

Screening de donantes de semen: recomendaciones basadas en la evidencia

Screening of semen donors: evidence-based recommendations

Ana Fernández¹, María Carmen Gonzalvo¹, Ana Clavero¹, Juan Fontes¹, Luis Martínez¹,
María Ángeles Calderón¹, Rocío López-Jurado¹, Bárbara Romero¹, Ángel Santalla¹, Rafael
Ruiz de Assín¹, Sandra Zamora¹, María Roldan¹, Belén Rabelo¹, Rocío Peña¹, José Antonio
Castilla^{1,2}.

¹Unidad de Reproducción. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España,

²Banco de Semen CEIFER, Granada.

Resumen

Anualmente en nuestro país se realizan unos 5000 ciclos con semen de donante, lo que supone un 10-15% de las técnicas de Reproducción Asistida (TRA) que se realizan en el conjunto del país. El éxito de esta importante técnica depende en gran medida de la selección adecuada de donantes. No obstante, la selección de donantes de semen es un proceso cada vez más difícil. El objetivo de este trabajo es establecer un estudio rápido y eficaz, que permita aceptar a donantes adecuados y evitar actuaciones innecesarias que lleven al rechazo de donantes óptimos. Se han tenido en cuenta los documentos sobre el estudio de donantes de gametos de la Asociación Española de Bancos de Tejidos (AEBT) y de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Igualmente, se han analizado las principales guías de práctica clínica existentes sobre reproducción asistida siempre procedente de fuentes elaboradas bajo el marco de la medicina basada en la evidencia. Mediante el estudio de dicha bibliografía se realizan 16 recomendaciones para realizar un adecuado screening de donantes de semen, que abarcan historia clínica y screening físico, evaluación genética, evaluación de enfermedades infecciosas transmisibles y análisis de semen.

Palabras clave: Screening. Donante. Semen. Recomendación.

Summary

In Spain, some 5000 cycles are performed annually with donor semen, representing 10-15% of the assisted reproduction techniques applied in this country. The success of this important technique is largely based on the appropriate selection of donors. Nevertheless, selecting semen donors is a process that is becoming increasingly difficult. The present study points towards a rapid, effective means of accepting suitable donors and of avoiding unnecessary actions producing the rejection of optimal do-

Correspondencia: Dr. D. José Antonio Castilla
Unidad de Reproducción. 1ª planta
Consultas externas de H. Maternal
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2
Granada 18014

nors. For this purpose, we have taken into account studies of sperm donors published by the Spanish Association of Tissue Banks (AEBT) and the Spanish Fertility Society (SEF). We have also analyzed the main guidelines to clinical practice regarding assisted reproduction, whenever these are derived from sources conforming to the framework of evidence-based medicine. The study of this bibliography has given rise to 17 recommendations concerning the suitable screening of semen donors, including aspects such as clinical background, physical screening, genetic assessment, evaluating transmissible infectious diseases, and semen analysis.

Key words: Screening. Donor. Sperm. Recommendation.

INTRODUCCIÓN

Según el registro Europeo de Técnicas de Reproducción Asistida (1) en España se realizan unos 5000 ciclos con semen de donante anualmente, lo que supone un 10-15% de las TRA que se realizan en total en nuestro país. El éxito de esta importante técnica de reproducción asistida depende en gran medida de la selección adecuada de donantes. No obstante, la selección de donantes de semen es un proceso cada vez más difícil. Sólo uno de cada diez candidatos evaluados es finalmente aceptado como donante (2, 3). Las tres razones principales para esta baja tasa de aceptación son: falta de interés después de la entrevista telefónica inicial o de rellenar la encuesta de admisión, historia médica familiar o personal, y por último la calidad del semen o supervivencia tras el test de descongelación (3).

En España, el screening de donantes de semen se encuentra regulado principalmente por dos leyes, el Real Decreto 412/1996 (4) de Protocolos de Estudio Donantes de Gametos y Usuarios de Técnicas de Reproducción Asistida y el más reciente Real Decreto 1301/2006 (5) 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. Este segundo deroga al primero en todo lo que se contradigan.

Por lo anterior, cualquier aproximación al tema debe partir de dichos Reales Decretos, siendo lo establecido por ellos a nuestro entender el screening mínimo, pudiendo existir determinadas actuaciones no incluidas en dicha normativa que sea necesario analizar desde la medicina basada en la evidencia.

De estos aspectos legislativos destacan los siguientes puntos:

- La donación de semen es anónima. El donante no podrá conocer ningún dato de identidad de la mujer inseminada, ni del hijo obtenido, ni del padre social.

- No tendrá ningún derecho ni obligación sobre el hijo nacido con su semen.

- Tendrá que dar su consentimiento informado por escrito.

- La información que se le solicite deberá darla verazmente.

- Podrá disponer de su semen congelado si queda estéril después de donar el semen, si el banco de semen conservase su semen congelado y previo pago del coste generado al banco de semen.

Además, deberán firmar un documento (contrato) que les será entregado por el centro, en el que figurarán los fines y consecuencias del acto, así como los procedimientos y estudios a los que será sometido. Hay que destacar la necesidad de que exista referencia expresa a pruebas de VIH y a qué pruebas genéticas se realizarán y sus posibles consecuencias.

El número de pruebas a realizar a los donantes debe evaluarse con tres criterios, primero si la patología que pretendemos diagnosticar es transmisible, su prevalencia y la gravedad de dicha entidad. No tendrá mucho sentido realizar pruebas para detectar enfermedades con un bajo componente genético o no transmisibles por el semen (p.ej. Úlcera duodenal), o enfermedades de muy baja prevalencia en la población de candidatos a donante de semen de nuestro entorno (p. ej. enfermedades infecciosas transmisibles de baja prevalencia como HTLV) o que sus consecuencias no sean directas (baja penetrancia), por ejemplo, screening de mutaciones implicadas en hipercoagulabilidad.

Teniendo en cuenta estas premisas podemos enumerar los elementos a considerar en el screening de donantes: historia clínica y screening físico, evaluación genética, evaluación de enfermedades infecciosas transmisibles y análisis de semen. El objetivo de esta guía es promover un estudio rápido y eficaz de estos elementos para permitir aceptar a donantes adecuados y evitar actuaciones innecesarias que lleven al rechazo de donantes óptimos.

METODOLOGÍA

Se han tenido en cuenta los documentos sobre el estudio de donantes de gametos de la Asociación

Española de Bancos de Tejidos (AEBT) y de la SEF. Igualmente, se han analizado las principales guías de práctica clínica existentes sobre reproducción asistida siempre procedente de fuentes elaboradas bajo el marco de la medicina basada en la evidencia (Tabla1).

Tabla 1
Guías consultadas

| | |
|--|---|
| www.aebt.org | Miralles A. Estándares de tejidos: Semen [internet]. Madrid: Asociación Española de Bancos de Tejidos (AEBT); 2002 |
| www.sefertilidad.com | Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) con la colaboración de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), la Sociedad Española de Andrología y la Sociedad Española de Contracepción. Madrid: Adalia. 2007 |
| www.who.int | World Health Organization (1999) WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 4th edn. Cambridge University Press, Cambridge, UK. |
| www.cfas.com | Canadian Fertility and Andrology Society. Consensus Document for the Investigation of Infertility; 2002. |
| www.sogc.org | Joint SOGC-CFAS Guideline. Pregnancy outcome after assisted reproductive technology. 2006 |
| www.guideline.gov | Brigham and Women's Hospital. Infertility. A guide to evaluation, treatment and counselling. Boston (MA): Brigham and Women's Hospital; 2003. |
| www.guideline.gov | Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and management of basic infertility. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2004. |
| www.guideline.gov | National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by National Institute for Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: RCOG Press; 2004. |
| www.rcog.org.uk | Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Evidence-based Clinical Guidelines.: The initial investigation and management of infertile couple. |
| www.aatb.org | American Association of Tissue Banks (AATB). Standards for Tissue Banking. 11 ed. Bethesda: American Association of Tissue Banks. 2006. |
| www.asrm.org | American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Guidelines for gamete and embryo donation. Fertil Steril 2006; 86 Suppl 1: 38-50. |
| cfas.cfwebtools.com | Canadian Fertility and Andrology Society (CFAS). Guidance for the Interpretation of Sections 2 to 5 of the Canadian Fertility and Andrology Society. Guidelines For Therapeutic Donor Insemination. Quebec: Canadian Fertility and Andrology Society. 2000. |

Para resolver distintos interrogantes no recogidos en dichas guías, se accedió a bibliografía secundaria elaborada que nos diese información sobre la actitud más correcta a seguir en la actualidad (Tabla 2).

- Tratamiento en el último año de sífilis, gonoreo o clamidiasis.
- Piercing, tatuajes o acupuntura con procedimientos sin la debida esterilización en el último año.

Tabla 2
Fuentes bibliográficas consultadas

| | |
|--|---|
| www.tripdatabase.com | Tu ming Reseach into Practice |
| www.cochrane.es/clibplus | The Cochrane Libr ary Plus |
| www.clinicalevidence.com | Clinical Evidence from the BMJ Publishing group |
| www.attract.wales.nhs.uk | N ational Public Health Service for Wales |
| www.jr2.ox.ac.uk/bandolier | Evidence based thinking about health care |

HISTORIA CLÍNICA Y SCREENING FÍSICO

Historia médica: Se debe obtener una historia personal y sexual completa previa a la aceptación del donante y una breve historia personal de éste antes de cada donación, resaltando mientras tanto aquellas características que podrían excluir al donante del programa de donación. Las circunstancias en que un donante se inhabilitará incluyen (6,7):

- Relaciones homosexuales mantenidas en los últimos cinco años.
- Relaciones sexuales frecuentes con más de una pareja.
- Abuso de drogas en los últimos 5 años, evidencia física de venopunción en localizaciones no médicas. Ninguna sociedad recomienda la realización de pruebas bioquímicas para la medida de los niveles de estas drogas.
- Hemofilia u otra enfermedad de coagulación que necesite transfusiones.
- Prostitución en los últimos 5 años.
- Relaciones sexuales en los últimos 12 meses con alguna persona descrita en los apartados anteriores, o con alguien sospechoso de portar hepatitis o VIH.
- Inoculación o contacto con heridas, mucosas o sangre en los últimos 12 meses con portadores, o sospechosos de serlo, de hepatitis B, C y VIH.
- Contacto cercano (por ejemplo compartir baño o cocina) en el último año, con portadores de hepatitis.
- Encarcelación durante más de 3 días en el último año.

• Historia familiar de encefalopatía espongiforme, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o de cambios en la percepción, palabra o modo de andar.

• Donantes con fiebre y dolor de cabeza simultáneamente, o que sean diagnosticados de infección por el Virus del Nilo Occidental, serán aplazados durante al menos 28 días desde el inicio de los síntomas o del diagnóstico, o 14 días después de que los síntomas remitan.

• Sospechosos de padecer el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), recibir tratamiento para SARS en los 28 días previos a la donación, convivir con personas sospechosas o afectas de SARS en los 14 días previos, o haber viajado o residido en un área afectada por SARS en los últimos 14 días.

• Transplantados de órganos o tejidos, o que reciban tratamiento con extractos humanos.

Evaluación psicológica: Debe ser parte de la evaluación clínica a fin de descartar patologías, y anticipar factores estresantes con el propósito de asesoramiento. No debe realizarse una selección psicológica que supere esos objetivos (8).

Screening físico: El donante de semen se debe someter a un examen físico completo, en el que se incluirán pruebas de descarga uretral, verrugas y úlceras genitales, linfadenopatías diseminadas, lesiones anales y venopunciones (6, 7, 9). Estos exámenes físicos deben repetirse cada 6 meses, siempre y cuando el donante siga participando en el programa de la donación (6, 7). También se recomienda un análisis bioquímico y hematológico de rutina, incluyendo las pruebas de grupo sanguíneo y Rh (6).

Edad: El donante deberá tener más de 18 años. Sin embargo, las opiniones varían acerca de la edad máxima a que un donante puede aceptarse, aunque existe consenso en establecer un punto de corte para minimizar la posibilidad de anomalías genéticas relacionadas con la edad. El semen de los donantes mayores de 40 años (6, 7, 9, 10) o de 45 (11) no debe admitirse. Lo ideal es que los donantes tengan entre 18-25 años (12).

Origen geográfico: El screening genético también tiene en cuenta la influencia de grupos étnicos, ya que determinadas enfermedades hereditarias son más prevalentes en función de la procedencia racial/étnica de los donantes o de sus familiares (7). Según la Sociedad de Fertilidad de Canadá los donantes nacidos o que han vivido en alguna de las regiones siguientes: Camerún, la República africana Central, Chad, Congo, Guinea Ecuatorial, Gabón, Níger y Nigeria, así como aquéllos que han tenido contacto sexual o han recibido sangre o tejido de estos países debe rechazarse directamente (10).

Historia reproductiva: Normalmente existe una restricción legal en cuanto al número de nacidos vivos, no sólo por razones sociales y culturales sino también para reducir riesgos genéticos. Se han desarrollado modelos matemáticos para hacer este cálculo (13). La regulación de nacidos vivos por donante varía mucho según los países, en España es de 6 por donante. Los modelos comentados anteriormente demuestran que esta limitación es muy restrictiva e innecesaria.

Algunos autores consideran que el número máximo de niños debería limitarse por familia y no por donante. Otras medidas para limitar el riesgo de consanguinidad en la descendencia de los donantes, y que permitiría un mayor número de nacidos vivos por donante sería: cambio de gametos entre bancos de semen de diferentes países y el uso de semen almacenado después de varios periodos de tiempo, por ejemplo a los 10, 20 y 30 años (14).

SCREENING GENÉTICO

Hay que realizar una historia familiar en lo que respecta a enfermedades hereditarias (6, 7). La historia familiar de un donante debe ser compilada desde al menos 3 generaciones, rechazándose aquellos en los que sus antecedentes presentan algún riesgo en la descendencia con respecto a una enfermedad específica mayor que el de la población general. Sólo se aceptaría si se realiza un test genético que descarte la posibilidad de que el donante sea portador del defecto genético (6). Debe realizarse un cariotipo a todos los donantes de gametos (9, 11).

Un donante que presenta un riesgo genético en la transmisión de enfermedades no debe aceptarse. El Screening genético debe incluir por lo menos (7):

- No debe tener ningún desorden mendeliano, ni autosómico dominante o ligado a X, ni autosómico recesivo (heterocigoto), aunque los heterocigotos no se excluirán si la mujer receptora no es heterocigoto.
- No debe tener malformaciones mayores de causa compleja (poligénica).
- No debe tener enfermedades familiares de origen genético.
- Donantes pertenecientes a algún grupo étnico son considerados de alto riesgo y se le deben hacer test de rutina para determinar si son portadores de algunas enfermedades (Tabla 3), y aunque no necesariamente se excluirá a un heterocigoto, puede ser inapropiado que done.

Tabla 3

Screening genético en diferentes grupos étnicos según la ASRM (2004)

| GRUPO ÉTNICO | ENFERMEDAD |
|------------------------------|--|
| Judíos | Enfermedad de Tay-Sachs Enfermedad de Canavan |
| Afroamericanos | Anemia falciforme |
| Procedencia Mediterránea | β -Talasemia |
| Suroeste Asiático y China | α -Talasemia |
| Todos los grupos étnicos (*) | Fibrosis quística |

(*) En Caucásicos de descendencia Europea y Judíos debe ser obligatorio, en otros grupos étnicos será conveniente como: Asiáticos, hispanos y afroamericanos.

- Todos los donantes deben ser evaluados para la fibrosis quística, según las nuevas "guidelines" desarrolladas recientemente por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, y otras sociedades (7, 12, 15).

Respecto a la familia inmediata del donante, no debe estar afectada por:

- Desórdenes Mendelianos.
- Malformaciones importantes.
- Anormalidades cromosómicas: en caso de presentar alguna alteración cromosómica será obligado realizar un cariotipo al donante.
- Si la historia familiar revela un desorden que se

puede estudiar mediante pruebas de laboratorio, y es importante que el candidato done, entonces será apropiado evaluar ese desorden específico.

SCREENING DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El screening de enfermedades infecciosas es imprescindible antes de la crioconservación de semen de donante, aunque no existe ningún método que asegure una efectividad total en cuanto a la no transmisión de agentes infecciosos (16). No obstante, la realización de pruebas de laboratorio junto con una historia completa que permita la exclusión de donantes de cuya historia médica, sexual y ocupacional o procedencia geográfica nos lleve a la sospecha de infección para VIH y otras infecciones de transmisión sexual, hacen que los riesgos de contagio sean mínimos.

Las Pruebas de laboratorio realizadas en el screening de donantes de semen deben estar aprobadas por la FDA (19) o la UE (17). Los test de screening en los donantes de semen deben realizarse en la primera congelación y cada 6 meses mientras estén haciendo do-

naciones (6). Existe la posibilidad de no realizar un 2º screening de enfermedades infecciosas transmisibles a los seis meses de congelada la muestra siempre que el primer screening realizado fuera mediante PCR (6, 17). El RD 1301/2006 (5) recoge esta posibilidad, pero un análisis económico de ésta la hace inviable.

Pruebas serológicas

- Anti VIH I-II y Virus de la Hepatitis C: Como se puede observar en la Tabla 4, todas las sociedades científicas coinciden en realizar una determinación serológica de anticuerpos anti VIH I,II y VHC al inicio de la donación y en caso de ser negativo la muestra de semen será crioconservada y puesta en cuarentena seis meses, tras este periodo se repetirá este estudio y sólo podrá usarse en caso de ser negativa. Cualquier donante positivo para estas pruebas al inicio o tras el periodo de cuarentena será rechazado. No obstante se ha demostrado que esta medida no tiene una relación coste-efectividad real (18).

- Pruebas para descartar VHB: En el estudio de infección por el virus de la hepatitis B existe controversia.

Tabla 4

Estudio serológico en el screening de donantes según las distintas recomendaciones y leyes analizadas

| TEST SEROLÓGICO (7) | ASRM 2006 (11) | ESHRE 1998 (10) | CANADA 2000 (9) | BAS 1999 (15) | AEBT 2002 (6) | AATB 2006 (19) | FDA 2006 (5) | RD 1301/2006 |
|----------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Inicio 6 Meses | Inicio 6 meses | Inicio 6 meses | Inicio 6 meses | Inicio 6 meses | Inicio 6 meses | Inicio 6 meses | Inicio 6 meses |
| Anti VIH I y II | + + | + + | + + | + + | + ⁽⁵⁾ + | + + | + + | + + ⁽⁴⁾ |
| Anti HCV | + + | + + | + + | + + | + ⁽⁵⁾ + | + + | + + | + + ⁽⁴⁾ |
| Ag HB _s | + + | + + | + + | + + | + + | + + | | + + ⁽⁴⁾ |
| Anti HB _c | + + | | + + | | | + + | | + + ⁽⁴⁾ |
| Anti HTLV I y II | + + | + ⁽¹⁾ + ⁽¹⁾ | + + | | | + + | + + | + + |
| Treponema pallidum | + + | + + | + + | + + | + + | + | + + | + + |
| Anti CMV | | | | | | | | |
| IgM | + + | + + | + + | + + | | + + | | |
| IgG | | + + | + + | + + | + ⁽²⁾ + ⁽²⁾ | + + | + ⁽²⁾ + ⁽²⁾ | + ⁽³⁾ + ⁽³⁾ |

(1) Se realiza según prevalencia local.

(2) No específica pruebas para Ig M o Ig G.

(3) Necesaria según antecedentes del donante.

(4) Se podrá evitar si la primera prueba se hizo por PCR, o si la muestra sufre un proceso validado de inactivación viral.

(5) Además del test serológico analizar mediante

Las pruebas serológicas recomendadas para la detección del virus son antígeno HB_s y anticuerpos anti-HB_c. Las pruebas de determinación del antígeno HB_s deben realizarse al inicio de la donación y tras la cuarentena. Los donantes deberán dar negativo a VHB según los marcadores HB_sAg y anti-HB_c. Si las pruebas anti-HB_c dan positivo y las pruebas HB_sAg negativo se realizarán pruebas adicionales para determinar si son aceptadas o rechazadas (17). Sin embargo, otras sociedades consideran que sólo deben aceptarse los donantes si éstos tienen resultado negativo anti-HB_c tanto al inicio como al final de la cuarentena (10). En este último sentido se pronuncia el RD 1301/ 2006 (5) comentado anteriormente.

- Anti HTLV I y II (Virus Linfotrópico T humano). Hay dos opiniones que difieren acerca de esta prueba. La primera propone que las pruebas deben llevarse a cabo al inicio y después del periodo de seis meses, y excluye a cualquier donante en caso de ser reactivo (6, 7, 10, 11, 19). Y segunda, especifica que esta prueba sólo debe realizarse si el predominio local lo hace necesario (11). El HTLV I tiene una elevada prevalencia en Japón, África Central, el Caribe y Melanesia, y el HTLV II en América Central y el este de Estados Unidos (19). Debemos realizar las pruebas de detección de anticuerpos anti HTLV-I y II a todos los donantes que residen en zonas de alta incidencia

de enfermedades específicas, proceden de ellas o cuyas parejas o familias son de dichas zonas (17).

- *Treponema pallidum*. Algunas sociedades señalan que no rechazarán a un donante con un test positivo no específico para sífilis si en el test confirmatorio específico da negativo (6, 17, 19). Es más, la directiva europea 2004/23/EC especifica que en el caso de que el test específico sea reactivo, se requerirá una evaluación específica del riesgo para ver si puede ser usado o descartado (20).

- Citomegalovirus (CMV). Tres opciones son posibles con respecto a la interpretación de esta prueba. Primero, donantes con una infección activa (anticuerpos frente a CMV IgM positivos o seroconversión IgG positiva reciente) y donantes con infección antigua (anticuerpos frente a CMV IgM negativo, IgG positiva) deben ser rechazados (9). Segundo, deben rechazarse donantes con la infección activa, considerando que aquéllos con un estado de infección latente por CMV podrían aceptarse (6). Y tercero, rechaza a los donantes con infecciones activas, y recomienda el uso de semen de donante con anticuerpos frente a CMV IgM negativo, IgG positivo (indicativo de infección pasada, y baja probabilidad de virus en semen) para receptoras con el mismo estatus serológico (7, 10, 11). Tras analizar las consecuencias reales de estas medidas (tabla 5)

Tabla 5

Estimación de la prevalencia de la infección congénita por CMV por cada 100.000 embarazadas y de niños afectados por cada 1000 recién nacidos con infección congénita

| Categoría | Estimación |
|---|--|
| Embarazadas | 100.000 |
| Tasa de embarazadas susceptibles (40% sin inmunidad) | 40.000 |
| Tasa de primoinfección en embarazadas susceptibles (5%) | 2.000 |
| Tasa de infección congénita en primoinfecciones (45%) | 900 |
| Tasa de reactivación en embarazadas con inmunidad (5% de las 60% con inmunidad) | 3.000 |
| Tasa de infección congénita en reactivaciones (3%) | 90 |
| Total embarazadas con infección congénita | Aprox. 1000 (1%) |
| <hr/> | |
| Recien nacidos con infección congénita | 1000 |
| Recién nacidos con sintomatología (20%) | 200 |
| Manifestación neonatal (5%) | 10 |
| Muerte (20%) | 2 |
| Secuelas (80%) | 8 |
| Neonatos sin sintomatología (80%) | 800 |
| Secuelas tardías (15%) | 120 |
| TOTAL niños afectados | 128 |
| Niños afectados de embarazadas sin inmunidad | 115 (2.9/1000 embarazadas sin inmunidad) |
| Niños afectados de madres con inmunidad | 13 (0.2/1000 embarazadas con inmunidad) |

creemos que la segunda opción puede aceptarse, ya que el riesgo de nacido vivo con lesiones producidas por CMV tras inseminación con semen de donante con anticuerpos anti-CMV IgM- IgG+ es muy reducida.

Test microbiológicos: No hay un acuerdo en el tipo de prueba (cultivo, PCR), muestra (semen, orina y uretral) y momento del análisis en el estudio de Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea y Cultivo general (6, 7, 9, 10, 11, 17, 19) (Tabla 6). A pesar de ser obligatoria la determinación por PCR en la orina de Chlamydia trachomatis se han planteado dudas sobre su utilidad (21), basadas en su especificidad, particularmente para el screening de poblaciones de baja prevalencia (22, 23).

ANÁLISIS DE SEMEN

Debe realizarse un análisis de semen básico a todos los candidatos utilizando para ello las pautas internacionales (24, 25) y sólo deben aceptarse si se encuentran dentro del criterio de cada banco.

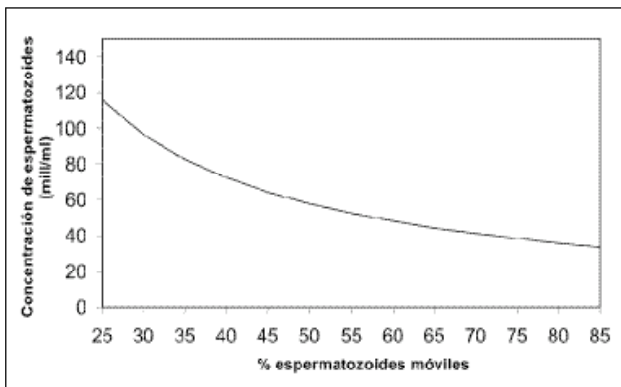
Criterios de aceptación para la criopreservación del semen de donante antes de una congelación:

Para evitar congelaciones innecesarias, deben establecerse unos parámetros de referencia antes de la congelación que garanticen un mínimo aceptable de espermatozoides móviles después de la descongelación. No existe acuerdo con respecto a estos parámetros entre los diferentes autores (4, 26, 27, 28, 29). Estas diferencias son debidas a la poca correlación que existe entre estos parámetros antes de la congelación y después de la descongelación. Algunos autores consideran que hay una mejor relación entre la movilidad después de la descongelación con la movilidad después de diluirlo con el crioprotector que con el semen en fresco (29). De hecho, una predicción exacta en la proporción de supervivencia es difícil, debido a la alta variabilidad inter-individual de la criopreservación de semen (29, 30, 31) y la imprecisión de las técnicas de análisis de semen. Nosotros sólo podemos aspirar a estimar la tasa de supervivencia según los parámetros seminales previos a la criopreservación con una probabilidad determinada de error, considerando los factores mencionados (32) (Grafica 1).

Tabla 6

Estudio de Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoea en los donantes de semen según las distintas recomendaciones y leyes analizadas

| RECOMENDACIONES | FRECUENCIA | CHLAMIDIA TRACHOMATIS | | | NEISSERIA GONORRHOEA | | | CULTIVO GENERAL |
|------------------|--|--|--------------------------|-----------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| | | Cultivo | PCR | Sin especific | Cultivo | PCR | Sin especific | |
| ASRM 2006 (7) | Inicio y cada 6 meses Con mas frecuencia si clinicamente indicado | | | Uretra Orina | | | Semen Uretra Orina | |
| ESHRE 1998 (11) | Inicio y final del periodo de donación | | | Semen Orina | | | Semen Orina | |
| CANADA 2000 (10) | En cada donación | | Orina Uretra Semen | | | Orina Uretra Semen | SI En cada eyaculación | |
| BAS 1999 (9) | Inicio y cada 6 meses | Uretra | Orina | | Uretra | Orina | | |
| AEBT 2002 (15) | Inicio y cada 6 meses | Uretra | | | Uretra | | Anaerobios, aerobios y hongos. | |
| RD 1301/2006 (5) | | | Orina | | | | | |
| AATB 2006 (6) | Inicio y cada 6 meses | Test directos según recomendación del fabricante | | | | | | |
| FDA 2006 (19) | Inicio y cada 6 meses | Test adecuados | | | | | | |



Gráfica 1

Concentración de espermatozoides mínima que debe tener un eyaculado en relación a la movilidad para intentar la congelación de semen, teniendo en cuenta la variabilidad biológica y analítica de los parámetros seminales ($p < 0.10$) (32)

¿QUE OTRAS ENFERMEDADES DEBEN SER ESTUDIADAS EN EL DONANTE DE SEMEN?

Las características analizadas deben tener una alta relación (penetrancia) con la enfermedad o riesgo de transmisión, una aceptable prevalencia en la población candidata a donante y su gravedad debe justificar su screening. Además deben existir pruebas o síntomas útiles en su screening, pues de lo contrario éste no podrá realizarse (p. ej. Virus del Nilo) (33).

Test de funcionalidad espermática: En una población seleccionada (alta calidad semen) de donantes de semen, la prevalencia de patología funcional espermática es muy baja (por ejemplo; fragmentación del ADN). Además, la relación entre un test de funcionalidad anormal y probabilidad de embarazo no está clara (baja penetrancia) (34, 35). Por lo tanto los test de funcionalidad espermática no son recomendados en el screening de donantes de semen.

Papilomavirus humano, Virus del herpes genital, y Citomegalovirus en el semen: Mediante una historia clínica y examen físico exhaustivos, la prevalencia en el semen de alta calidad de estos patógenos sería bajo (36). Además, se desconoce la relación entre una prueba positiva obtenida por PCR en el semen de un varón asintomático y el riesgo de transmisión. La prevalencia relativamente alta de Herpes virus y Citomegalovirus en las mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida con semen de donante, es otra razón por la que la detección de estos virus en semen no es recomendada usando PCR (37).

Otros test genéticos: Además de las enfermedades comentadas según el origen geográfico, pueden estudiarse otras enfermedades genéticas. Cada banco de semen debe hacer un análisis para considerar la inclusión de test genéticos en el screening de donantes de gametos. En la Tabla 7 se presenta la frecuencia de portadores en nuestro medio y penetrancia de distintas enfermedades genéticas. Consideramos que en base a estos factores, en nuestro ámbito debe realizarse determinación de estado de portador para síndrome de X-frágil y AME (atrofia espinal muscular) a los donantes de semen (38, 39).

Tabla 7

Frecuencia de portadores y penetrancia de enfermedades genéticas más frecuentes en nuestro medio

| | Frecuencia portadores | Penetrancia/tipo herencia donantes semen | Recomendación screening en |
|---|------------------------------|---|-----------------------------------|
| Hemocromatosis | 1/15 | Muy Baja/ recesiva | No |
| Alt. Coagulación (F. V Leiden, MTHFR, prot G, C, S,..) | 1/20 | Muy baja/ recesiva | No |
| Fibrosis Quística | 1/25 | Muy alta/ recesiva | Sí |
| Atrofia Muscular Espinal | 1/40 | Muy alta/ recesiva | Sí |
| Síndrome X frágil | 1/800 (en mujeres 1/400) | Alta/ dominante | Sí |

PAUTAS EN EL ESTUDIO DEL DONANTE

Aunque ninguna de las recomendaciones consultadas refiere un orden en las pruebas a seguir, creemos que el primer paso debe ser la anamnesis y exploración física, en caso de que nada impida la aceptación del donante, se realizaran las pruebas serológicas. Si éstas tienen un resultado negativo el siguiente paso a seguir será el análisis de semen y si se considera con-

veniente el test de congelación. Una vez realizadas todas las pruebas anteriores y tras tres descongelaciones óptimas que garanticen la continuidad en la calidad seminal realizaremos los test genéticos.

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones a seguir en el estudio del donante de semen se exponen en la Tabla 8.

Tabla 8
Recomendaciones

| | |
|---|----------------------------------|
| HISTORIA CLÍNICA Y SCREENING FÍSICO Se debe obtener una historia personal y una historia sexual completa del donante antes de su aceptación. Se recomienda repetir dicha historia de manera abreviada en cada donación, y así evitar posibles cambios que condujeran a excluir al donante del programa de donación. Debe realizarse un examen físico completo. Este se repetirá cada seis meses, siempre y cuando el donante siga dentro del programa de donación. El donante debe tener más de 18 años, siendo ideal la edad entre 18-25 años, no se aceptarán donantes mayores de 40 años, con el fin de disminuir el riesgo de anomalías cromosómicas. Se permite un máximo de seis nacidos vivos por donante. | PBP* PBP PBP PBP PBP |
| SCREENING GENÉTICO Se realizará un cariotipo y un estudio de fibrosis quística a todos los donantes. La historia familiar debe comprender al menos tres generaciones. Debe excluirse a todo donante con riesgo de transmisión de enfermedades genéticas. Los donantes pertenecientes a determinados grupos étnicos deberán ser evaluados para descartar enfermedades predominantes en dicha etnia. | PBP PBP PBP PBP |
| SCREENING DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Es imprescindible realizar un screening de enfermedades infecciosas antes de congelar un semen, incluyendo VIH, VHB, VHC y Treponema pallidum. El screening se realizará en la primera congelación y se repetirá cada seis meses si el donante sigue dentro del programa de donación. Sólo se podrán usar muestras con resultados negativos para todos los análisis después del periodo de cuarentena de seis meses. | PBP PBP PBP |
| ANÁLISIS DE SEMEN Debe realizarse un análisis de semen a todos los donantes. Se congelarán únicamente aquellas muestras que cumplan los parámetros de referencia propuestos por cada banco. De esta forma evitaremos congelaciones innecesarias. | PBP PBP |
| OTRAS ENFERMEDADES Se debe realizar análisis genético a los donantes de semen para analizar el estado de portador para Síndrome de X-frágil y Atrofia Muscular Espinal. | PBP |
| PAUTAS A SEGUIR El orden a seguir en las pruebas que se realizarán al futuro donante es el siguiente: anamnesis y exploración física, pruebas serológicas, análisis de semen y test genéticos. | PBP |

*Punto de buena práctica (PBP): nivel de evidencia 4 (opiniones de expertos) (40)

BIBLIOGRAFÍA

1. **Nyboe A, Goosens V, Ferraretti AP et al.:** Assisted reproduction technology in Europe, 2004: Results generated from European registers by ESHRE Hum Reprod, 2008; 23: 756-771.
2. **Barratt C, Clement S, Kessopoulou E.:** The practice of sperm donation today. Semen characteristics and fertility tests required for storage of spermatozoa. Hum Reprod 1998; 13 Suppl 2: 1-7.
3. **Sidhu R.S, Sharma R.K, Kachoria S, et al.:** Reasons for rejecting potential donors from a sperm bank program. J Assist Reprod Genet. 1997; 14: 354-360.
4. **Real Decreto 412/1996, de 23 de Marzo.:** Boletín Oficial del Estado nº 72 (11253-11256).
5. **Real Decreto 1301/2006, de 10 de Noviembre.:** Boletín Oficial del Estado nº 270 (11-11-2006).
6. **American Association of Tissue Banks (AATB).:** Standards for Tissue Banking. 11 ed. Bethesda: American Association of Tissue Banks. 2006.
7. **American Society for Reproductive Medicine (ASRM).:** Guidelines for gamete and embryo donation. Fertil Steril 2006; 86 Suppl 1: 38-50.
8. **Clavero A, Gonzalvo MC, Castilla JA Coordinadores.:** Reflexiones sobre el screening de donantes de gametes y embriones. Aula de formación en embriología clínica nº7, 1ª ed. Granada: Gráficas Fernando; 2007.
9. **British Andrology Society (BAS).:** Guidelines for the screening of semen donors for donors insemination. London: British Andrology Society. 1999.
10. **Canadian Fertility and Andrology Society (CFAS).:** Guidance for the Interpretation of Sections 2 to 5 of the Canadian Fertility and Andrology Society. Guidelines For Therapeutic Donor Insemination. Quebec: Canadian Fertility and Andrology Society. 2000.
11. **Barrat C, Englert Y, Cottlieb C, et al.:** Gamete donation guidelines. The Corsendonk consensus document for the European Union. Hum Reprod 1998; 13 Suppl 2: 7-12.
12. **Sociedad Española de Fertilidad.:** Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) con la colaboración de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), la Sociedad Española de Andrología y la Sociedad Española de Contracepción. Madrid: Adalia. 2007.
13. **Wang C, Tsai MY, Lee MH, et al.:** Maximum number of live births per donor in artificial insemination. Hum Reprod 2007; 22: 1363-72.
14. **Le Lannou D, Thepot F, Jouannet P.:** Multicentre approaches to donor insemination in the French ECOS Federation: Nationwide evaluation donor matching, screening for genetic diseases and consanguinity. Hum Reprod 1998; 13 Suppl 2: 35-54.
15. **Miralles A.:** Estándares de tejidos: Semen. Madrid: Asociación Española de Bancos de Tejidos (AEBT); 2002 www.aebt.org
16. **Broder S, Sims C, Rothman C, et al.:** Frequency of postinsemination infections as reported by donor semen recipients. Fertil Steril 2007; 8: 711-3.
17. **European Union 2004a Directive 2004/23/EC** of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage, and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union, L 102/48.
18. **Payne MA, Lamb EJ.:** Use of frozen semen to avoid human immunodeficiency virus type 1 transmission by donor insemination: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 2004; 81 Suppl 1: 80-92.
19. **Food and Drug Administration (FDA).:** Donor Screening Assays for Infectious Agents and HIV Diagnostic Assays. Department of Health and Human Services [Internet]. Washington: Food and Drug Administration; 2006 [Accessed on 13 February 2007]. Available at: <http://www.fda.gov/cber/products/testkits.htm>
20. **Egglestone SI, Turner AJL.:** (for the PHLS Syphilis Serology Working Group). Serological diagnosis of syphilis. Commun Dis Public Health 2000;3:156-62.
21. **De Barbeyrac B, Papaxanthos-Roche A, Mathieu C, et al.:** Chlamydia trachomatis in subfertile couples undergoing an in vitro fertilization program : A prospective study. Europ J Obst Gynec Reprod Biol 2006; 129: 46-53.
22. **Schachter J, Chow JM, Howard H, et al.:** Detection of Chlamydia trachomatis by nucleic acid amplification testing: our evaluation suggests that CDC-recommended approaches for confirmatory testing are ill-advised. J Clin Microbiol 2006; 44: 2512-2517.
23. **Watson EJ, Templeton A, Russell I, et al.:** The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. J Med Microbiol 2002; 51: 1021-1031.
24. **WHO Laboratory Manual of Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction.** Cambridge: Cambridge University Press: Cambridge, 1999.
25. **Kvist, U. and Björndahl, L.:** ESHRE Monographs. Manual on Basic Semen Analysis. Oxford: Oxford University Press, 2002.
26. **Allamaneni SS, Bandaranayake I, Agarwal A.:** Use or semen quality scores to predict pregnancy rates in couples undergoing intrauterine insemination with donor sperm. Fertile Sterile 2004; 82: 606-611.
27. **Yogev L, Kleiman S, Shabtai E, et al.:** Seasonal variations in pre- and post-thaw donor sperm quality. Hum Reprod 2004; 19: 880-5.

28. **Scott SM, Mortimer D, Tylor JP, et al.:** Therapeutic donor insemination with frozen semen. *Can Med Assoc J* 1990; 143: 273-278.
29. **Barrat CL, Clements S, Kessopoulou E.:** Semen characteristics and fertility tests required for storage of spermatozoa. *Human Reprod* 1998; 13 Suppl 2: 1-7.
30. **Centola GM, Raubertas RF, Mattox JH.:** Cryopreservation of human semen. Comparison of cryoprotectants, sources of variability, and prediction of post-thaw survival. *J Androl* 1992; 13: 283-288.
31. **Keel BA, Webster BW.:** Semen cryopreservation methodology and results. In: Barrat CLR, Cooke ID eds. *Donor insemination*. Cambridge, Cambridge University Press. 1993; 96-71.
32. **Castilla JA, Sánchez-León M, Garrido A, et al.:** Procedure control and acceptance sampling for donor sperm banks a theoretical study. *Cell Tissue Bank*. 2007; 8: 257-65.
33. **The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology;** Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. American Society for Reproductive Medicine for Assisted Reproductive Technology position statement on West Nile virus. *Fertil Steril* 2006; 86: 129-30.
34. **New Practice Committee report.:** The clinical utility of sperm DNA integrity testing. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 4: 35-7
35. **Zini A, Libman J.:** Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction. *CMAJ* 2006; 175 Suppl 5: 495-500.
36. **Bezold G, Blitch JA, Kiviat NB, et al.:** Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. *Fertil Steril* 2007; 87: 1087-1097.
37. **Liesnard CA, Revelard P, Englert Y.:** Is matching between women and donors feasible to avoid cytomegalovirus infection in artificial insemination with donor semen? *Hum Reprod* 1998; 13 Suppl 2: 25-34.
38. **Tizzano EF, Cuscó I, Barceló MJ, et al.:** Should gamete donors be tested for spinal muscular atrophy?. *Fertil Steril* 2002; 77 Suppl 2: 409-11.
39. **Wittenberger M, Hageman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, et al.:** The FMR-1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007; 87:456-465.
40. **Eccles y Mason.:** Intercollegiate Guidelines Network SIGN. 2001.