

## **Biotecnologies**

### **La reproducción asistida. Problemática actual**

**Montserrat Boada** / Coordinadora del Programa de Fecundación in vitro del Institut Universitari Dexeus. Vocal de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, como representante del Colegio Oficial de Biólogos.

La aparición de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en los años setenta, y en concreto de la fecundación in vitro (FIV) como técnica de aplicación clínica frente a la esterilidad humana, no fue un hecho puntual sino que fue el resultado de muchos años de investigación e intentos frustrados, no sólo en la especie humana, sino también en el modelo animal.

Los primeros trabajos fueron realizados en el siglo XIX, con erizos y estrellas de mar. Paralelamente, se empezó en mamíferos usando conejos y cobayas; sin embargo, se necesitaron varios años para perfeccionar la técnica y no fue hasta 1959 cuando Chang (1959) publicó el primer embarazo tras FIV, en el conejo. En la especie humana, Steptoe y Edwards empezaron un proyecto conjunto en 1968, y 10 años más tarde nació en Inglaterra el primer bebé concebido por FIV (Steptoe y Edwards, 1978). En nuestro país, el primer éxito fue Victoria-Anna, que nació en Barcelona el 12 de julio de 1984 (Barri y cols., 1984). A pesar de la importancia clínica que supuso dicho éxito, se requiere de una continua investigación para optimizar la técnica e incrementar los resultados. Al igual que sucedió en un principio, el modelo animal puede ser de gran utilidad pero es importante remarcar que no siempre representa una alternativa posible, debido a que la información que se obtiene de dicho modelo no es extrapolable a la especie humana.

En la actualidad, las TRA se aplican habitualmente como tratamiento para combatir los problemas de esterilidad que afectan aproximadamente al 15% de las parejas en edad fértil. En España hay más de 200 centros de TRA (79% privados y 21% públicos), siendo Cataluña, Andalucía y Madrid las CCAA con mayor concentración de centros, según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo del año 2002.

#### **Regulación de las Técnicas de Reproducción Asistida**

Desde la incorporación de la fecundación in vitro (FIV) como tratamiento clínico de la esterilidad humana, la mayoría de los países desarrollados mostraron su interés en regular y legislar su práctica. Los continuos avances acontecidos en el ámbito de la medicina de la reproducción, la gran expansión que las técnicas de reproducción asistida han experimentado en las últimas décadas, así como la repercusión social que de su aplicación se deriva, fueron y siguen siendo los detonantes de todo ello.

En nuestro país, a mediados de los años ochenta se emitió un primer informe, conocido como «Informe Palacios», que sirvió de base para la posterior elaboración de la ley española de reproducción asistida (Ley 35/1988) y la ley de embriones (Ley 42/1988).

La Ley de reproducción asistida se aprobó en el parlamento español el 10 de noviembre de 1988, publicándose en el Boletín Oficial del Estado el 22 de noviembre de 1988 (Ley 35/1988). Fue una de las primeras leyes en aparecer sobre estos temas, y ello le valió servir de modelo en otros países para la elaboración de su propia legislación. El primer país europeo que tuvo una ley específica de reproducción asistida fue Noruega, en junio de 1987.

Posteriormente, otros países elaboraron su propia legislación. En Suecia se promulgó, a finales de 1988, la The Swedish law on in vitro fertilization; el Reino Unido, tras varios años de preparación, aprobó en 1990 la The Human Fertilization and Embryology Act. En Alemania, la The embryo protection law en enero de 1991. En Francia, la The French Bioethic law en 1994, y en Italia, tras muchos años de debate, se ha aprobado en febrero de 2004 la Norma in materia di procreazione medicalmente assistita, ley sumamente restrictiva que limita la correcta aplicación de las TRA y propicia el turismo reproductivo en favor de otros países con una normativa más permisiva.

La ley española fue considerada una ley moderna que agradó en su mayor parte a todos los grupos dedicados a la reproducción asistida. Paralelamente a la elaboración de la Ley 35/1988, se preparó la Ley 42/1988 de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos. Esta ley se aprobó tan solo unos días más tarde, completando así la legislación existente al extender la normativa al periodo prenatal, no incluido en la Ley 30/1979 relativa únicamente a nacidos.

A pesar del esfuerzo que supuso su elaboración, la ley sobre TRA no tuvo el desarrollo previsto quedando durante varios años estancada en ciertos aspectos sin adecuarse a las nuevas tecnologías que han ido surgiendo. En las disposiciones finales de dicha ley, el Gobierno se comprometía, entre otras cosas, a establecer en el plazo de seis meses, los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros, los protocolos de información de los donantes y de los usuarios relacionados con estas técnicas, y a regular los requisitos de constitución, composición, funciones y atribuciones de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida y sus homólogas regionales.

En los años siguientes a la promulgación de la ley, no se desarrolló ninguna nueva norma. En numerosas ocasiones, los profesionales de las técnicas de reproducción asistida habían manifestado su disgusto por la falta de desarrollo que había tenido la Ley 35/1988 (Boada, 1994, 1996, 1997). La falta de soluciones ante problemas importantes que se generan en la práctica clínica diaria, así como la falta de adecuación a los nuevos avances técnicos que se iban produciendo, hizo que una ley en su momento pionera, moderna y progresista adoleciera tiempo después de la falta de continuidad y desarrollo que hubiera debido tener.

Son varias las situaciones en las que el médico puede encontrarse en una encrucijada clínico-legal al aplicar alguna de las técnicas de reproducción asistida a casos particulares concretos, pero quizás fuera el tema de la crioconservación de

gametos y embriones el que en aquel momento requería una normativa con mayor urgencia. La Comisión Nacional de Reproducción Asistida debía ser el órgano consultor al cual pudieran plantear sus dudas los equipos médicos que se dedican a las TRA. Dicha comisión debía poder solventar los problemas que se le plantearan, adecuando las soluciones a la normativa vigente y proponiendo al Gobierno los cambios o reformas legales oportunas cuando ello fuera preciso.

Después de más de siete años de inactividad y en un intento por reemprender la función normativa, aparecieron en los años 1996 y 1997 nuevas regulaciones que cumplimentaban la Ley 35/1988:

- Real Decreto 412/1996, por el que se establecen los protocolos de estudio de los donantes y usuarios de las TRA y la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones.
- Real Decreto 413/1996, por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción asistida.
- Orden de 25 de marzo de 1996 por la que se establecen las normas de funcionamiento del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones.
- Real Decreto 415/1997, por el que se crea la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

La constitución de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA), que era considerada por sus promotores de capital importancia (Palacios, 1989), se demoró casi diez años. Se creó el 21 de marzo de 1997 como un órgano colegiado de carácter permanente, consultivo y de asesoramiento, sin capacidad ejecutiva. Está formada por 25 miembros y su composición es de carácter multidisciplinar al objeto de recoger el criterio mayoritario de la población, así como la opinión y aportaciones de los expertos científicos en estas técnicas.

Las funciones que se atribuyen a la CNRHA, según el Real Decreto 415/1997, se resumen en los siguientes puntos:

- 1.- Informar sobre conocimientos científicos, donantes y usuarios, centros y servicios, proyectos de investigación y experimentación, y todo tipo de publicidad.
- 2.- Proponer criterios para la utilización de estas técnicas y la lista de enfermedades genéticas y hereditarias factibles de prevención y tratamiento.
- 3.- Evaluar los resultados de los proyectos de investigación y experimentación autorizados.
- 4.- Asesorar a las administraciones competentes sobre la normativa de reproducción asistida y sobre los estudios necesarios para su actualización.
- 5.- Elaborar directrices para el seguimiento de los resultados de las TRA y de los centros que las aplican.
- 6.- Elaborar una memoria anual
- 7.- Cualquier otra función que le encomienden las Administraciones Sanitarias competentes.

Durante sus primeros años de funcionamiento, la CNRHA elaboró dos informes con los temas prioritarios del momento.

## **Clonación humana**

La CNRHA trató este tema por la repercusión social y el debate que habían suscitado los últimos avances científicos, entre los que se incluye el nacimiento de la oveja Dolly (Wilmut, 1997). Desde el punto de vista legal, y pese a considerar que la prohibición de la clonación, exigida por la ratificación por España del protocolo adicional al Convenio Europeo de Bioética, se encuentra bien cubierta por el Código Penal (Artículo 161.2), la CNRHA recomendó la modificación del texto de dicho artículo para evitar dudas interpretativas que pudieran sugerir que sólo se prohíbe la clonación de seres humanos en los casos en que fuera dirigida a la selección de raza.

Según la CNRHA, la prohibición de la clonación en España se refiere exclusivamente a la clonación reproductiva, ya que tanto en el Código Penal vigente como en el Protocolo Adicional al Convenio de Bioética, que España firmó en París el 12 de enero de 1998, hablan siempre de «obtención o creación de seres humanos idénticos». Así pues, la clonación no reproductiva o clonación terapéutica (transferencia nuclear) no está taxativamente prohibida.

Actualmente algunos países están empezando a autorizar la investigación en este campo; sin embargo, la utilización de embriones para la obtención de células madre suscita aún una fuerte controversia que deriva en un debate más profundo sobre el estatuto embrionario y el momento en que empieza una vida independiente, temas sobre los que existen posiciones diferentes entre distintos miembros de la Comisión. En su momento, la CNRHA consideró que en lugar de crearse embriones con el único propósito de obtener células madre, sería claramente preferible, de confirmarse su posibilidad, la utilización de células madre no embrionarias; sin embargo, se manifestó a favor de destinar a este fin los embriones congelados sobrantes antes de proceder a su destrucción.

## **Crioconservación de semen**

La Comisión valoró los datos científicos que demuestran que la congelación de semen, espermatozoides o tejido testicular puede prolongarse más allá de los cinco años establecidos en la Ley 35/1988 sin merma de su seguridad. Por otro lado, se consideró la cada vez más frecuente demanda de prórroga de este límite por parte de hombres en edad reproductiva afectados de patologías que ocasionan esterilidad por sí mismas, o como consecuencia de su tratamiento (quimioterapia, radioterapia, etc.), y que sin duda podrían beneficiarse de la crioconservación preventiva de semen y espermatozoides de cara a un futuro deseo de reproducción. En consonancia, con estas dos realidades la CNRHA aconsejó eliminar las limitaciones contenidas en el artículo 11.1 de la Ley 35/1988, suprimiendo el citado plazo y permitiendo la congelación del semen por un tiempo indefinido.

## **Crioconservación de ovocitos**

La Comisión consideró que, a pesar de que la congelación de ovocitos se encontraba vedada en la Ley 35/1988 (Artículo 11.2), en aquel momento existían diferentes razones científicas y técnicas que, consideradas en su conjunto, aconsejaban promover el desarrollo de experiencias controladas en centros concretos.

Dichas experiencias permitirían valorar resultados propios en cuanto a la viabilidad de los ovocitos, óvulos y tejido ovárico post-congelación y descongelación, pudiéndose así determinar la utilidad de dicha técnica en reproducción humana asistida. Para ello, la CNRHA estimó que no se precisaba modificar la ley de TRA, pero sí realizar un desarrollo normativo que posibilitara promover dichas experiencias.

### **Retribución de la donación de gametos**

La CNRHA valoró la realidad de nuestro país y tuvo en consideración la falta de donantes de gametos. El mantenimiento de las donaciones de gametos, como mínimo en los niveles existentes hasta el momento, se consideró médicamente necesario. La gran demanda de donaciones ha dado lugar al establecimiento de compensaciones económicas o en especie por los gastos en que pueda haberse incurrido como consecuencia de la donación, molestias y trastornos producidos al donante.

De acuerdo con la ley de TRA, la donación de gametos debe ser un contrato gratuito, formal y secreto que no debe tener nunca carácter lucrativo o comercial ni por tanto estar guiada ni promovida por el interés económico. Sin embargo, la CNRHA consideró que ello no significa que la donación tenga que resultar gravosa para el o la donante, por lo que consideró adecuado el establecimiento de una compensación económica bajo el control de las administraciones sanitarias.

Igualmente, la CNRHA consideró que debían fomentarse los programas de donación altruista ya existentes por considerarlos la opción de futuro preferible, aunque reconoció que dicha solución no podría proporcionar a corto plazo una vía de sustitución que garantizase el mismo nivel de donaciones, ni evitar la posibilidad de un mercado oculto cuya existencia se consideraría éticamente rechazable.

### **Crioconservación de embriones**

La CNRHA estimó que en aquel momento el número de embriones congelados en España superaba los 25.000, de los cuales al menos un 15% superaba el plazo legal máximo de conservación previsto en cinco años. Una vez conocido este dato, y teniendo en cuenta que la Ley 35/1988 no especifica qué hacer con los embriones no utilizados al final de dicho plazo, y considerando que la acumulación de embriones congelados comportaba un problema ético y social relevante, la CNRHA consideró que, en tanto se sometía a valoración la posibilidad de modificar el régimen legal en vigor, las pautas adecuadas de actuación en relación con los embriones congelados que ya habían sobrepasado los 5 años debían ser: a) solicitar el consentimiento de las parejas para la cesión a terceros, b) en aquellos casos excepcionales en los que hubieran fallecido los dos miembros de la pareja o no fueran localizables, ofrecerlos para reproducción de otras parejas y c) cuando los embriones no pudieran ser destinados a los fines anteriores, la CNRHA consideró que no había impedimento legal para su destrucción.

Además de las medidas propuestas respecto a los embriones que ya estaban congelados, la CNRHA consideró que deberían tomarse otras medidas de cara al futuro. El objetivo sería promover el compromiso de las parejas en las distintas fases del proceso y periodo de conservación de los embriones para poder adoptar las

medidas adecuadas en cada caso y momento, así como estimular la donación de aquellos embriones que no fueran a ser utilizados por las propias parejas, de manera que se redujera de la forma más amplia posible el número de embriones «sobrantes». Para ello se propuso la ampliación del plazo legal de congelación, que era de cinco años, al periodo de vida fértil de la mujer, que se estima alrededor de los 50 años, y se establece un árbol de decisiones sucesivas que la pareja debería determinar antes de iniciar el proceso, y cuyas decisiones se recogerían en los formularios de consentimiento informado correspondientes.

## Investigación

Teniendo en cuenta que el número de embriones congelados fruto de la aplicación de las TRA aumenta año tras año, y considerando por otro lado la necesidad cada vez más insistente de investigación en embriones humanos con fines terapéuticos, la CNRHA consideró que la investigación con los embriones congelados sobrantes debía considerarse como una alternativa preferible a su destrucción, sin que ello pudiera comprometer el respeto que todo embrión humano merece.

Estudios de opinión realizados en parejas usuarias de las TRA ponen de manifiesto que la aceptación de la donación de embriones congelados para investigación (cuando ya no se requieren para la propia reproducción) ha aumentado en los últimos años (Boada, 2001a, 2003). Este cambio sustancial en la opinión probablemente sea debido al mayor conocimiento que las parejas consultadas poseen sobre la importancia de dichos estudios y la trascendencia que puede llegar a tener para la sociedad en general.

El interés en la utilización de embriones para investigación está principalmente motivado por el gran futuro que se vislumbra en el desarrollo de líneas celulares a partir de células madre embrionarias que pueden representar los pilares de la medicina regenerativa del futuro. La creación de líneas celulares puede tener distintas aplicaciones en el estudio de la embriogénesis humana, descubrimiento de nuevos genes, test teratogénicos de nuevos fármacos, terapia génica y desarrollo in vitro de células y tejidos diferenciados. Es precisamente en esta última aplicación en la que actualmente se ha depositado el máximo interés por su incalculable valor terapéutico pues se espera que estas líneas celulares puedan llegarse a aplicar en el tratamiento de regeneración de tejidos dañados ya sea por accidente o por enfermedades degenerativas como las alteraciones neurodegenerativas, accidentes vasculares, lesiones de médula ósea, fallo cardíaco y diabetes mellitus entre otras.

Si bien existen distintas fuentes para la obtención de células madre (embriones, tejidos fetales, cordón umbilical, placenta y algunos tejidos adultos como la médula ósea o la sangre), la obtención de células madre a partir de embriones no puede obviarse por ser una de las fuentes más valiosas. A pesar de que la obtención de células madre adultas comporta menos objeciones de tipo ético que las de origen embrionario, los resultados obtenidos hasta el momento no son tan satisfactorios ya que son células «multipotentes» que pueden diferenciarse en células de distintos linajes celulares pero no en todos. A diferencia de las células madre de origen embrionario, su obtención es más compleja, suelen tener menos plasticidad y necesitan de la transdiferenciación para poder adquirir las características y funcionalismo de otra estirpe celular distinta a la suya.

Es importante señalar que, si bien la utilización de embriones para la obtención de células madre es la opción más ampliamente conocida, existen también otras líneas de investigación que así mismo requieren embriones humanos para su desarrollo, como por ejemplo las investigaciones básicas sobre procesos especie-específicos (estudios sobre el proceso de la fecundación o la expresión génica), la optimización de las técnicas de FIV y la investigación sobre enfermedades congénitas y nuevas posibilidades del diagnóstico genético preimplantacional.

También es preciso remarcar que la obtención de embriones para investigación no está únicamente restringida a los embriones sobrantes de las TRA, sino que existen otras posibles fuentes de embriones. Considerando únicamente las posibilidades teóricas, sin realizar ninguna valoración ética y sin tener en cuenta las limitaciones legales que pueden variar según cada país, los embriones pueden ser creados específicamente para investigación a partir de ovocitos y espermatozoides donados para este fin, pueden obtenerse por lavado uterino o mediante técnicas de clonación por transferencia de núcleo o por activación partenogenética (embriones gaméticos).

### **Reforma normativa**

Los efectos de las conclusiones acordadas por la CNRHA no fueron inmediatos, y en los años siguientes a la emisión de los dos informes se temió por la escasa repercusión política que habían producido (Boada, 2001b, 2002). No fue hasta el año 2003 que el Gobierno elaboró el Real Decreto 120/2003, sobre la realización de experiencias controladas sobre la utilización con fines reproductivos de ovocitos previamente congelados, y publicó la Ley 45/2003 que modifica los artículos 4 y 11 de la Ley de reproducción asistida 35/1988 en la que se incluyen algunas de las propuestas realizadas por la CNRHA.

De acuerdo a lo manifestado en la exposición de motivos de la Ley 45/2003, el objetivo de esta ley es disminuir la acumulación de embriones criopreservados así como evitar los embarazos múltiples. Si bien ambos objetivos son mayoritariamente bien aceptados, la regulación que para ello se realiza ha provocado numerosas acciones en contra por parte de los equipos biomédicos y las propias usuarias de las técnicas de reproducción asistida. Dicha ley recoge las sugerencias realizadas por la CNRHA de eliminar el límite de tiempo para la congelación de semen, ampliar el de congelación de embriones hasta el límite fértil de la mujer y de proponer experiencias controladas sobre la congelación de ovocitos; sin embargo, introduce la limitación de fecundar un máximo de tres ovocitos cuando la CNRHA desaconsejó poner un límite numérico fijo y aconsejó dejarlo a criterio médico según cada caso. La introducción de dicha limitación, así como la posibilidad de destinar los embriones congelados con anterioridad a la ley a la investigación, pero no los que a partir de su promulgación puedan congelarse, y limitar a fines reproductivos los embriones congelados como única alternativa posible de futuro, son algunas de las incongruencias de dicha ley.

Así pues, actualmente nos encontramos en una situación un tanto insólita. Cuando finalmente se produce una modificación de la normativa existente sobre TRA que a priori debería resolver los principales problemas que con los años se habían puesto de manifiesto, se promulga una nueva norma que no deja de plantear nuevos interrogantes y generar nuevas confusiones. La nueva ley presenta dos vertientes

totalmente opuestas. Por un lado, puede considerarse progresista ya que permite destinar los embriones congelados sin finalidad reproductiva a la investigación, pero por otro lado tiene una parte severamente restrictiva que limita en exceso la práctica de las técnicas de reproducción asistida justificándose en la voluntad de evitar el continuo incremento de embriones congelados, hecho que impide la buena praxis medica disminuyendo significativamente las posibilidades de éxito de las parejas tratadas.

Desde la aparición de la Ley 45/2003 se han publicado otras nuevas normas relacionadas con el tema entre las que destacan:

- Real Decreto 176/2004, por el que se aprueba el Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa
- Real Decreto 339/2004, sobre acreditación de institutos de investigación sanitaria
- Real Decreto 1720/2004, por el que se establecen las tipologías fisiopatológicas que permiten la superación de los límites generales establecidos para la fecundación de ovocitos en procesos de reproducción asistida.

Si bien este último Real Decreto ha venido a subsanar la limitación generalizada de inseminar un máximo de tres ovocitos que la nueva ley había introducido, ello debe considerarse únicamente como una medida transitoria que soluciona parcialmente el problema creado. En este sentido se ha manifestado recientemente la actual ministra de Sanidad y Consumo, que públicamente ha manifestado su intención de realizar una revisión general de la situación y de crear una nueva norma que supla las anteriores y se adecue a las necesidades actuales. En estos momentos, la CNRHA ya está trabajando en un nuevo informe en el que se analizarán todos los aspectos anteriormente mencionados y se incluirán nuevos temas de gran actualidad, como pueden ser la subrogación uterina y la posibilidad de aplicar técnicas de diagnóstico genético preimplantacional con determinación de antígenos HLA y selección embrionaria para la creación de un individuo histocompatible con otro afecto que pueda servirle a éste de donante.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Chang M.C. Fertilization of rabbit ova in vitro. *Nature*, 1959;184:466-467.
- 2.- Steptoe P.C. y Edwards R.G. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*,1978; 2: 366-370.
- 3.- Barri, P.N.; Veiga, A.; Calderón, G. Embarazo por fecundación in vitro. *Prog Obstet Ginecol*. 1984; 27: 211-214.
- 4.- Boada, M.; Martistany, P.; Coroleu, B.; Veiga, A; Barri, P.N. «Legal aspects of cryopreservation of human embryos in Spain». *Human Reprod*. 1994; 9 suppl 4: 16.
- 5.- Boada, M. ¿Cuál será el futuro de los embriones congelados?. *Asebir*, 1996; 2: 23-24.
- 6.- Boada, M. «Embriones congelados: Aspectos ético-legales». *Bio. Revista del Colegio Oficial de Biólogos*. 1997;10: 17-18.
- 7.- Palacios, M. «Reciente biología humana en España». *Revista Iberoamericana de Fertilidad*. 1989; 6: 331-332.
- 8.- Wilmut, I.; Schnieke, A.E.; Mc Whir, J.; Kind, A.J.; Campbell, K.H.S. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 1997; 385: 810-813.
- 9.- Boada, M.; Asensio, M.; Veiga, A.; Barri, P.N. «Cryopreserved human embryos exceeding the legal storage limit in Spain». *Human Reprod*. 2001a; 16: 54-55.
- 10.- Boada, M; Rodrigo, C.; Veiga, A.; Barri, P.N. «The future of frozen embryos: Couples' point of view». *Human Reprod*. 2003; vol 18, suppl 1: xviii68.

- 11.- Boada, M. ¿Qué sucede con la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida? Asebir. 2001b; 6(1): 7.
- 12.- Boada, M. Más sobre la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Asebir. 2002; 7(1): 7.