Como resultado no se produce la sustancia inhibidora mülleriana y, por tanto, se desarrollan normalmente la vagina, el útero y las trompas de Falopio; y como no se producen andrógenos no se masculinizan los genitales externos (Hoefnagel et al., 1978).

La presencia del cromosoma Y aumenta significativamente el riesgo de desarrollar tumores de las células germinales en el remanente gonadal por lo que, al igual que en el síndrome de Turner con componente cromosómico Y, las gónadas se deben extirpar quirúrgicamente.

Existen algunas pacientes con un pseudofallo ovárico, en el que los defectos moleculares causan una elevación de las gonadotropinas e hipogonadismo, a pesar de tener una reserva normal de oocitos. Éstas son clasificadas dentro del hipogonadismo hipergonadotrópico, aunque realmente no tienen fallo ovárico. En estas pacientes se han identificado mutaciones en el gen receptor de FSH y cursan con el llamado síndrome de ovario resistente o síndrome de Savage (Doherty et al., 2002).

Fallo ovárico prematuro. El fallo ovárico prematuro (FOP) viene dado por amenorrea y deficiencia de las hormonas sexuales. La definición más aceptada es aquella que ocurre antes de los 40 años de edad; sin embargo, la más calificada es el fallo de la función ovárica que sucede dos desviaciones estándar por debajo de la edad media de la menopausia de la población en estudio. La incidencia específica por edad es de aproximadamente 1 de cada 250 mujeres a la edad de 35 años y de 1 en 100 a los 40 años (Nelson and Bakalov, 2003).

Las causas pueden ser hereditarias o adquiridas y dentro de las segundas la más común es la inmunológica. Estas pacientes cursan comúnmente con otras anomalías autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal y anemia perniciosa. Entre otras causas adquiridas, se encuentran pacientes previamente tratadas con cirugía, radiación, quimioterapia y causas medioam-

bientales e infecciosas, como enfermedades virales en la infancia tipo rubéola o parotiditis. Las causas hereditarias son poco comunes, pero se pueden encontrar desórdenes autosómicos recesivos y otros desórdenes genéticos como miotonía distrófica, galactosemia y mucopolisacaridosis (Timmreck and Reindollar, 2003).

Menopausia. En las últimas décadas, los cambios de la sociedad moderna han dado como resultado un retraso general en la decisión de tener descendencia, lo que aumenta la posibilidad de que la mujer alcance la menopausia y necesite utilizar la DO para poder experimentar la maternidad biológica.

Se han realizado numerosas preguntas acerca de la asociación entre la DO en estas pacientes y la evolución obstétrica y perinatal, tales como los riesgos para la salud y desarrollo de los recién nacidos y el incremento de las complicaciones obstétricas; sin embargo, el derecho a tener un hijo hace que estas mujeres sean las que decidan su límite superior de edad para acceder a la DO, a pesar de que el contexto cultural, social y religioso pueda influir profundamente en la actitud frente a esta técnica. En FERTILAB se ha establecido los 55 años como la edad límite de la receptora.

Mujeres con función ovárica

Enfermedades genéticas o anomalías cromosómicas. Las parejas con el riesgo de tener hijos con incapacidades severas o malformaciones debidas a enfermedades hereditarias deberían recurrir al programa de DO.

Los recientes avances realizados en el diagnóstico genético preimplantación permiten que algunas parejas puedan tener embriones capaces de ser transferidos mediante TRA y biopsia de blastómeras, con el resultado de hijos sanos; sin embargo, los altos costos y la complejidad de estos procedimientos pueden impedir que estas parejas los logren. De cualquier forma, un adecuado asesoramiento genético siempre será necesario para manejar cada caso de forma individual (Marcus and Brinsden, 1999).

Fallos repetidos en fecundación in vitro. Entre los casos que ameritan la DO se encuentran los siguientes:

- Mujeres que no responden a la estimulación ovárica, a las que se denomina malas respondedoras; se consideran dentro de estos casos a aquellas pacientes que luego de someterse a un tratamiento de superovulación responden con tres o menos folículos, reduciendo de forma significativa las probabilidades de éxito.



- Pacientes con repetidas fallas de recuperación oocitaria.
- Fallo de fecundación en varias oportunidades luego de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), lo que puede implicar una baja calidad oocitaria.
- Repetida falla de implantación con aparente transferencia en condiciones ideales de embriones normales.
- Hallazgos de calidad oocitaria deficiente, con fertilización posterior de embriones de mala calidad.

Mujeres mayores de 40 años. Luego de los 35 años, a medida que aumenta la edad, disminuye la tasa de fertilidad; este concepto se hace más crítico a partir de los 40 años, y además aumentan las posibilidades de alteraciones cromosómicas y abortos (ver cap. 10). Por ello, estas pacientes deben recibir adecuada información sobre la probabilidad de tener hijos sanos al utilizar sus propios óvulos, y se les debe plantear como primera opción la DO.

DONANTES DE ÓVULOS

El origen de los óvulos donados dependerá de la legislación propia del país donde se realice. En Venezuela, al no existir leyes específicas al respecto, existen varias fuentes posibles de DO.

Voluntarias

En FERTILAB, la mayoría de los casos de DO provienen de mujeres voluntarias que se someten a este tratamiento de forma anónima y que, además, reciben una retribución económica, la cual viene dada por el tiempo que tienen que dedicarle al tratamiento, inconvenientes, demanda física y emocional, además de los riesgos asociados a la DO. Muchas de estas mujeres son referidas por otras donantes.

Donante reclutada por la paciente

Otro grupo de donantes proviene de familiares o conocidas de la receptora, lo cual podría traer problemas de anonimato del procedimiento. La utilización de una donante familiar conlleva el riesgo de malformaciones asociado a la consanguinidad, pero permite a la receptora conocer la genética de su descendencia.

Óvulos compartidos

En FERTILAB, se utiliza este procedimiento cuando la donante anónima es conocida como excelente

respondedora, y el número de óvulos extraídos en el procedimiento es compartido entre dos, máximo tres, receptoras; de esta forma se reducen los costos para las receptoras.

Otra variante se realiza en pacientes infértiles altas respondedoras que son sometidas a FIV, y que desean donar de forma voluntaria y anónima parte de sus óvulos. En estos casos, la criopreservación de embriones disponibles para una futura transferencia limita el número de óvulos donados; por otro lado, como los mejores óvulos obtenidos se le darán a la donante, los resultados para la otra receptora podrían ser subóptimos. A pesar de que se ha señalado que la DO proveniente de mujeres infértiles es menos exitosa que la de voluntarias fértiles (Abdalla et al., 1990), estudios recientes sugieren que si la paciente produce más de seis óvulos, la donación no produce un efecto adverso sobre los ciclos de FIV-TE ni disminuye la tasa de embarazos (Mendes-Pereira et al., 2005).

Otras

Algunas mujeres fértiles que se desean someter a esterilización quirúrgica y no cuentan con los recursos económicos para este procedimiento, se les realiza de forma gratuita a cambio de entrar al programa de DO de forma anónima. Esta práctica ofrece la ventaja de trabajar con donantes a las cuales se les ha probado su fertilidad.

SELECCIÓN DE DONANTES Y RECEPTORAS

Estudio de la donante

Las donantes de óvulos deben ser seleccionadas cuidadosamente y muy bien estudiadas antes de ser admitidas en el programa de DO. De igual forma, deben ser informadas con respecto al programa, explicándoles detalladamente los estudios y tratamientos a los cuales van a ser sometidas. Se les debe informar acerca de los riesgos y efectos adversos en relación con la estimulación ovárica y la extracción de los óvulos, para que de esta forma acepten la responsabilidad que implica su ingreso en el programa de DO y firmen un consentimiento informado.

Entre los requisitos más importantes se encuentran que sean donantes mayores de edad, entre los 18 y 35 años (en FERTILAB la mayoría se encuentra entre los 20 y los 30 años, con una edad promedio de 24 años). Se prefieren las donantes con fertilidad comprobada (al menos un hijo), aunque no es una condición excluyente.

Entre los estudios que se deben realizar destacan los siguientes (ASRM, 2004):

- Anamnesis detallada acerca de historia familiar, antecedentes personales y una evaluación física y pélvica completa, que incluya citología cervicovaginal, colposcopia y ultrasonido pélvico transvaginal.
- Estudios para descartar enfermedades de transmisión sexual como VDRL, antígeno de superficie para hepatitis B, anticuerpos para hepatitis C, cultivos cervicales para *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, pruebas serológicas para HIV-1 y HIV-2.
- Hematología completa y laboratorio hormonal, que incluye FSH, LH, estradiol, TSH y PRL.
- Anticuerpos para toxoplasma y rubéola.
- Cariotipo genético.
- Grupo sanguíneo y factor Rh. En FERTILAB se escogen las donantes con el mismo grupo y factor que el de la receptora.
- Estudio psicológico por especialista.

Estudio de la receptora

La edad de la receptora no está claramente establecida, la literatura señala embarazos luego de los 50 años de edad (Borini et al., 1994; Sauer et al., 1995); sin embargo, esto puede generar controversias de tipo ético, por lo que la asesoría integral siempre es importante; se recomienda no pasar los 55 años. Igualmente, se aconseja que la receptora tenga una relación estable, aunque no es condición excluyente.

La receptora y su pareja, al igual que la donante, deben ser debidamente informadas acerca del programa de DO y firmar un consentimiento informado.

La evaluación de la receptora incluye lo siguiente (ASRM, 2004):

- Historia médica y reproductiva.
- Examen físico y estudio pélvico completo, que incluya citología cervicovaginal, colposcopia y ultrasonido transvaginal. Cuando la evaluación clínica sugiere posibles anomalías uterinas, se debe realizar histerosalpingografía o histeroscopia.

- Grupo sanguíneo y factor Rh.
- Hematología completa que incluya hemoglobina, hematocrito, cuenta y fórmula blanca, glicemia, creatinina, urea, examen de orina, colesterol, triglicéridos.
- Títulos de anticuerpos para rubéola, varicela y sarampión; y se debe sugerir la vacunación contra estas enfermedades infectocontagiosas si no se encuentran inmunes a ellas.
- Estudios apropiados para descartar enfermedades de transmisión sexual como VDRL, antígeno de superficie para hepatitis B, anticuerpos para hepatitis C, anticuerpos para *Chlamydia trachomatis*, prueba serológica para HIV-1 y HIV-2.
- Anticuerpos para citomegalovirus.
- Estudio genético.
- En las mujeres con síndrome de Turner se debe descartar la presencia de anomalías cardíacas y renales.
- Evaluación cardiovascular a toda paciente por encima de los 40 años de edad.
- Evaluación psicológica de ser necesaria, conjuntamente con su pareja.

También la pareja de la receptora deberá ser evaluada con los siguientes exámenes:

- Espermograma y cultivo de semen.
- Grupo sanguíneo y factor Rh.
- Hematología completa que incluya hemoglobina, hematocrito, cuenta y fórmula blanca, glicemia, creatinina, urea, examen de orina, colesterol, triglicéridos.
- VDRL, antígeno de superficie para hepatitis B, anticuerpos para hepatitis C, anticuerpos para *Chlamydia trachomatis*, prueba serológica para HIV-1 y HIV-2.
- Estudio genético.
- Evaluación psicológica de ser necesaria, conjuntamente con la receptora.



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA DONANTE

El protocolo más frecuentemente utilizado en FERTILAB para la donante es el largo (ver cap. 17). El mismo se inicia en la fase lútea del ciclo previo al tratamiento (día 21 a 23 del ciclo); para inducir la desensibilización ovárica se indica un agonista de la GnRH tipo acetato de leuprolide en dosis de 0,5 mg/día, de forma subcutánea. Después de 10 a 14 días de tratamiento, se realiza una ecografía transvaginal con el fin de constatar si los ovarios están basales (folículos en ambos ovarios menores de 10 mm) y niveles séricos de estradiol

($E_2 < 80 \text{ pg/ml}$); se disminuye la dosis del agonista de GnRH a la mitad y se inicia la estimulación ovárica con gonadotropinas, durante 5 días. La dosis dependerá de la respuesta de la donante, evaluada mediante el tamaño de los folículos en crecimiento y los niveles de E_2 sérico. Cuando hay presentes dos o más folículos mayores de 18 mm, se coloca gonadotropina coriónica humana recombinante, vía subcutánea o intramuscular, y se procede a realizar la aspiración folicular por vía transvaginal a las 34-36 horas (tabla 21-1).

Tabla 21-1.
Protocolo largo de tratamiento para la donante.

Día del ciclo	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6
Análogos GnRH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
FSH														
Ultrasonido	x													x
Estradiol														x

Día del ciclo	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Análogos GnRH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
FSH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Ultrasonido						x		x		x	x			
Estradiol						x		x		x	x			
HCG												x		
Aspiración folicular														x

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA RECEPTORA

El proceso de implantación del oocito fertilizado en el útero humano está determinado por dos factores: la receptividad endometrial y la sincronización entre el desarrollo embrionario y el del endometrio (ver cap. 4). En un ciclo natural, estos factores se relacionan directamente con la producción cíclica de hormonas ováricas y con el momento en que ocurre la ovulación, pero en las pacientes en las que se realiza la ovodonación, la estimulación ovárica de la donante y la preparación del endometrio de la receptora son eventos completamente separados. Por tanto, el adecuado

crecimiento endometrial mediante la administración secuencial de estrógenos y progesterona es mandatorio para que pueda ocurrir la implantación y el desarrollo del embarazo (Devroy and Pados, 1998).

Para el protocolo de sustitución hormonal, en FERTILAB se utiliza, de forma secuencial y creciente, tanto la vía transdérmica, mediante parches de 17β -estradiol, como la vía oral, con valerianato de estradiol. Sin embargo, hay que tener en cuenta que cuando se usa esta última, el estrógeno es expuesto al ambiente

intestinal donde una parte se convierte en estrona. Luego llega al hígado a través del sistema portal donde ocurre la conversión del valerianato de estradiol y la estrona en estriol. Debido a todo esto, la biodisponibilidad de los estrógenos circulantes disminuye en un 30% (Leeton et al., 1989).

Cuando se usa la vía transdérmica se omite este primer paso hepático por lo que se logra una relación valerianato de estradiol-estrona similar a la de un ciclo natural; también se ha señalado que, a diferencia de la vía oral, la transdérmica no se asocia a un incremento en las lipoproteínas séricas, ni alteraciones en los factores de coagulación o en el sustrato de renina. En relación con las tasas de embarazo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas rutas (Droesch et al., 1988; Leeton et al., 1989). La principal complicación y causa de discontinuación de la terapia con parches son las reacciones alérgicas de piel en el sitio en que se colocan.

Otras formas de administración son la vía vaginal, en forma de anillos de valerianato de estradiol, o de tabletas del mismo medicamento pero en forma micronizada, que se puede usar por vía oral. También se ha usado el gel para administración transdérmica. Sin embargo, ninguna de estas últimas vías de administración han sido suficientemente estudiadas como para ser administradas de rutina en un programa de ovodonación (Devroey and Pados, 1998).

La cantidad y duración del tratamiento hormonal en pacientes que van a ser sometidas a transferencia de embriones, varía de una mujer a otra. A pesar de que algunos estudios demuestran que no existe diferencia en relación con las tasas de implantación y embarazo en las receptoras que reciben terapia con estrógenos durante 6 días, cuando se comparan con las que la reciben hasta por 100 días (Bosch et al., 2003), trabajos recientes han señalado que cuando la preparación endometrial con estrógenos dura más de 7 se-

manas, la tasa de éxito disminuye. Este amplio rango de exposición permite facilitar al máximo la sincronización entre la donante y la receptora.

Para el refuerzo de la fase lútea se usa progesterona que se puede administrar por vía vaginal, en forma de cápsulas o gel; por vía oral, en forma de tabletas o cápsulas; o por vía intramuscular, en forma de inyecciones. Las ventajas y desventajas de cada ruta de administración se analizan en el capítulo 10.

Mujeres sin función ovárica

El tratamiento de sustitución hormonal se inicia antes de comenzar la estimulación ovárica de la donante. Si se usa la vía transdérmica, se comienzan los parches en dosis crecientes, removiéndolos por otros nuevos cada 2 días, de la siguiente manera: 2 parches de 50 µg durante 4 días; luego se aumenta a 3 parches durante otros 4 días, hasta llegar a 4 parches, los cuales se mantienen sin interrupción. Si se utiliza el valerianato de estradiol en lugar del 17 β-estradiol, la dosis es la siguiente: 4 mg vía oral, los primeros 4 días; 6 mg los siguientes 4 días, y 8 mg del noveno día en adelante sin interrupción (tabla 21-2).

La evaluación de la respuesta al tratamiento se realiza mediante ultrasonido transvaginal y medición del nivel de estradiol sérico, cada 4 días. Se considera que el endometrio es adecuado para la implantación cuando es trilaminar, mayor de 6 mm (ver cap. 14), y el nivel de estradiol es de más de 200 µg/ml.

El día de la aspiración de la donante, se inicia progesterona oleosa, en dosis de 50 mg/día por vía IM o progesterona micronizada intravaginal, en dosis de 800 mg/día. La transferencia de embriones se realiza en el día 2 o 3 posterior a la administración de la progesterona. El protocolo de sustitución hormonal se mantiene hasta la semana 9 de gestación.

Tabla 21-2.
Protocolo de tratamiento para la receptora sin función ovárica.

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
17 β-estradiol (Parches)		2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	4
Ultrasonido	X					X				X				X
Estradiol						X				X				X



Día	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
17 β-estradiol (Parches)	4	4	4	4	4									
Ultrasonido														
Estradiol														
Aspiración folicular (donante)	X													
Progesterona (Óvulos)	4	4	4	4	4									

Mujeres con función ovárica

En las pacientes con función ovárica, al igual que en la donante, se usa el protocolo largo con agonistas de GnRH en la fase lútea del ciclo, antes de iniciar la estimulación endometrial con estrógenos, para neutralizar la producción endógena de gonadotropinas y evitar su interferencia en la transferencia de embriones (Meldrun et al., 1989). Una vez que se verifica el reposo ovárico, mediante ecosonograma transvaginal

y niveles de estradiol sérico, se inicia el protocolo de sustitución hormonal al igual que en las mujeres sin función ovárica, y se realizan controles de E2 y ecosonograma transvaginal cada 4 días para evaluar la respuesta al tratamiento (tabla 21-3). La dosis de los agonistas de GnRH se mantiene hasta el día antes de la aspiración de la donante.

Tabla 21-3. Protocolo largo de tratamiento para la receptora con función ovárica.

Día del ciclo	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6
Análogos GnRH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
17 β-estradiol (Parches)														
Ultrasonido	x													x
Estradiol														x

Día del ciclo	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Análogos GnRH	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
17 β-estradiol (Parches)	2	2	2	2	3	3	3	3						
Ultrasonido					x				x				x	
Estradiol					x				x				x	
Aspiración folicular														x

RESULTADOS DEL PROGRAMA DE DONACIÓN DE ÓVULOS

Las tasas de embarazo obtenidas mediante esta técnica son las más elevadas cuando se comparan con cualquier otro procedimiento de reproducción asistida (Söderström-Anttila, 2001), debido a que se usan

óvulos de mujeres jóvenes fértiles y con frecuencia se obtienen embriones de excelente calidad. En la tabla 21-4 se muestran los resultados obtenidos por FERTILAB en el período 2000-2004.

Tabla 21-4.
Resultados generales del programa de donación de óvulos
en FERTILAB durante el quinquenio 2000-2004.

Ciclos de transferencia	
Edad	38,89 (26-51 años)
Embriones transferidos	3,55 (2-5 embriones)
Embarazos	47,62
Nacidos	32,38 %
Embarazo múltiple*	33,33 %

* Todos los casos fueron gemelares, excepto uno que fue de trillizos. En dos casos de gemelares hubo reabsorción de uno de los sacos a la semana 10 de embarazo.

ASPECTOS MORALES Y ÉTICOS

El éxito obtenido en la ovodonación en mujeres mayores de 40 años, hace que el embarazo sea factible virtualmente en cualquier mujer con un útero normal, independientemente de la edad o la ausencia de ovarios o de la función ovárica (Sauer et al., 1990). La edad reproductiva de las mujeres, alguna vez impuesta por la naturaleza, se ha extendido artificialmente. Tanto las que tienen falla ovárica prematura como las que están en edad posreproductiva, se pueden embarazar mediante el uso de óvulos donados fertilizados in vitro y luego transferidos a su útero.

La donación de óvulos en aquellas mujeres con falla ovárica prematura, disgenesias gonadales u otras condiciones patológicas cae en el marco del tratamiento médico y no representan problemas éticos especiales. No obstante, la práctica se hace problemática cuando la ovodonación no se usa para el tratamiento de una condición patológica, como por ejemplo, en mujeres postmenopáusicas; y es entonces cuando surgen preguntas sobre si es o no apropiado que esta técnica se ofrezca a mujeres que naturalmente hayan finalizado su vida reproductiva y si se debieran aplicar límites de edad para su ejecución.

Los argumentos a favor de la donación de óvulos en mujeres postmenopáusicas se basan en las prácticas sociales, en la igualdad de sexos y en la libertad reproductiva. En nuestra sociedad, es frecuente que los niños sean criados por los abuelos, que realizan la mayor parte del papel de padres y, con frecuencia, proporcionan a la unidad familiar una estabilidad económica, responsabilidad y madurez. Por tanto, no existe ninguna razón por la cual se deba asumir que la socie-

dad se afectará adversamente si se permite que individuos de edad avanzada procreen o para pensar que estas mujeres y sus parejas carecen de la fuerza física y psicológica necesarias para criar a los niños.

También es conocido que la fertilidad natural del hombre se mantiene más allá de los 60 años y sería injusto negarles a las mujeres una alternativa exitosa de reproducción a edades equivalentes. Ésa es una posición discriminatoria hacia la mujer, especialmente si se considera que el promedio de vida de las mujeres es superior al de los hombres (Sauer et al., 1993). Por tanto, dada la posibilidad de que la reproducción postmenopáusica pudiera satisfacer el fuerte deseo de una pareja de tener hijos, sería equivocado negarles a las mujeres el uso de óvulos donados solamente por su edad.

A la hora de seleccionar a una receptora se debe individualizar cada caso y hacer una evaluación médica y psicológica minuciosa de la mujer y sus parejas, en vista de que en el embarazo después de los 35 años, la mujer se enfrenta a un riesgo médico aumentado de hipertensión, diabetes, preeclampsia y otras complicaciones (Sauer et al., 1993). Por tanto, no se debería realizar ovodonación en mujeres mayores de 55 años de edad, no solamente por los riesgos asociados, sino también por la capacidad para la crianza y la calidad de vida del niño.

El hecho del pago a la donante es un punto de controversia porque lo ideal es que éste sea un acto altruista que no tenga fines de lucro; sin embargo, serían muy pocas las mujeres disponibles para las unidades de reproducción humana. Por tanto, es éticamente aceptado el pago a la donante, pero se recomienda que se haga por el trabajo realizado para practicar la aspiración folicular y no de acuerdo a la calidad o cantidad de los óvulos obtenidos (Steinbock, 2004).

También existe controversia acerca del anonimato de la receptora porque las legislaciones varían de un país a otro. En Australia, la legislación vigente no acepta el anonimato de la donante y permite que tanto los padres como los hijos tengan conocimiento de su identidad. En Islandia se permiten ambas opciones; si la donante decide ser anónima la unidad respeta esto y no se da ninguna información a los receptores o a la descendencia, pero si no desea serlo se debe guardar la información de los niños concebidos y en caso de que lo deseen, se les puede suministrar a partir de los 18 años. En Estados Unidos y en la mayoría de los países latinoamericanos no existe legislación al respecto y la mayoría de las asociaciones de unidades de repro-



ducción recomiendan el anonimato de la donante (Frith, 2001). En FERTILAB, si la donante es suministrada por la unidad es anónima y la pareja receptora o la descendencia nunca conocerá el origen de los óvulos; sin embargo, la donante también puede ser conocida por la pareja y con frecuencia es un familiar; esto constituye más un acto altruista porque generalmente no reciben ningún tipo de remuneración.

COMPLICACIONES

A pesar de que la mayoría de las TRA son procedimientos seguros y son pocas las posibilidades de complicaciones, la DO tiene riesgos potenciales que deben ser informados por el médico tratante, tanto a la donante como a la pareja receptora, quienes deben firmar un consentimiento informado.

Donante

El principal riesgo viene dado por la estimulación ovárica y el procedimiento de aspiración folicular. Puede ocurrir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que se presenta en menos del 1% de las pacientes y generalmente es autolimitado porque en estas mujeres no va a haber transferencia de embriones y, por tanto, no se va a producir la HCG, que es la que mantiene el síndrome (ver cap. 17).

En relación con el riesgo de cáncer, ha habido una gran controversia y amplia cobertura en los medios de comunicación en cuanto a la posible asociación de las drogas estimulantes de la fertilidad y cáncer de ovario y el riesgo potencial de otros tipos de cáncer hormonodependientes como el de mama (Anderson and Dimitrievich, 1996).

Algunos estudios clínicos han señalado un riesgo potencial de otros tipos de cáncer hormonodependientes como el de mama, endometrio, colon o melanomas; sin embargo, se necesitan evaluaciones analíticas bien controladas, con mayor número de casos, mayor tiempo de seguimiento y con una información más precisa acerca de las indicaciones y las drogas utilizadas, para poder establecer conclusiones definitivas (Brinton et al., 2005).

Con base en estas observaciones, parece razonable limitar la participación de las donantes a un máximo de 6 ciclos de tratamiento, sobre todo si es una mujer que eventualmente pueda requerir de estimulación ovárica.

El procedimiento de aspiración folicular implica el uso de agentes anestésicos (ver cap. 22) que cuando se

emplean en mujeres jóvenes y sanas tienen muy poco riesgo; sin embargo, puede haber reacciones idiosincráticas a las drogas usadas o complicaciones como la broncoaspiración. Otras posibles complicaciones agudas son la infección pélvica y la hemorragia intraperitoneal (Bennett et al., 1993).

En relación con la futura fertilidad de las donantes, hasta el presente las mujeres a las que se les ha realizado múltiples aspiraciones foliculares no han presentado retardo en el momento esperado de la concepción ni disminución en la probabilidad de embarzarse (West et al., 2005). Por último, la DO puede generar un riesgo potencial de alteraciones psicológicas, como ambivalencia o regresión, que pueden ser minimizadas con la apropiada pesquisa y consejería antes de iniciar el tratamiento (ASRM, 2000).

Receptora

Los riesgos son mucho menores que los de la donante e incluyen los posibles efectos secundarios del uso de estrógenos y progesterona en altas dosis y durante un período prolongado, el embarazo múltiple, así como las posibles complicaciones inherentes al embarazo, que con frecuencia es en mujeres de edad avanzada.

Descendencia

Una de las posibles complicaciones de la DO es la consanguinidad inadvertida, en la que una persona se puede casar y procrear con alguien que es su medio hermano. Con el objetivo de disminuir al mínimo el riesgo de que esto ocurra, la ASRM ha establecido como límite arbitrario no más de 25 embarazos por donante de óvulos o espermatozoides en una población de 800.000 habitantes. Esto se puede modificar si la población que usa los gametos donados conforma un subgrupo aislado o, por el contrario, si se distribuyen en una muy amplia área geográfica (ASRM, 2000).

Se han publicado varios trabajos en relación con la evolución de los niños nacidos mediante FIV-TE convencional, inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y transferencia de embriones posterior a la congelación y descongelación, y se ha comprobado que éstos no presentan ninguna alteración tanto del desarrollo físico como psicológico. A pesar de que existen pocos estudios que evalúan el crecimiento y desarrollo de los niños nacidos por DO, las evidencias actuales, así como la relación con las otras TRA, permiten concluir que su evolución física es normal y que la relación entre los padres y los hijos nacidos mediante esta técnica es la adecuada como para per-

mitir un buen desarrollo socioemocional (Söderström-Antilla, 2001).

EVOLUCIÓN OBSTÉTRICA

La DO representa un caso especial entre las TRA porque el embarazo es producto de un embrión que es inmunológicamente diferente a la madre e involucra a una tercera persona, lo que la hace ética y psicológicamente mucho más complicada que la FIV convencional. Por otro lado, la receptora puede ser una persona de edad avanzada que puede tener mayor riesgo médico y obstétrico durante el embarazo y que podría alterar el bienestar de la descendencia.

Las madres producto de DO tienen un incremento en la tasa de complicaciones obstétricas que usualmente se relacionan con el embarazo múltiple, como hipertensión inducida por el embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, sangrado uterino durante el primer trimestre y aumento en el parto por cesárea (Söderström-Antilla, 2001). Debido a esto, es recomendable, si se tiene una adecuada calidad embrionaria y un buen programa de congelación, transferir la menor cantidad de embriones posible con el fin de evitar la multigestación.

Recientemente, se ha señalado que cuando se realiza la DO se aumenta al doble la posibilidad de lograr embarazos gemelares monocriónicos, los cuales tienen una tasa muy elevada de complicaciones como abortos, prematuridad y síndrome de transfusión feto-fetal. No se sabe cuál es la causa de este aumento, pero se ha asociado con la excelente calidad embrionaria y con una población de pacientes donantes muy joven. Sin embargo, se necesitan más estudios para descartar otras posibles etiologías como la regulación epigenética y la acción de factores de crecimiento presentes en los suplementos proteicos de los medios de cultivo (Barritt et al., 2005).

RESUMEN

La donación de óvulos (DO) es una técnica de reproducción asistida (TRA) mediante la cual el oocito obtenido de una donante es fertilizado por el espermatozoide de la pareja de la receptora (o por el semen de un donante) y posteriormente, el embrión resultante es colocado en el interior del útero de la receptora con la finalidad de lograr un embarazo.

Las principales indicaciones para la ovodonación en mujeres sin función ovárica son fallo ovárico primario, prematuro y menopausia; y en mujeres con función ovárica son enfermedades genéticas o anomalías cromosómicas, fallos repetidos en fecundación in vitro y mujeres mayores de 40 años.

Las donantes de óvulos deben ser seleccionadas cuidadosamente y muy bien estudiadas antes de ser admitidas en el programa. Entre los requisitos más importantes se encuentran que tengan entre 18 y 35 años de edad con fertilidad comprobada. De igual forma, se les debe explicar detalladamente los estudios y tratamiento a los cuales van a ser sometidas. Se les debe informar acerca de los riesgos y efectos adversos en relación con la estimulación ovárica y extracción de los óvulos para que de esta forma acepten la responsabilidad que implica su ingreso en el programa de DO y firme un consentimiento informado.

El protocolo más frecuentemente utilizado para la estimulación folicular de la donante es el largo con agonistas de la GnRH. Para la receptora es de gran importancia el adecuado crecimiento endometrial, lo cual se logra mediante la administración secuencial de estrógenos y progesterona.

Las tasas de embarazo obtenidas mediante esta técnica son las más elevadas comparadas con cualquier otro procedimiento de reproducción asistida, debido a que se usan óvulos de mujeres jóvenes fértiles y con frecuencia se obtienen embriones de excelente calidad.

Entre las limitaciones del procedimiento, la principal es la edad de la receptora; se ha señalado que no se debería realizar ovodonación en mujeres mayores de 55 años, no solamente por los riesgos asociados, sino también por la capacidad para la crianza y la calidad de vida del niño.

Las madres por DO tienen un incremento en la tasa de complicaciones obstétricas que usualmente se relacionan con el embarazo múltiple, como hipertensión inducida por el embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, sangrado uterino durante el primer trimestre y aumento en el parto por cesárea; por lo cual se debería, en lo posible, transferir la menor cantidad de embriones que garanticen una adecuada tasa de éxitos.

REFERENCIAS

- ABDALLA H, BABER R, KIRKLAND A, LEONARD T, POWER M, STUDD J (1990). A report on 100 cycles of oocyte donation; factors affecting the outcome. *Hum Reprod*; 5(8):1018-1022.
- ANDERSON S, DIMITRIEVICH E (1996). Ovulation induction for infertility is it safe or not? *S D J Med*; 49(11):419-421.
- ASCH R, BALMACEDA J, ORD T, BORRERO C, CEFALU E, GASTALDI C, ROJAS F (1987). Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer as treatment for premature ovarian failure. *Lancet*; 1(8534):687.
- ASRM (2000). Repetitive oocyte donation. The American Society for Reproductive Medicine. *Committee opinion*; 1-4.
- ASRM (2004). Guidelines for oocyte donation. The American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*; 82(1):S158-S159.
- BARRITT J, DUKE M, MUKHERJEE T, VALLUZZO L, GRUNFELD L, COPPERMAN A (2005). Ovum donation cycles are associated with a higher rate of monozygotic twinning. *Fertil Steril*; 84(1):S350.
- BENETTI-PINTO C, BEDONE A, MAGNA L, MARQUES-NETO J (2002). Factors associated with the reduction of bone density in patients with gonadal dysgenesis. *Fertil Steril*; 77(3):571-575.
- BENNETT S, WATERSTONE J, CHENG W, PARSONS J (1993). Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J Assist Reprod Genet*; 10:72-77.
- BORINI A, BAFARO G, VIOLINI F, BIANCHI L, CASADIO V, FLAMIGNI C (1995). Pregnancies in postmenopausal women over 50 years old in a oocyte donation program. *Fertil Steril*; 63:258-261.
- BOSCH E, BELLVER J, ESCUDERO E, PELLICER A, RODRÍGUEZ M, VIDAL C, GAYTÁN J, REMOHÍ J (2003). Donación de ovocitos. En: *Reproducción Humana*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España.
- BRINTON L, MOGHISS K, SCOCCIA B, WESTHOFF C, LAMB E (2005). Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril*; 83(2):261-274.
- BUSTER J, BUSTILLO M, THORNEYCROFT I, SIMON J, BOYERS S, MARSHALL J, SEED R, LOUW J (1983). Non-surgical transfer of in vivo fertilised donated ovum to an infertility patient. *Lancet*; 1(8328):816-817.
- CDC NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION (2001). Assisted Reproductive Technology success rates. National survey an fertility clinics reports.
- DAMARIO M, ROSENWAKS Z (1997). Ovum donation (773-794). In: SEIBEL M (ed.). *Infertility: a comprehensive text*. Stamford: Appleton & Lane.
- DEVROEY P, PADOS G (1998). Preparation of endometrium for egg donation. *Hum Reprod Update*; 4(6):856-861.
- DOHERTY E, PAKARINEN P, TIITINEN A, KIILAVUORI A, HUHTANIEMI I, FORREST S, AITTO MAKI K (2002). A novel mutation in the FSH receptor inhibiting signal transduction and causing primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*; 87(3):1151-1155.
- DROESCH K, NAVOT D, SCOTT R (1988). Transdermal estrogen replacement in ovarian failure for ovum donation. *Fertil Steril*; 50(6):931-934.
- FRITH L (2001). Gamete donation and anonymity. *Hum Reprod*; 16(5):818-824.
- HOEFNAGEL D, WUSTER-HILL D, DUPREE W, BENIRSCHKE K, FULD G (1978). Camptomelic dwarfism associated with XY-gonadal dysgenesis and chromosome anomalies. *Clin Genetics*; 13(6):489-499.
- KARNIS M, REINDOLLAR R (2003). Turner syndrome in adolescence. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 30(2):303-320.
- LEETON J, ROGERS P, CAMERON I, CARO C, HEALY D (1989). Pregnancy results following embryo transfer in women receiving low-dosage variable-length estrogen replacement therapy for premature ovarian failure. *J In Vitro Fert Embryo Transf*; 6(4):232-235.
- LUTJEN P, TROUNSON A, LEETON J, FINDLAY J, WOOD C, RENOU P (1984). The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*; 307(5947):174-175.
- MARCUS S, BRINDEN P (1999). Oocyte donation. In: *A textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. New York: Parthenon Publishing Group.
- MELDRUM D, WISOT A, HAMILTON F, GUTLAY-YEO A, MARR B, HUYNH D (1989). Artificial agonadism and hormone replacement for oocyte donation. *Fertil Steril*; 52(3):509-511.
- MENDES-PEREIRA D, CAVALCANTE E, CATAFESTA E, SHIMABUKURO L, CURY M, CAVAGNA M (2005). Oocyte donation does not influence adversely the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*; 84(1):S244.
- NELSON L, BAKALOV V (2003). Mechanisms of follicular dysfunction in 46, XX spontaneous premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 32(3):613-637.
- REINDOLLAR R, BYRD J, McDONOUGH P (1981). Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol*; 140(4):372-380.
- SAUER M, PAULSON R, LOBO R (1990). A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potential to women over 40. *N Engl J Med*; 323(17):1157-1160.
- SAUER M, PAULSON R, LOBO R (1993). Pregnancy after 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet*; 341(8841):321-323.
- SAUER M, PAULSON R, LOBO R (1995). Pregnancy in women 50 or more years of age: outcomes of 22 consecutively

- established pregnancies for oocyte donation. *Fertil Steril*; 64(1):111-115.
- SEIDEL J JR (1981). Superovulation and embryo transfer in cattle. *Science*; 211:351-358.
- SOARES S, TRONCOSO C, BOSCH E, SERRA V, SIMON C, REMOHI J, PELLICER A (2005). Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab*; 90(7):4399-4340.
- SÖDERSTROM-ANTTILA V (2001). Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update*; 7(1):28-32.
- STEINBOCK B (2004). Payment for egg donation and surrogacy. *Mt Sinai J Med*; 71(4):255-265.
- TIMMRECK L, REINDOLLAR R (2003). Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 30(2):287-302.
- TROUNSON A, LEETON J, BESANKO M, WOOD C, CONTI A (1983). Pregnancy established in an infertile recipient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 286(6368):835-838.
- VAN STEIRTEGHEM A, VAN DEN ABBEEL E, BRAECKMANS P, CAMUS M, KHAN I, SMITZ J, STAESSEN C, VAN WAESBERGHE L, WISANTO A, DEVROEY P (1987). Pregnancy with a frozen-thawed embryo in a woman with primary ovarian failure. *N Engl J Med*; 317(2):113.
- WEST E, BUCHHOLZ J, AWADALLA S, SCHEIBER M, BEHNKE E (2005). Donor fertility after participation in an oocyte donation program. *Fertil Steril*; 84(1):S66.
- YOVICH J, BLACKLEDGE D, RICHARDSON P, EDIRISINGHE W, MATSON P, TURNER S, DRAPER R (1987). PROST for ovum donation. *Lancet*; 1(8543):1209-1210.

