

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y  
GINECOLOGÍA

OVODONACIÓN : SITUACIÓN ACTUAL EN LA MEDICINA  
PÚBLICA

ÓSCAR CABALLERO LUNA

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 11 de Gener de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Lorenzo Abad Martínez
- D. Francisco Quereda Seguí
- D. José Remohí Giménez
- D. José Carlos Alberto Betencourt
- D. Guillermo Sáez Tormo

Va ser dirigida per:

D. Fernando Bonilla Musoles

D. Miguel Dolz Arroyo

©Copyright: Servei de Publicacions  
Óscar Caballero Luna

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7080-3

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

# Universitat de València

Facultad de medicina i odontología

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología



OVODONACIÓN:  
SITUACIÓN ACTUAL EN LA MEDICINA PÚBLICA

## TESIS DOCTORAL

Presentada por

**D. Oscar Caballero Luna**

Para optar al título de Doctor en Ciencias Químicas

**Dirigida por:**

**Prof. F. Bonilla - Musoles**

**Prof. M. Dolz Arroyo**

**Valencia 2007**

**Prof. Dr. D. Fernando Maria Bonilla – Musoles**

*Catedrático de Obstetricia y Ginecología y jefe de Departamento del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario. Valencia*

**CERTIFICO QUE:**

El trabajo de tesis doctoral titulado “ Ovodonación : Situación actual en la Medicina Pública”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección compartida con el Prof. Dr.D. Miguel Dolz Arroyo, por D. Oscar caballero luna, reúne las condiciones necesarias para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para optar al grado de doctor

**Valencia 22 de Marzo del 2007**

**FDO. Prof. F. Bonilla - Musoles**

**Prof. Dr. D. Miguel Dolz Arroyo**

*Profesor asociado de Obstetricia y Ginecología y Médico Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario. Valencia*

**CERTIFICO QUE:**

El trabajo de tesis doctoral titulado “ Ovodonación : Situación actual en la Medicina Pública”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección compartida con el Prof. Dr. D. Fernando M<sup>a</sup>. Bonilla-Musoles, por D. Oscar caballero luna, reúne las condiciones necesarias para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para optar al grado de doctor

**Valencia 22 de Marzo del 2007**

**FDO. Prof. Miguel Dolz Arroyo**

**A mi mujer y a mi hijo , quienes al comienzo de esta aventura  
ni conocía y ahora formando una *pequeña gran familia* de la  
que cada día aprendo más.**

---

## Agradecimientos

- A mis padres por ser tan *pesados y estresantes* para ponerme las pilas en todo .
- Al Equipo de reproducción Asistida ( Ximo , Eva, Lola y Loles ) por aguantarme todo este tiempo pululando por la octava planta del Hospital .
- A mi codirector Miguel Dolz , por su apoyo incondicional y amistad, “por fin la acabé Miguel”.
- Y como no, a mi director de tesis, D. Fernando Bonilla, por tener una paciencia magnificante conmigo, por su insistencia en que “ lo abandonaba”, sin la cual no habría finalizado este trabajo, y más aún, por su cariño y amistad que desde el primer momento me ha prestado.

# INDICE

---

## INDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	9
1.1. INDICACIONES PARA LA RECEPCIÓN DE OVOCITOS .....	13
1.1.1. Mujeres sin función ovárica .....	13
1.1.2. Mujeres con función ovarica.....	15
1.2. VIAS DE DONACIÓN .....	25
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	30
3. MATERIAL Y MÉTODO .....	32
3.1. Selección de Donantes y Receptoras .....	34
3.2. Protocolos de tratamiento.....	38
3.2.1. Pauta en la Donante.....	39
3.2.2. Pauta en la Receptora.....	43
3.3. Clasificación Ovocitaria .....	49
3.4. Clasificación Embrionaria .....	57
3.5. Estudio Estadístico .....	64
4. RESULTADOS .....	66
4.1 Respecto a la Edad .....	71
4.2. Respecto a la Calidad Ovocitaria .....	72
4.3. Respecto al Número de embriones trasferidos .....	76
4.4. Respecto a la Calidad de embriones transferidos .....	77
4.5. Respecto a la Prueba de embarazo .....	82
4.6. Respecto a la Tasa de implantación .....	88
4.7. Respecto al Embarazo Clínico .....	90
4.8. Respecto al Grosor de la Línea endometrial .....	96
4.9. Respecto a la Edad gestacional, abortos, Complicaciones obstétricas y pesos al nacer.....	99

5. DISCUSIÓN .....	106
6. CONCLUSIONES.....	125
6.1. Respecto a la Edad .....	126
6.2. Respecto a la Calidad ovocitaria .....	126
6.3. Respecto al Número de embriones trasferidos .....	127
6.4. Respecto a la Calidad de embriones transferidos .....	127
6.5. respecto a la Prueba de embarazo .....	128
6.6. Respecto a la Tasa de implantación .....	129
6.7. Respecto al Embarazo Clínico .....	130
6.8 Respecto al Grosor de la Línea endometrial .....	131
6.9 Respecto a la Edad gestacional, tasa de abortos, Complicaciones y pesos al nacer .....	131
7. BIBLIOGRAFÍA .....	133

# 1. INTRODUCCIÓN

---

La ovodonación es una variante de las técnicas de fertilización in Vitro (FIV) en el que el gameto femenino procede de donación.

La primera gestación obtenida finalizó en aborto y data de 1983 (Trounson 1983). La primera en llegar a término al año siguiente fue lograda por el mismo grupo de investigadores (Lutjen 1984).

Tras establecerse protocolos adecuados de preparación endometrial se ha mostrado enormemente eficaz en series con más de 500 casos, con índices de gestación que alcanzan del 29,3% al 86,1% ( Yaron 1998, Rehohi 1996,1997, Paulson 1997,1990).

El hecho de lograr estos índices en mujeres menopáusicas disparó su empleo y se llegó a la idea de que la edad reproductiva sólo dependería del declive de la calidad oocitaria independientemente de la edad del útero (Ahuja 1996). Hoy sabemos que ambos son importantes.

Uno de los hallazgos más interesantes fue constatar que mujeres con 45 años o más eran capaces de concebir y que el útero en menopausia respondía a la terapia hormonal sustitutiva e implantaba y desarrollaba gestaciones a término igual que lo hace el de la mujer joven ( Marcus 1999, Zinaman 1996).

Las mujeres con fallo ovárico precoz fueron las primeras beneficiadas, ampliándose posteriormente a otras indicaciones (bajas respondedoras, abortadotas de repetición, etc.).

La situación se ha complicado en los últimos años ya que ha aparecido una nueva avalancha de pacientes, generalmente de edad avanzada, superior a los 37 años, que tras someterse a ciclos FIV y fracasar, optan por ella al conocer que de otra forma muchas jamás concebirán (Kogosowski 1992).

Igualmente ha ocasionado una nueva avalancha en nuestro país y otros (República Checa, Rusia, Polonia y Rumania) las restrictivas leyes de Reproducción Asistida (RA) recientemente surgidas (Alemania, Francia, Suiza, Inglaterra, Portugal, Italia e Irlanda), que la han convertido en un auténtico “turismo reproductivo” hacia aquellos países con leyes más permisivas

El mayor problema con el que se tropieza en hospitales públicos españoles es la donación, que por ley debe ser altruista (tanto la donación

como la recepción) al estar prohibida cualquier transacción económica con fluidos orgánicos. Esto incluye, a diferencia de en las clínicas privadas, la satisfacción económica a la donante por los gastos, medicación, inconvenientes, molestias, etc. surgidos, Situación que sí permiten la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Ley de Reproducción Asistida, si bien la primera sin capacidad legal, por ser meramente un órgano consultivo.

Así pues, es comprensible porqué se ha prodigado tan poco en la Sanidad pública española, pues resulta un verdadero problema mantener y por tiempo, receptoras preparadas pendientes de donación altruista muy difíciles de programar.

La presente tesis doctoral tiene por objeto mostrar la tecnología, selección de receptoras y donantes, dificultades y resultados en los últimos 15 años de funcionamiento del primer centro público creado en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Con posterioridad se crearon los de La Laguna (Tenerife) y el de Granada.

Gracias a la colaboración con una institución privada (Clínica Quirón de Valencia) estos resultados han podido ser comparados

1.1.

## **INDICACIONES PARA LA RECEPCIÓN DE OVOCITOS**

---

## INDICACIONES PARA LA RECEPCIÓN DE OVOCITOS

### 1.1.1. Mujeres sin función ovárica

- A) **Menopausia:** forman hoy uno de los grupos más amplios de receptoras. Diversas condiciones sociales – tales como la incorporación de la mujer al campo laboral, retraso de la edad al matrimonio, descendencia programada muy tardía, mejores condiciones de vida- han motivado que sean muchas las mujeres que lo soliciten perdida ya la capacidad reproductiva o ya en una edad , superior a los 37 años, ñeque esta disminuye abruptamente no responden a las terapéuticas o los oocitos son de muy baja calidad.
- B) **Fallo ovárico primario:** Integran este grupo mujeres con disgenesias gonadales por alteración numérica o estructural de los cromosomas (Cornet 1988). Son susceptibles de beneficiarse aquellas con fenotipo femenino y desarrollo interno de órganos sexuales femeninos, sobretodo con útero conservado o hipoplásico, tales como síndrome de Turner y el de Swyer o disgenesia gonadal pura.
- C) **Fallo ovárico precoz o prematuro:** debe aceptarse como tal cuando éste acontece antes de los 40 años (aunque desde este punto de vista estricto se considera cuando la menopausia se presente dos desviaciones por debajo de la media de la población), siendo casi el 50% hoy de las receptoras sufren este cuadro.

Se sabe que del 1 al 3% de la población femenina experimentará una menopausia precoz. Son mujeres con baches amenorreicos variables, o que entran en amenorrea, con cifras altas de gonadotropinas ( FSH y LH > 20 mUI/ml) (Paulson 1990).

Las principales causas del fallo ovárico precoz son:

1. **Idiopática:** En la mayoría de los casos no llega a establecerse una etiología.
2. **Genética:** Anomalías cromosómicas, mosaicismos, cromosoma en anillo, etc.
3. **Trastornos inmunológicos:** Síndrome de Di George, etc.
4. **Síndromes o trastornos autoinmunes**
5. **Trastornos enzimáticos:** Galactosemias, déficit de 17-hidroxilasa y defecto en la secreción de gonadotropinas.
6. **Factores infecciosos:** Parotiditis, rubéola, etc
7. **Factores ambientales:** Tabaquismo, exceso de ejercicio.
8. **Factores iatrogénicos:** Cirugía ovárica, quimioterapia o radioterapia.

### **1.1.2. Mujeres con función ovárica**

**A) Portadoras de enfermedades genéticas o aberraciones cromosómicas:** integran este grupo parejas portadoras de, tanto uno o por ambos lados, enfermedades genéticas con riesgo de transmisión hereditaria de consecuencias fatales o funestas. Son alteraciones autosómicas dominantes o recesivas presentes en ambos congéneres y las ligadas al sexo. Deben recibir un adecuado consejo genético para conocer el tipo de alteración hereditaria y su incidencia.

Este grupo se beneficia con las nuevas técnicas de diagnóstico pre implantatorio, con transferencias sólo de aquellos embriones que presentan cariotipo normal.

Sin embargo, la escasa disponibilidad de laboratorios dotados con esta técnica, su complejidad y su costo, hacen que se recurra a ovodonación en nuestro país, ya que la sanidad pública española no dispone de centros al respecto.

### **B) Fallos repetidos de FIV-TE:**

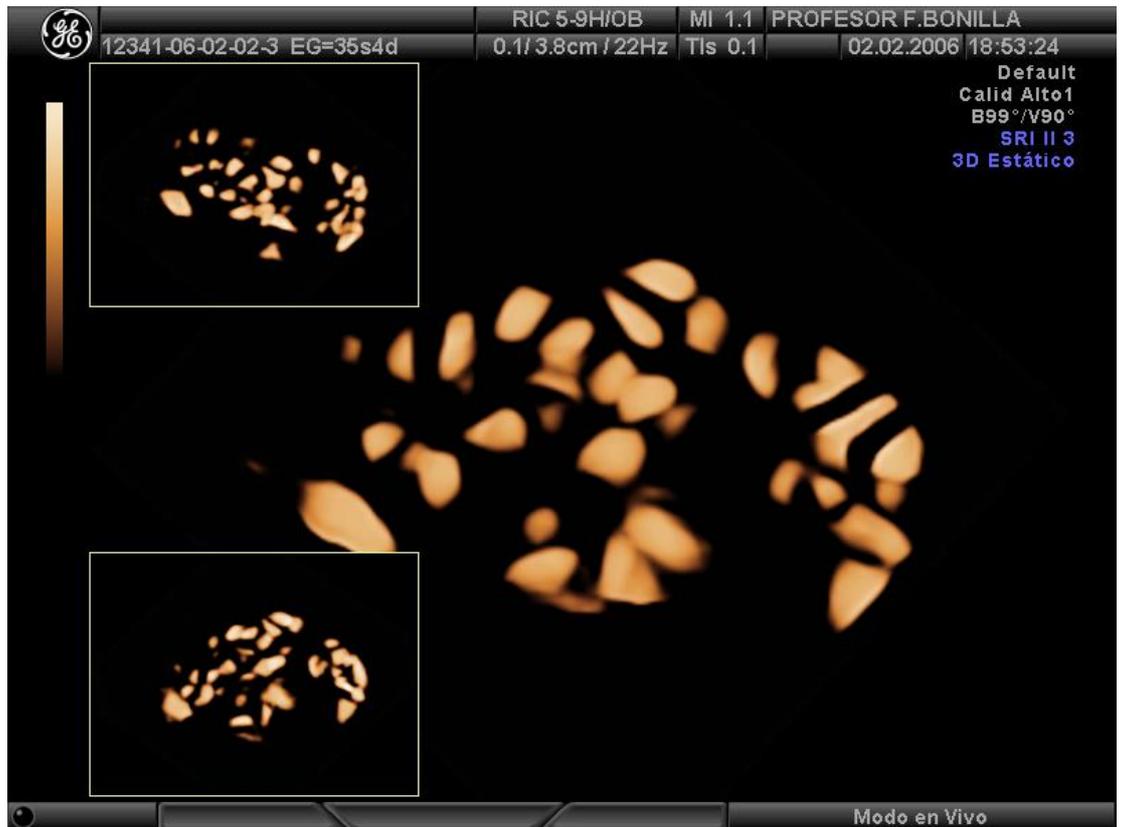
#### **B1.) Baja o nula respuesta a la estimulación ovárica :**

Son muchas las mujeres a las que se les cancela el ciclo de inducción a FIV-TE repetidamente por baja respuesta (las llamadas “ low responder” o bajas respondedoras), y que transferidas a programas de inseminación ante esta respuesta resultan en permanentes fracasos.

Se las define cuando la respuesta ovárica no supera los 3 a 4 folículos y los niveles de estradiol séricos no superan los 400-600 pg/ml.

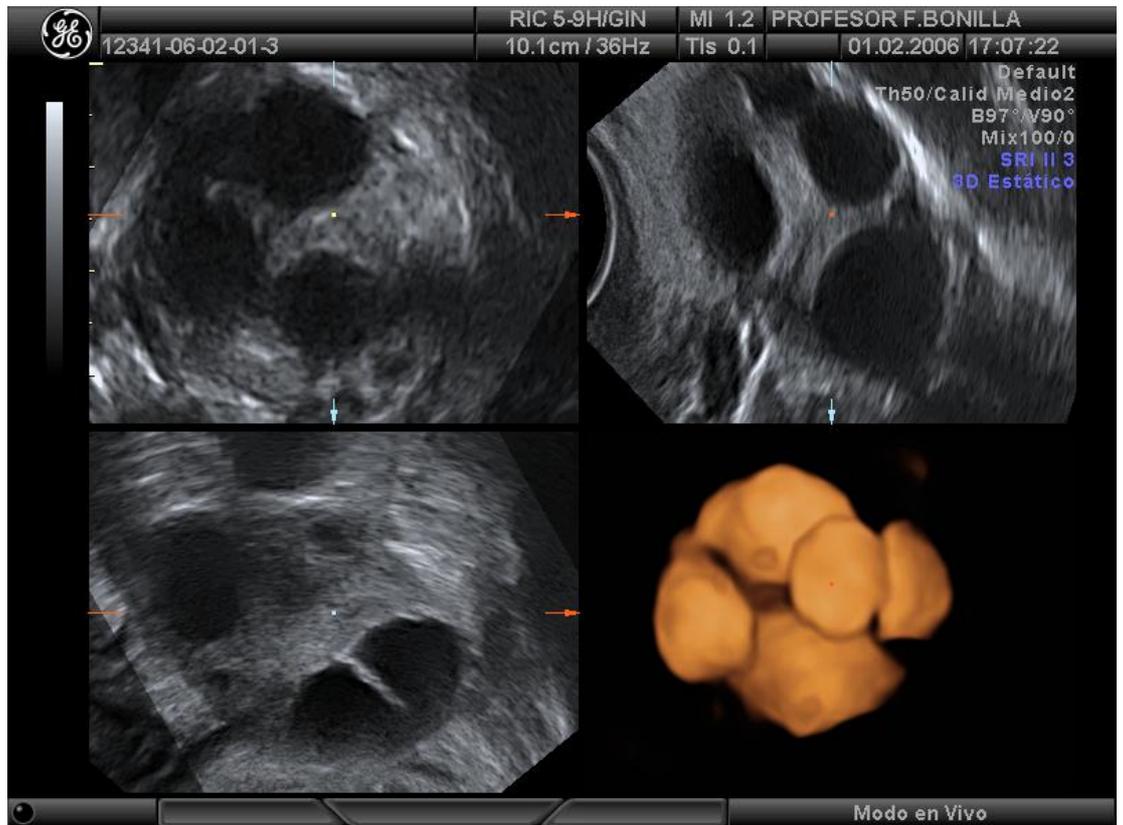
No responden ni ante diversos regímenes de estimulación muchos de ellos con altísimas dosis de gonadotropinas o incluso adicionados con dosis de LH.

En general, son pacientes que en el estudio endocrino previo al tratamiento presentan cifras de FSH, LH y  $17\beta$ -Estradiol en el límite superior normal alto de gonadotropinas y que con ecografía vaginal muestran escasa reserva folicular con folículos primarios ligeramente más grandes de lo normal, muestra de la sobrecarga persistente de FSH que reciben. (Fig. 4 - 6)



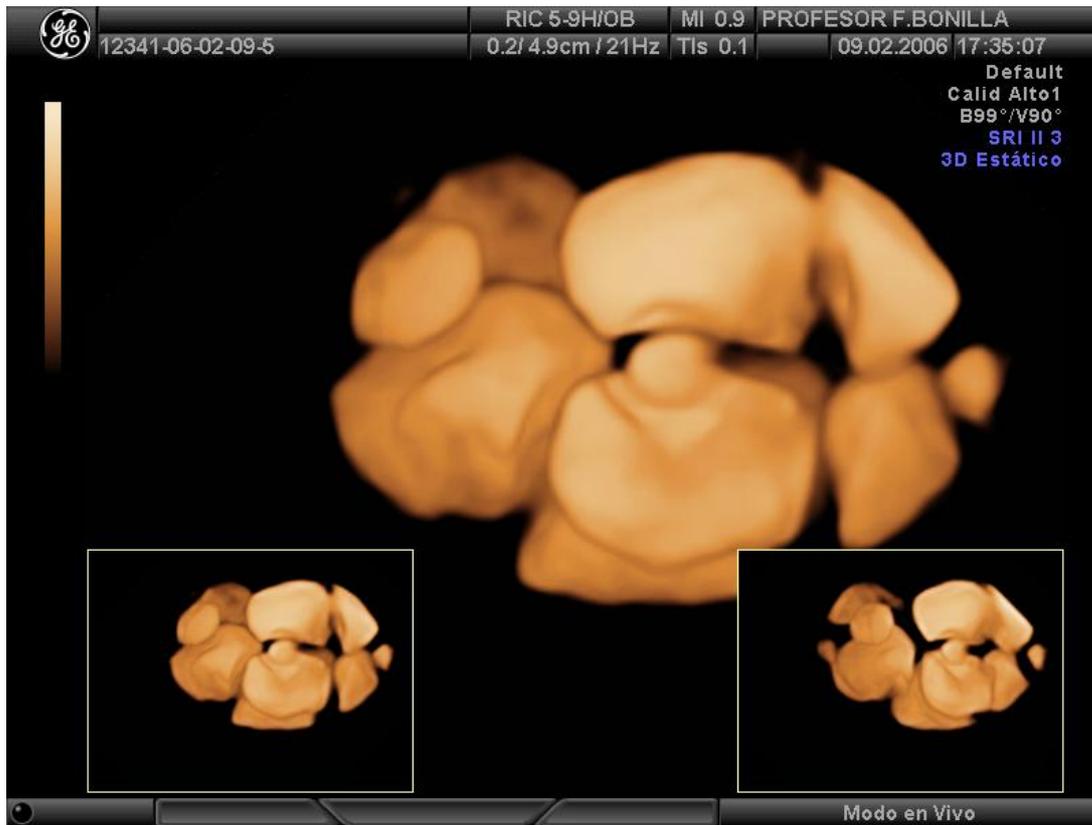
**Figura 1**

Ecografía 4D, modo inverso, de un ovario con muy buena reserva folicular. Esta tecnología es excelente para determinar la reserva folicular existente



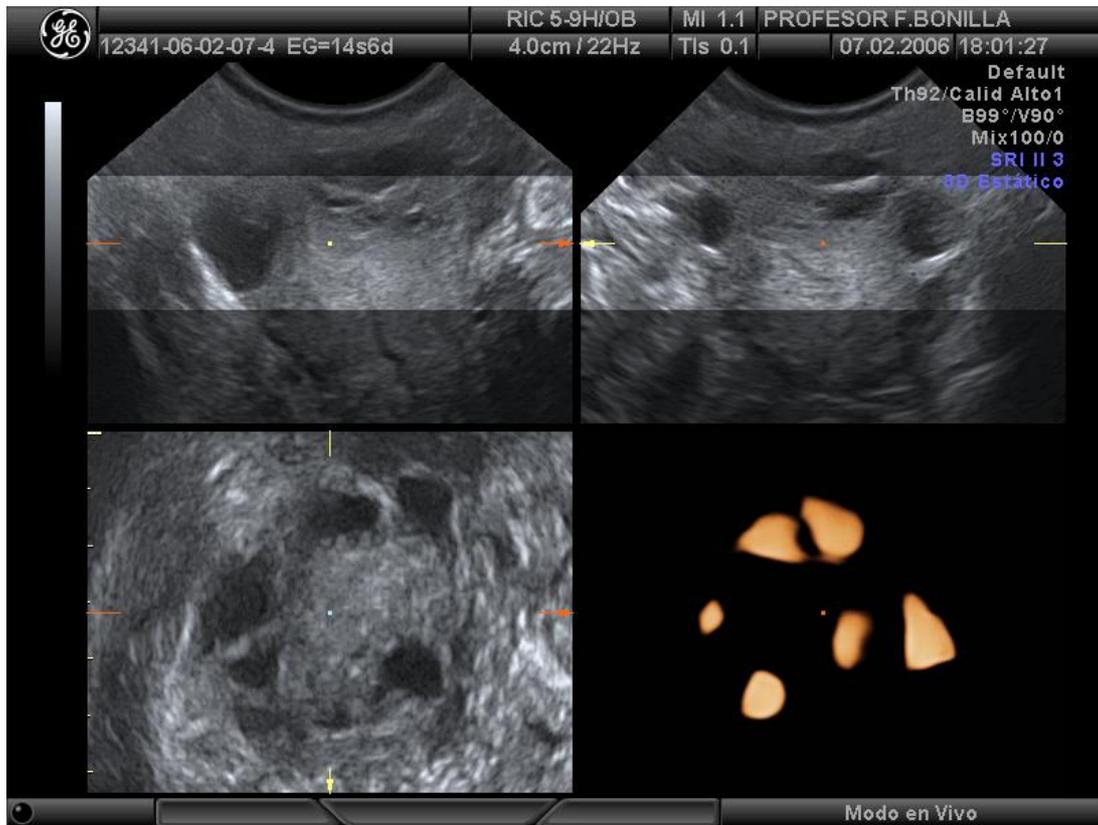
**Figura 2**

Ovario con buena respuesta observada con ecografía 4D y modo inverso.  
Se observan varios folículos de buen tamaño y sincrónicos



**Figura 3**

Ovario examinado en 4D, modo inverso, con muy buena respuesta a la inducción folicular



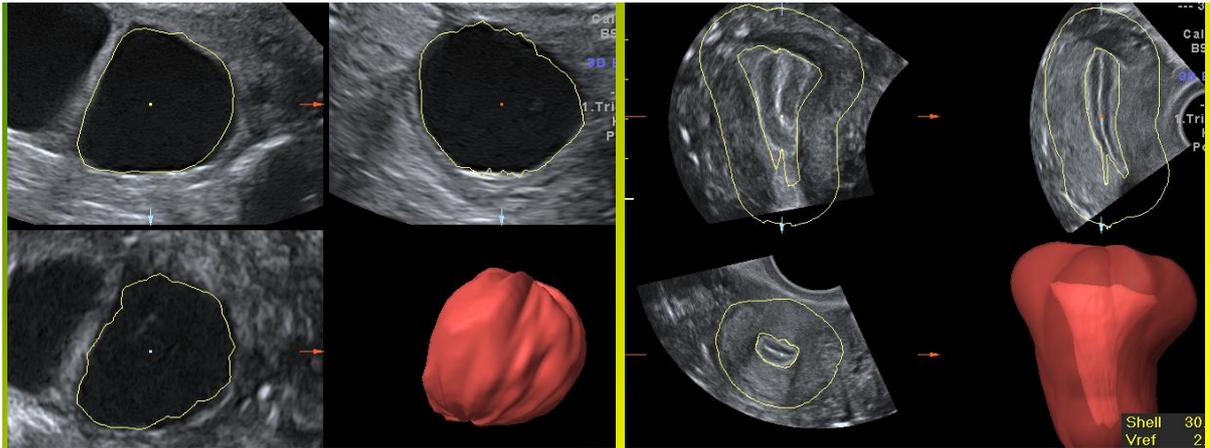
**Figura 4**

Ovario con escasa respuesta estudiado con ecografía 4D y modo inverso. Se observa un gran parénquima ovárico, escaso folículos en la periferia y estos son ligeramente mayores que los folículos en fase de reclutamiento dado que están sometidos a dosis algo mayores de FSH.



**Figura 5**

Como en el caso anterior, mostramos un ovario con muy baja reserva. Lamentablemente, cuando no se dispone de esta tecnología, muchos de estos casos son sometidos a procedimientos de FIV-TE, pues los pocos folículos existentes parecen normales con 2D vaginal.



**Figura 6**

Sistema VOCAL 4D para control del volumen folicular y endometrial. Este es el que actualmente empleamos y permite la medición volumétrica mucho mas exacta que el empleo de la 2D vaginal para cualquier volumen. Su aplicación en el grosor folicular y especialmente en el volumen endometrial resulta una enorme ventaja (Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Klein O, et al. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. Human.Reprod 1999;14(Suppl)11:2851-4.

## **B2.) Fallo repetido en la captación de ovocitos:**

Es una eventualidad muy poco frecuente, pues sólo puede deberse a una mala técnica ecográfica o por falta de administración de HCG o de LH recombinante.

En esta última eventualidad los cúmulos oophorus no se despegan del resto de la granulosa. Aunque se intenta la recuperación subiéndolo la presión de aspirado a 300 o 400 mm de Hg, los recuperados están rotos o son inmaduros.

Otra posibilidad es que los ovarios sean inaccesibles a la punción ecográfica o, mas raramente, a la laparoscópica (pacientes con cirugías por cáncer o por infecciones, pelvis congeladas, ovarios transplantados, etc.)

## **B3.) Fallos repetidos de fecundación:**

Son casos de FIV-TE o Incluso tras ICSI, que muestran con evidencia la mala calidad ovocitaria, que muchas veces es ya apreciable al observarlos al microscopio.

## **B4) Fallos repetidos de implantación:**

Son pacientes con fallos repetitivos de implantación en ciclos sucesivos de FIV o tras transferencia de embriones congelados. Cuando ocurre con embriones de muy buena calidad debe hacer pensar en un defecto endometrial.

### **C) Abortos de repetición:**

Recientemente(Ahuja 1996) han aparecido series de ovodonación con muy buenos resultados ( 75% de gestación y 85% de embarazos a término) en mujeres con tres o más abortos tras FIV.

Estos casos han querido ser justificados basados en la mala calidad de los ovocitos debido a alteraciones cromosómicas y que éstas, serian más frecuentes como ya ha sido demostrado, en procedentes de mujeres de edad avanzada ( se evitaría así al factor ovocitario); al posible efecto de déficit de progesterona ( insuficiencia de cuerpo lúteo) por el soporte de esta hormona que recibe la receptora.

### **D) Edad:**

Las posibilidades de éxito de todas las técnicas de reproducción asistida (TRA) son inversamente proporcionales a la edad de la mujer, disminuyendo la calidad ovocitaria y aumentando las alteraciones cromosómicas y número de abortos.

En algunas grandes estadísticas, jamás hubo una gestación procedente de FIV por encima de los 45 años con ovocitos propios (Tempelton 1996) y muy escasas por encima de los 40.

A estas pacientes debería informárseles sobre la posibilidad de la ovodonación directa o de recurrir a ella tras el fracaso FIV.

1.2.

## VÍAS DE DONACIÓN

---

## Voluntarias:

Son pacientes sanas, sin problemas de infertilidad que a través de medios de comunicación, sociedades u otras pacientes sometidas a FIV llegan a conocer estos programas y donan ovocitos de forma altruista y anónima.

Su deseo es ayudar a las parejas estériles que de otro modo no podrían concebir.

En nuestro país son la excepción no así en otros países como Inglaterra donde eran la base de estos programas (Marcus 1999).

Una forma indirecta de lograr este tipo de donantes es la oferta económica consiguiente al esfuerzo, incomodidades, etc. que el procedimiento conlleva. De esta forma y abonando la medicación bien sea por la propia receptora, bien por la Seguridad Social, se logran en Instituciones Privadas, donante que son remuneradas con cifras próximas a los mil euros.

## Donación cruzada:

Una receptora lleva un familiar o una conocida para donar ovocitos a otra receptora, manteniéndose así el anonimato por ambas partes. En nuestro centro hubo un caso al inicio del programa, perteneciente a este grupo que aportó una familiar como donante. Sin embargo, hoy no está aceptado por la ley, pues supone que no sería anónima al 100%, tampoco altruista y existiría el riesgo, con probables consecuencias muy graves, de conocimiento a posteriori..

## **Donaciones del propio programa de Reproducción Asistida**

Las donantes procedentes de programas de RA: forman el grupo mayoritarios de ovodonaciones y el único en el Hospital Clínico de Valencia.

Son pacientes altamente respondedoras del grupo FIV – ICSI en las que se obtuvieron en la aspiración folicular más de 15 ovocitos de buena calidad y quieren donar de forma voluntaria, anónima y altruista- parte de los ovocitos captados.

De acceder, forman un grupo ideal pues ya están o van a ser sometidas a medicación inductora y aspiración folicular, son jóvenes, altas respondedoras, de muy buena calidad oocitaria, a demás conocida, pues muchas de ellas donan el mismo día de la aspiración folicular, y en general, muestran una gran comprensión y solidaridad hacia el grupo de pacientes de ovodón, por tratarse también de mujeres estériles.

## **Variantes de ovodonación.**

Existen variantes de ovodonación prohibidas en nuestro ordenamiento jurídico por ir en contra de la dignidad humana y favorecer la explotación comercial, pero aceptadas en otros países. Nos referimos a:

- I. Donantes conocidas: generalmente familiares muy próximos o amigas de la receptora que se prestan generosamente a la ovodonación selectiva.

Aunque no es infrecuente la situación, en nuestro país no es posible llevarse a cabo, pues el anonimato es obligatorio. Puede crear, igualmente, graves problemas éticos y quizás legales al conocerse donante y receptora y la procedencia genética del recién nacido.

- II. La ovodonación retribuida: legal en USA, justificada por el derecho a compensar el tiempo, esfuerzo y riesgos a los que se someten (Robertson 1989); donde la donante recibe medicación gratuita y una retribución entre 1000 y 2000 U\$ dólares a cambio de donar todos los ovocitos que puedan ser extraídos.

En estos casos se tiende siempre a la hiperestimulación para la obtención de un gran número de ovocitos y donación a la mayor cantidad de receptoras posible

- III. LA ovodonación compartida: mediante la realización de FIV a pacientes que no disponen de medios económicos, que donarán parte de los ovocitos obtenidos y en los que la receptora asume todo o parte del gasto del proceso.
  
- IV. La donación por pacientes sometidas a otros tipos de cirugía (histerectomías, etc., aunque mayormente ligaduras tubáricas). Esta donación ofrece la ventaja de proceder de mujeres que han demostrado su fertilidad, pero que se someten a inducción de la ovulación y captación folicular a cambio de no abonar la cirugía a las que se someten o bien no respetar las listas de espera en grandes hospitales.

Esta práctica esta prohibida por ir contra la donación altruista y estar inducida por las ventajas que recibirá económicas o asistenciales.

Es evidente que, en un futuro, parte de esta problemática podrá ser solucionada gracias a nuevas fuentes de ovodonación como la maduración in vitro de folículos, empleo de ovarios de cadáveres y el cultivo de tejido ovárico procedente de fetos.

**2.**

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

---

De todos los datos aportados por la literatura hemos visto que en ninguno de ellos relaciona datos del sector público con el sector privado. Es por ello que creemos importante comparar los resultados obtenidos por los dos sectores; ya que las pacientes donantes del centro privado no tienen las mismas características que en los centros públicos.

Así pues los propósitos de este trabajo son:

1. Comparar los resultados para los centros públicos y privados en cuanto a calidad ovocitaria , calidad embrionaria, embarazos clínicos, grosor endometrial, tasa de abortos.
2. Intentaremos dilucidar las diferencias o tendencias entre los diferentes sectores
3. Finalmente intentaremos aclarar las implicaciones presentes o futuras

## **3. MATERIAL Y METODO**

---

Se han estudiado 169 pacientes de un centro público y 53 de un centro privado con un número total de ciclos de 407 provenientes :

- 332 del Hospital Clínico Universitario de Valencia
- 75 de un Centro Privado, que ha donado sus resultados de forma confidencial, sin conocimiento de datos personales de las pacientes.

**3.1.**

**SELECCIÓN DE**

**DONANTES Y RECEPTORAS**

---

A pesar de que la demanda de donantes supera con mucho la demanda de las receptoras, es fundamental, para el buen fin de la técnica, conocer los criterios que deben satisfacer tanto unas como las otras.

Tanto por la menor dotación ovocitaria a estas edades como por el mayor riesgo cromosómico, está internacionalmente aceptado que las donantes deben ser:

- Mujeres sanas,
- Tener menos de 35 años y
- Ser mayores de 18 años. La discusión sobre una posible disminución de la reserva folicular en mujeres jóvenes donantes está hoy superada, ya que de forma fisiológica a lo largo de su vida no tendría más de 400 a 440 ovulaciones y en cada ciclo de foliculogénesis se instaura el crecimiento de unos 400 a 500 folículos primordiales y primarios. Las pautas de hiperestimulación no han demostrado disminuir esta reserva. (Caligara 2001).
- No existen límite legal de edad establecido para las receptoras, si bien se recomienda, a partir de los 40 años, individualizar cada caso en función de la experiencia previa y del pronóstico (Actas Reunión 2002). Así pues, tanto donante cuanto receptora deben ser seleccionadas cuidadosamente, informadas y exploradas meticulosamente antes de entrar en el programa, siendo primordial:

A pesar de no existir un límite de edad para las receptoras, existe consenso general limitar la ovodonación en los 50 años. Este consenso procede de las consecuencias que tendrá para los recién nacidos una edad tan avanzada de la madre y sin duda del padre.

**SON DE OBLIGADO CUMPLIMIENTO EN TODA DONANTE Y RECEPTORA LOS SIGUIENTES REQUISITOS:**

- **Garantizar una información completa** de forma que la decisión de donación altruista esté basada en un conocimiento exacto de todo el proceso, incluyendo las implicaciones morales, éticas y legales que ello conlleva.

Así, deberán conocer que no tendrán derecho legal alguno, en un futuro, sobre el nuevo ser y firmarán un consentimiento informado del proceso.

La firma del consentimiento informado, basado en el redactado por la Sociedad Española de Fertilidad será de obligado cumplimiento. Ningún procedimiento deberá ser iniciado sin este prerequisite. Dicho documento que ya de por sí es una garantía legal, describe claramente la técnica y riesgos que siempre deben conocerse de antemano

- **Detallada historia familiar y personal** de enfermedades consuntivas y defectos genéticos.
- **Examen físico general**
- **Examen ginecológico completo**, incluyendo ecografía, que muestre el tamaño uterino y grosor endometrial y elimine quistes ováricos y otras patologías en la receptora.
- **Analítica general y específica tanto de la donante como de la receptora.** Debe estudiarse en las donantes HIV I y II, HBsAg, Hepatitis C, RPR, Cariotipo, antecedentes, mediante análisis, de fibrosis quística, Anemia de las células falciformes y talasemia.
- A las receptoras se les debe realizar una citología, grupo y Rh, Hb, HIV I y II , HBsAg, Hepatitis C, RPR, inmunidad rubéola y en las mayores de 40 años una glucemia.

**3.2.**

**PROTOCOLOS**

**DE TRATAMIENTO**

---

### **3.2.1. Pauta en la donante:**

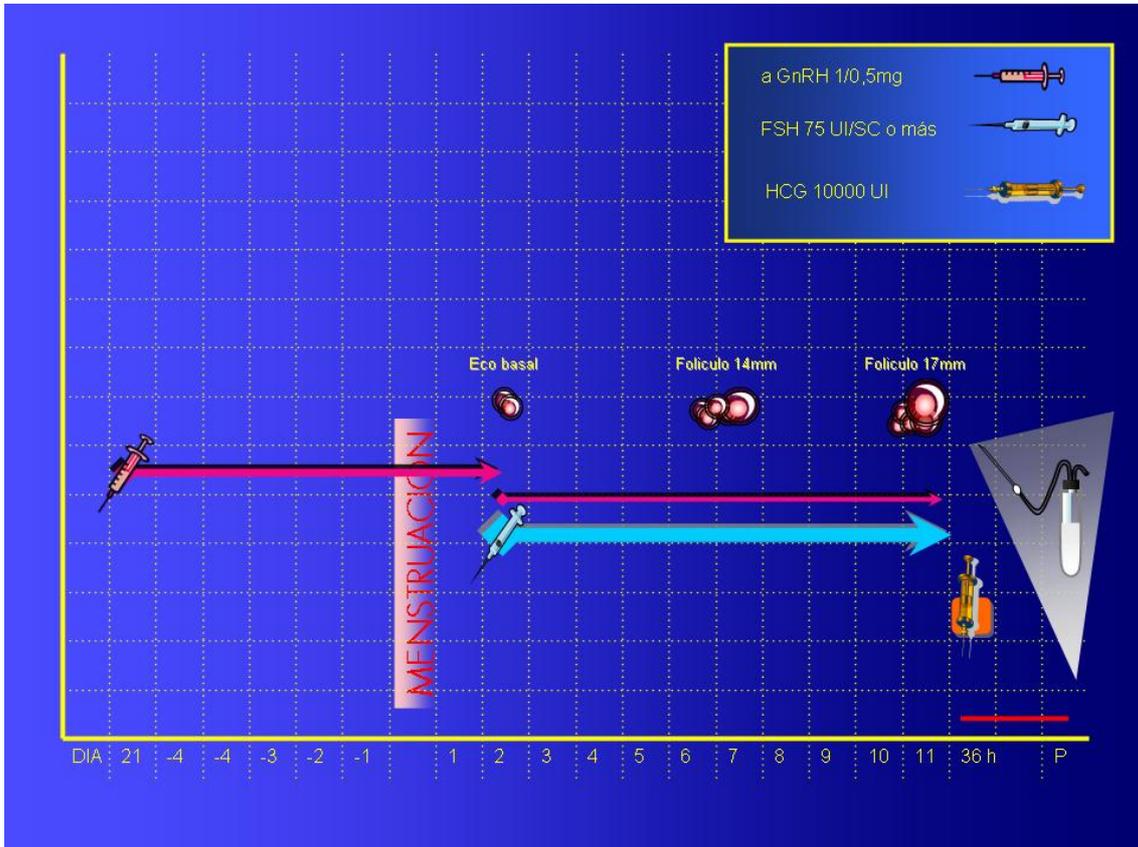
Inducción de la ovulación utilizando un protocolo largo, independientemente del tipo de paciente que se trate, iniciando el día 21 de la fase lútea del ciclo previo con agonista de la GnRH. subcutáneo (leuprolide 1mg/día, Procrín; Abott S.A. Madrid, pueden administrarse igualmente de forma i.m en una sola dosis de 3,75 mg.) o más comúnmente con la aplicación nasal diaria (buserelina 300 a 600 µg/día, Suprefact o nafarelina 400 a 800 mcg/día, Synarel) que se reduce a la mitad una vez iniciado el despeño menstrual.

Se continua con el agonista (que no será retirado hasta el último día de la r-FSH) (Raga 1999) y se inicia la administración de FSH recombinante (r-FSH) a dosis de 75 a 200 UI/día subcutáneas (Puregon; Organon o Gonal F, Serono, Madrid).

Tras un control basal hormonal y ecográfico, el primer día de la menstruación, se realiza el siguiente control, también hormonal y ecográfico el día 6 de la medicación, a partir del cual se individualiza la dosis de acuerdo a la respuesta así como la necesidad de controles. No es preciso controles anteriores pues es difícil se haya alcanzado respuesta adecuada (Esquema. 1).

Administramos hCG (Profasi 10000 UI, Serono o Farma-Lepori, Madrid) o HCG recombinante (Ovitrelle Serono, Madrid) cuando se logra un folículo de 18mm o tres de 17mm, teniendo en cuenta que con el antagonista los valores de estradiol que se alcanzan son más bajos.

La captación folicular se practica a las 36 – 38 horas. Tras la punción folicular cesa toda medicación.

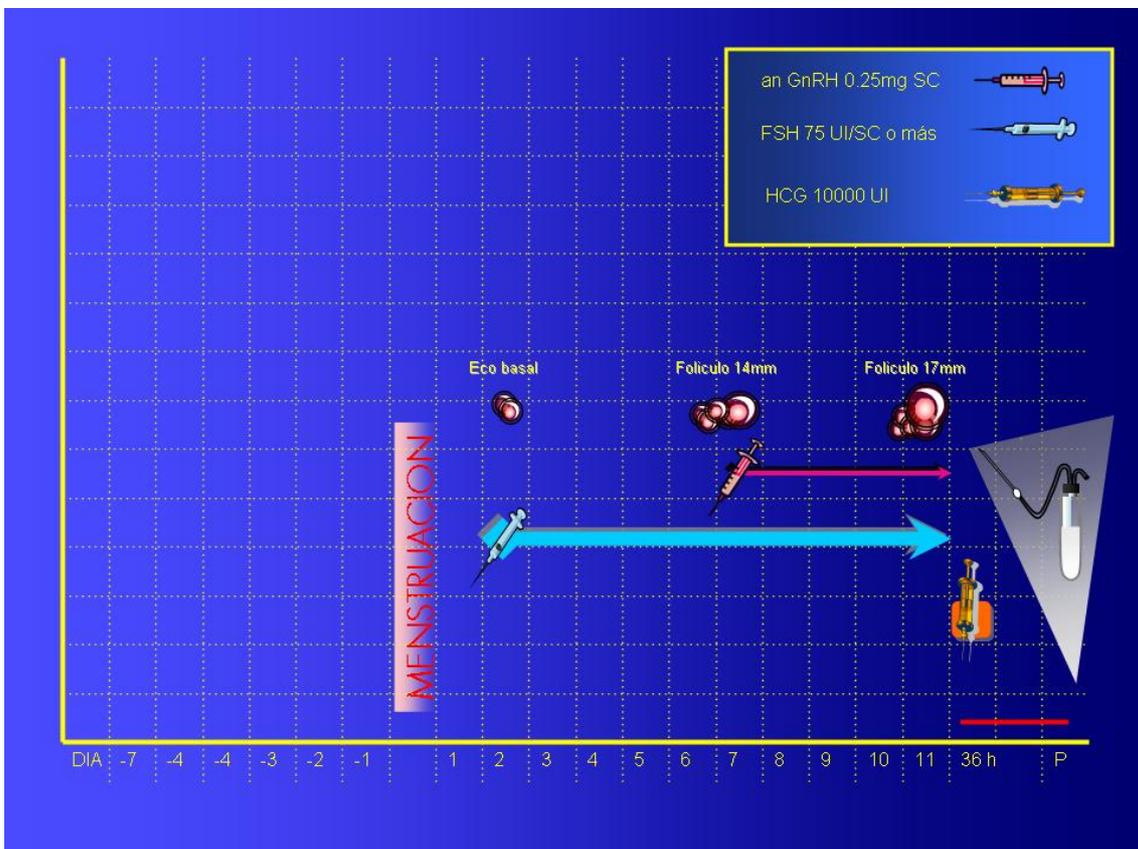


**Esquema 1**

Protocolo de estimulación de donantes con agonistas de la GnRH en nuestro Hospital

En los últimos dos años hemos utilizado en numerosos ciclos el antagonista de GnRH (Cetrorelix: cetrotide, Serono, Madrid; Ganirrelix, Orgalutran, Organon, Madrid) con dosis diarias de 0,25 µg. durante 3 a 5 días, tras seis de estimulación con r-FSH, cuando ya son evidentes folículos de 15 mm., Igualmente lo empleamos iniciando el primer día de ciclo y comprobando los valores hormonales de progesterona en quinto día de medicación, pues se obtienen idénticos resultados o mejores y el control es más sencillo.

La recomendación de la congelación de los embriones y su transferencia meses después (para evitar la transmisión de HIV, mantener el anonimato y lograr una mejor sincronía endometrial) es difícil llevarlo a cabo por las escasas donaciones existentes (Remohi 1997). Se sabe que el éxito con oocitos recién extraídos es mucho mayor que en congelados (Esquema 2).



**Esquema 2**

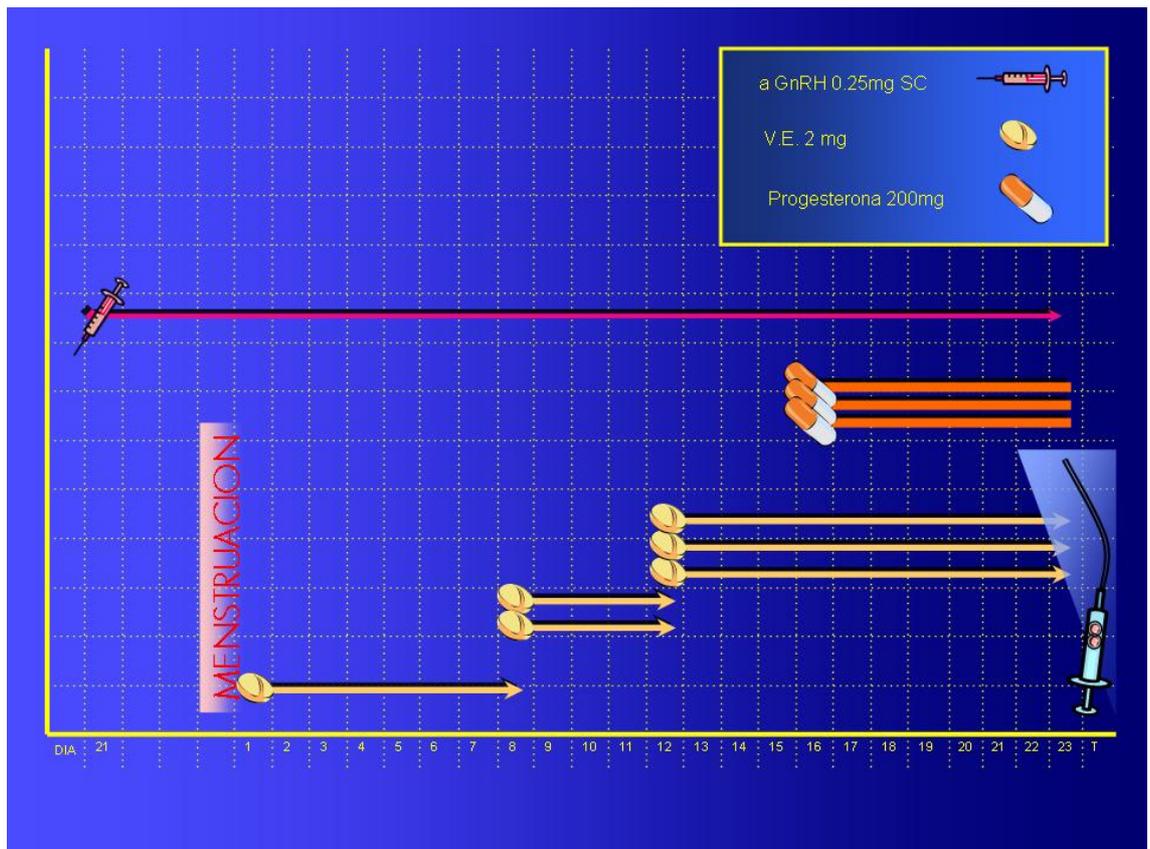
Protocolo de estimulación de donantes con antagonistas de la GnRH en nuestro Hospital

### **3.2.2. Pauta en la receptora**

La transferencia se lleva a cabo en un ciclo de reemplazo hormonal en el que se emplea una combinación de estrógenos (valerianato de estradiol bien vía oral o transdérmico) y progesterona (Progesterona micronizada, Progeffik, Effik, Madrid, Utrogestan, Madrid, 600 mg. día) (Esquema 3).

Si la receptora aún tiene ciclos menstruales debe iniciarse la preparación con el agonista, el día 21, y cuando llega la menstruación continuar con éste, e iniciar dosis sucesivas y crecientes

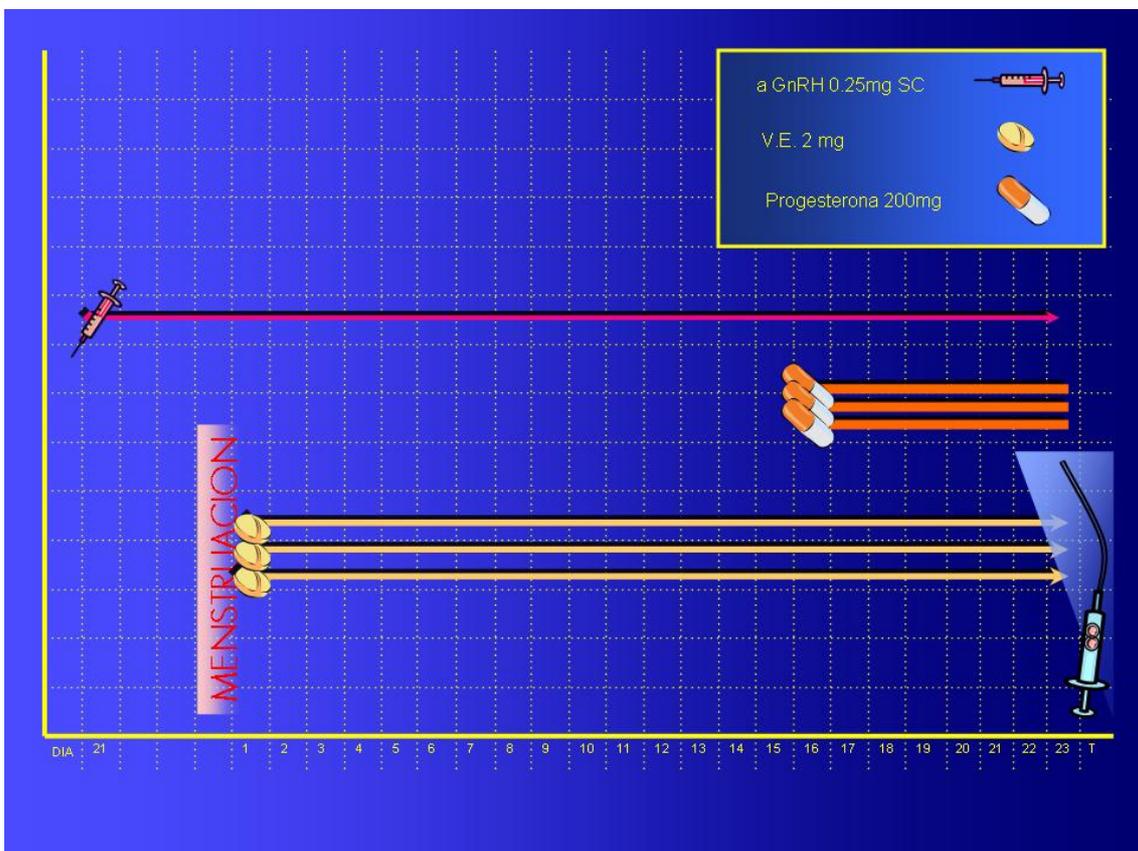
- 2 mgr. de valerianato al día por seis días
- seguido de 4 mgr. por cuatro días
- subir hasta 6mgr. por otros cuatro días.
- Al finalizar esta última tanda debe medirse con ecografía vaginal el grosor endometrial, que debe superar los 8 mm. siendo ideal superior a 10 mm, y determinar la concentración de  $17\beta$ -estradiol, que debe superar los 250 pg/ml. (Fig.8).
- Se seguirá aumentando a razón de 2mg. día y tandas de 4 días hasta alcanzar las mediciones antes mencionadas.
- Por comodidad el valerianato en grageas puede ser complementado o suplido con el transdérmico a las mismas dosis.
- Si la paciente ya es amenorreica el protocolo es idéntico pero no se precisa del agonista y puede iniciarse cuando se desee, si bien es recomendable preparar el endometrio con dos a tres ciclos previos medicando con cualquier anovulador.



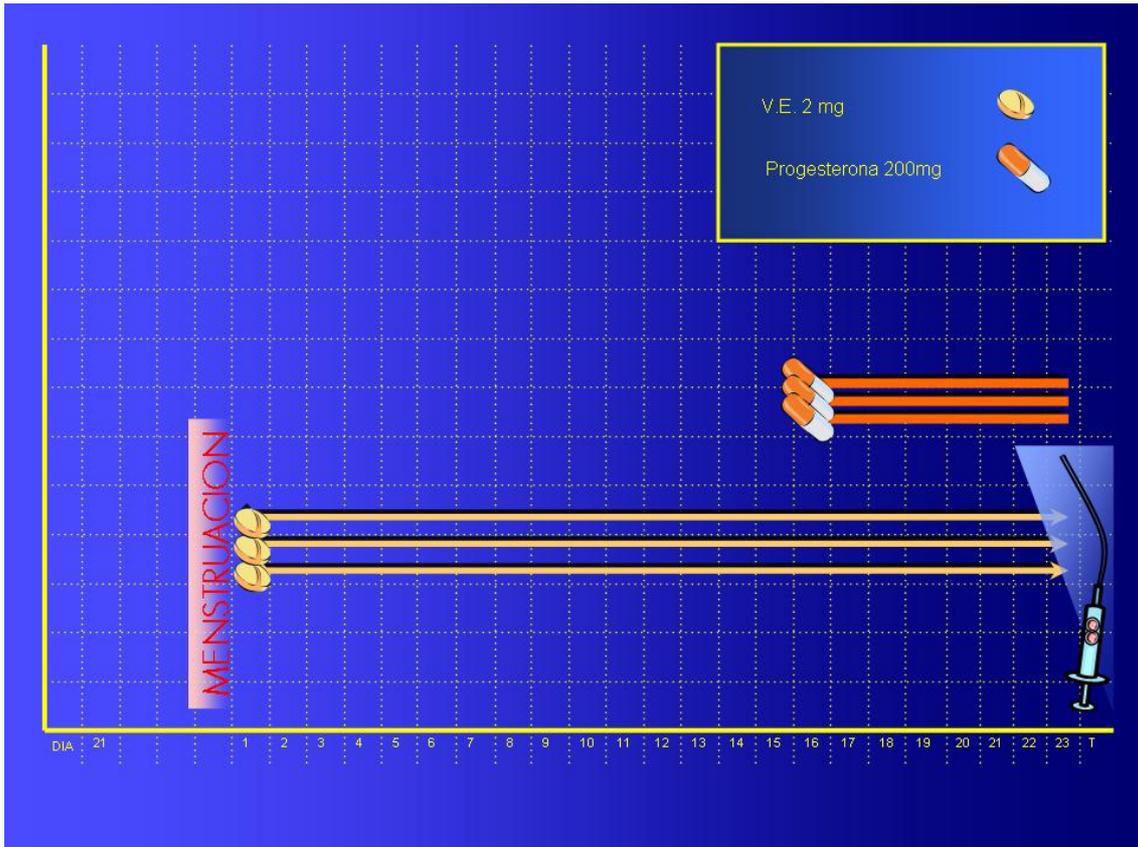
### Esquema 3

Protocolo en receptoras con dosis sucesivas e incrementadas de valerianato de estradiol que empleamos en el Hospital Clínico de Valencia

Hoy hay otros regímenes que han sido propuestos y que a veces deben emplearse si urge el caso. Emplean dosis constantes altas desde el inicio (6 a 10 mgr.) y en mas corto plazo de tiempo (Remohi 1993) ( Esquemas 4 y 5). No se observan diferentes tasas de implantación con ellos (Remohi 2005)



**Esquema 4**  
Protocolo en las receptoras con dosis altas mantenidas de valerianato de estradiol y agonista



**Esquema 5**

Protocolo en las receptoras con dosis altas mantenidas de valerianato de estradiol sin agonista

Solamente en pacientes con función ovárica, se desensibiliza la hipófisis con agonista para evitar la interferencia de las gonadotropinas endógenas y de la propia progesterona.

Aunque se ha demostrado que grosores endometriales menores, valores de estradiol inferiores y pautas tan largas como 108 días de tratamiento logran gestaciones (Remohi 1996), ya que no se alteran ni la morfología ni los receptores endometriales (Navot 1001, Younis 1991) es evidente que las tasas de implantación disminuyen.

A partir de entonces, mantendremos la dosis en la receptora hasta que exista donación y en tanto no aparezca una hemorragia de privación.

De presentarse estas, se recurre a la administración de 15 mg. de medroxiprogesterona acetato (progevera) durante 5 días para descamar el endometrio y se inicia un nuevo ciclo sustitutivo.

Referente a la cuestión sobre cuanto tiempo puede estar manteniéndose el endometrio con estrógenos sin producir un detrimento endometrial, parece que este puede ser largo, incluso varias semanas:

- Hay autores (Younis 1991) que concluyen que el tiempo óptimo para la recepción esta entre 12 y 19 días, ya que si bien la morfología endometrial no se altera, la receptividad funcional es menos permisiva y se alteraría con estas manipulaciones.
- Parece sin embargo unánime la opinión de que hasta un periodo de cinco semanas no habría alteración de la capacidad funcional (Yaron 1993), pudiendo extenderse hasta dos meses (Borini 1995).

El día en que se va a producir la aspiración folicular en la donante, la receptora es suplementada con 200mg/8h vía vaginal de progesterona micronizada que se mantiene durante 14 días hasta el análisis de gestación.

En caso de confirmarse el embarazo, la dosis de VE se eleva a 8 mg/día, o dos miligramos más al alcanzado durante la preparación endometrial, y se mantiene el estrógeno y la progesterona hasta la semana 12.

En caso de administración de agonista, éste se puede mantener hasta el día de la prueba de embarazo. De ser positiva se suprime. Otros suprimen el día de la punción de la donante

### **3.3.**

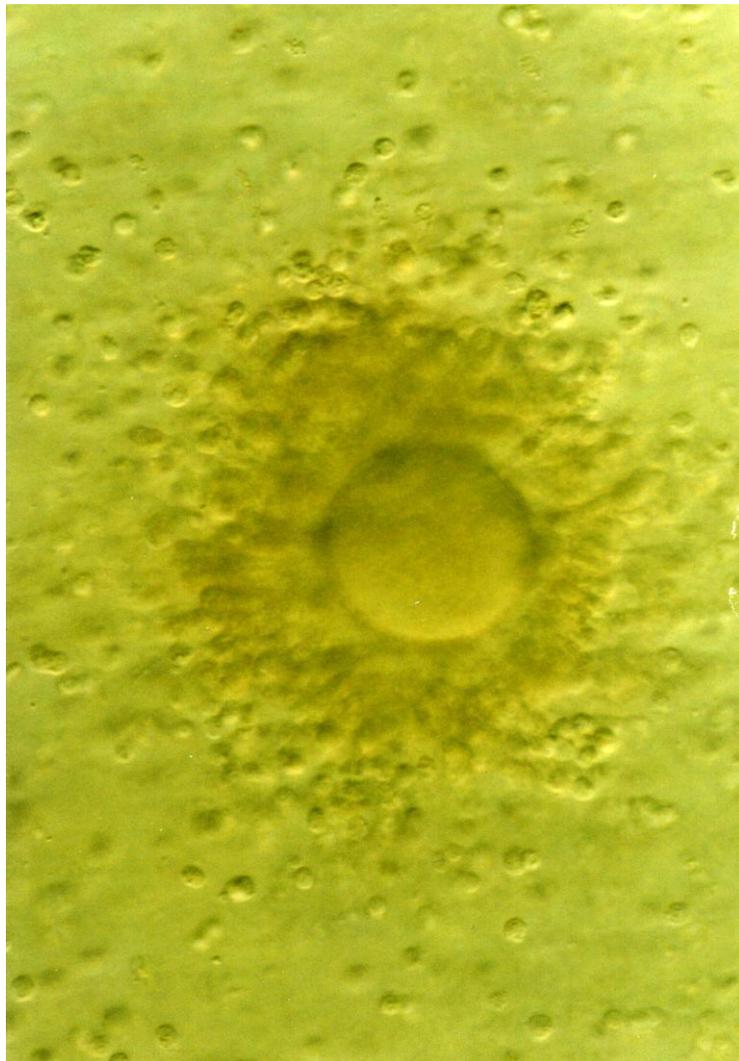
## **CLASIFICACION OVOCITARIA**

---

## **CLASIFICACIÓN OVOCITARIA**

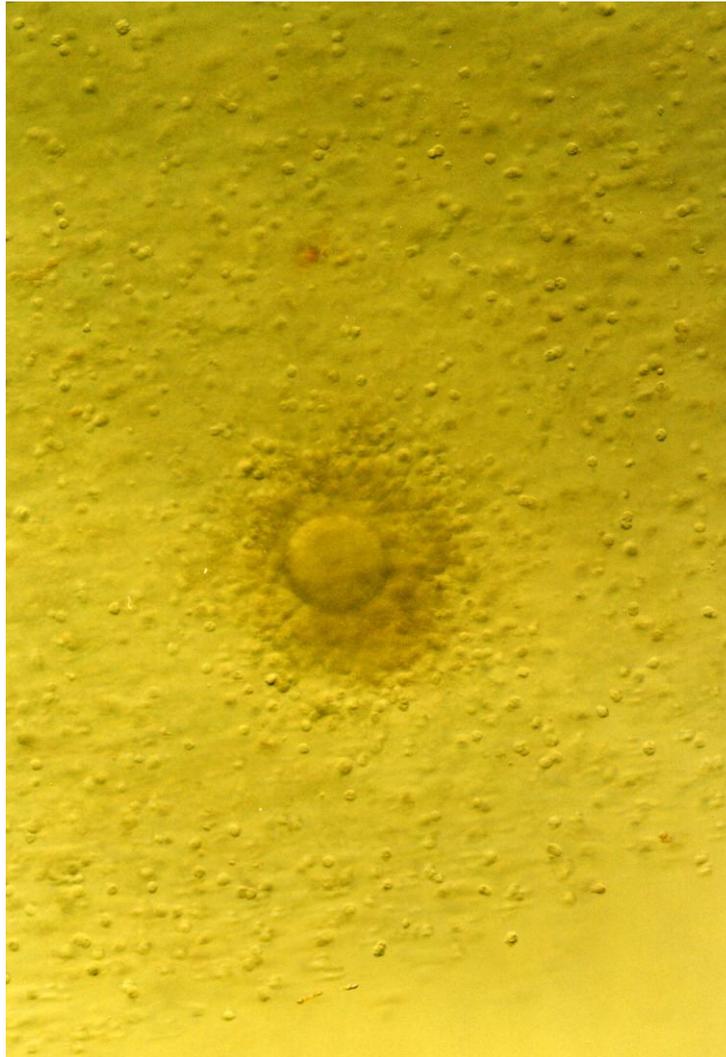
### **I. Oocitos destinados a FIV**

Tipo I . Corresponde a ovocitos que presentan una corona expandida y laxa, en general ovocitos maduros en estado M II



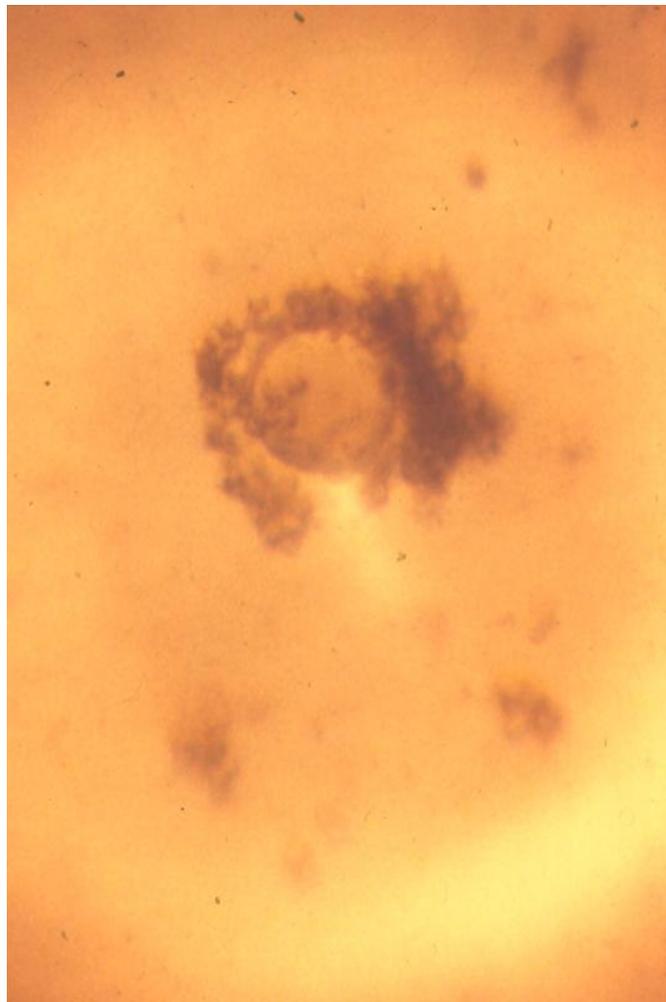
**Fig 7. OOCITO TIPO I**

Tipo II . Corresponde a ovocitos que presentan cúmulo en estado intermedio entre compacto y laxo; puede corresponder a ovocitos M I



**Fig 8. OOCITO TIPO II**

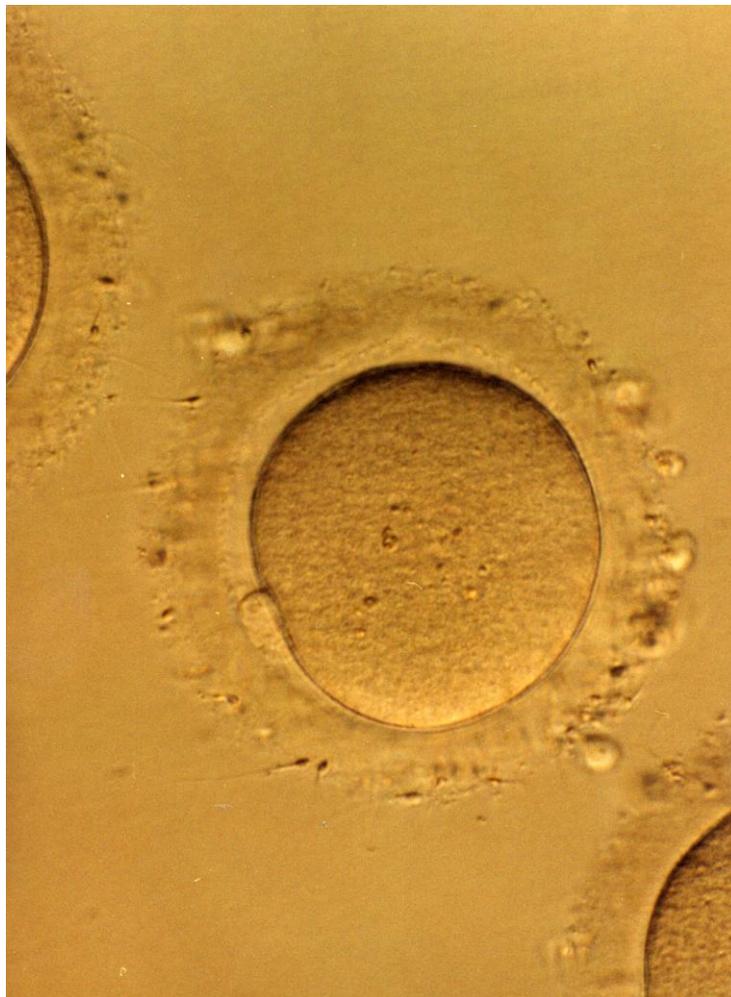
Tipo III . Corresponde a ovocitos que presentan el cúmulo muy compactado y, generalmente, corresponde a ovocitos en estado de vesícula germinal.



**Fig 9. OOCITO TIPO III**

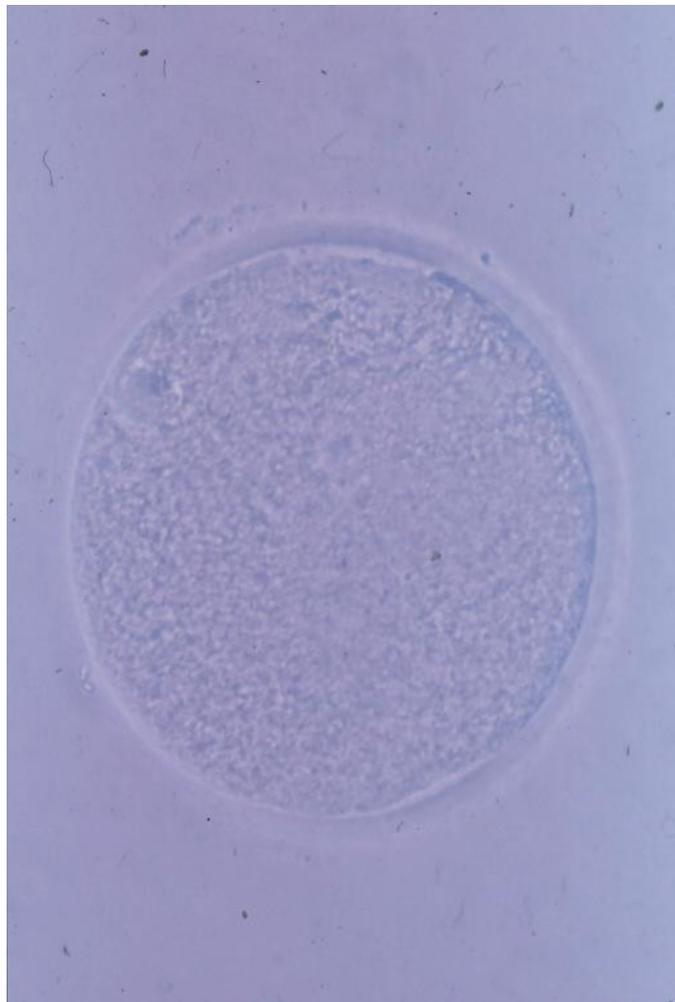
## II. Oocitos destinados a ICSI:

- i. *Metafase II* : Son ovocitos en estado preovulatorio que se encuentran en el estadio de metafase de la segunda división meiótica (MII) y en los que se observa claramente la presencia del corpúsculo polar (CP)



**FIG 10. OOCITO METAFASE II**

- ii. *Metafase I* : Suelen ser ovocitos considerados inmaduros que se encuentran en el estadio de metafase de la primera división meiótica y en los que no se ha extruido todavía el corpúsculo polar.



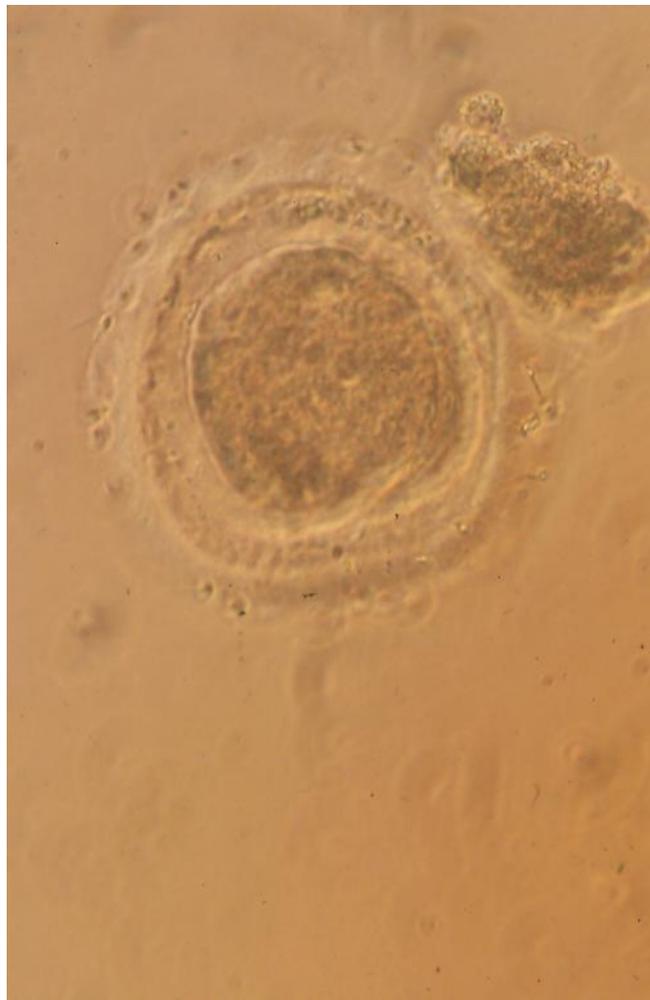
**Fig 11. METAFASE I**

- iii. *Vesícula germinal (VG)*: Son ovocitos generalmente oscuros que se encuentran detenidos en la profase de la primera división meiótica, y en los que se identifica claramente un núcleo dictiotene, también denominado vesícula germinal.



**Fig 12. VESICULA GERMINAL**

- iv. Oocitos atrésicos o degenerados: Son ovocitos de aspecto deforme que se caracterizan por presentar un citoplasma oscuro y por carecer de una membrana citoplasmática claramente definida.



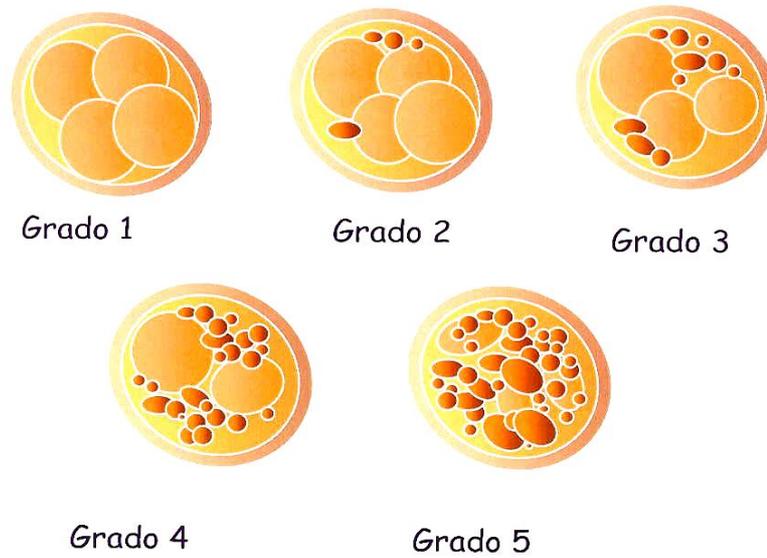
**Fig 13. OOCITO DEGENERADO**

## **3.4.**

# **CLASIFICACIÓN EMBRIONARIA**

---

## CLASIFICACIÓN EMBRIONARIA



**Figura 14**

Clasificación morfológica de los embriones  
( tomado de L.Veck y M.Plachot 1992)

**III. Embriones grado I:** La fragmentación es mínima en volumen y frecuentemente están asociados a una blastómera. Las blastómeras son del mismo tamaño.



**Fig 15. EMBRION GRADO I**

**IV. Embriones grado II:** Se caracteriza por fragmentos pequeños, localizados en la misma zona y frecuentemente situados en el espacio perivitelino. Normalmente corresponde a la pérdida total o parcial de una blastómera.



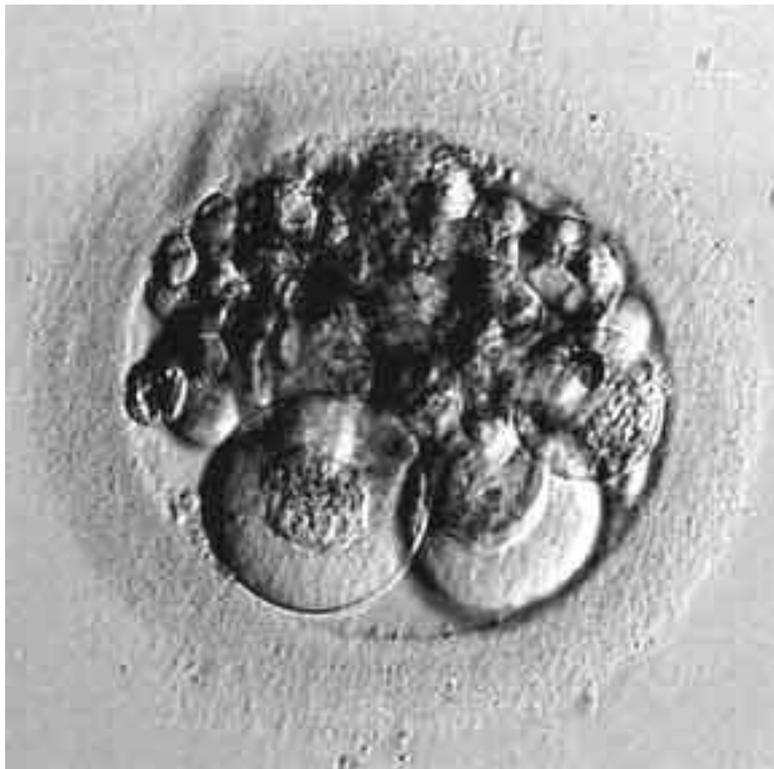
**Fig 16. EMBRION GRADO II**

V. **Embriones grado III:** Los fragmentos son de pequeño tamaño y están situados al azar por todo el embrión



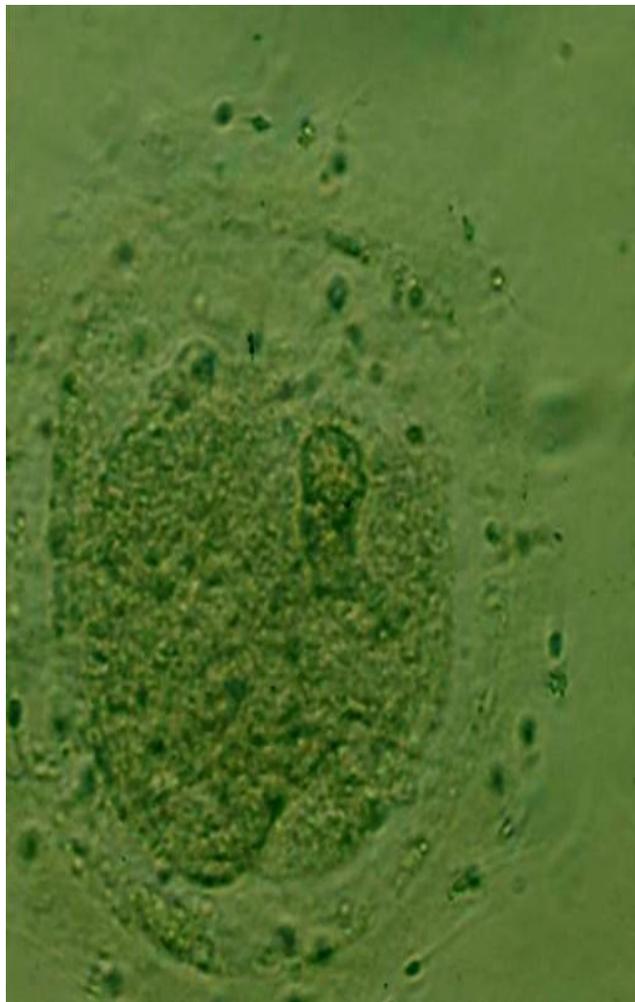
**Fig 17. EMBRIÓN GRADO III**

VI. **Embriones grado IV:** Se caracteriza por fragmentos de gran tamaño que muchas veces se pueden confundir con blastómeras. Suelen estar distribuidos al azar y normalmente se asocian con blastómeras asimétricas.



**Fig 18. EMBRION GRADO IV**

VII. **Embriones grado V:** Los fragmentos tienen una apariencia necrótica, con la característica de granulosidad y contracción citoplasmática de las blastómeras intactas.



**Fig 19. EMBRIÓN GRADO V**

**3.5.**

## **ESTUDIO ESTADÍSTICO**

---

Todas estas variables han sido sometidas a los siguientes tratamientos estadísticos:

- Las comparaciones entre grupos han sido analizadas utilizando el programa estadístico SPSS 12.0 ( Statistical Software, Inc Chicago 2005) para PC.
- Se han contrastado las variables dicotómicas con un análisis de regresión logística binaria para TIG ( Test inmunológico de gestación); GEDAD ( Edad ) , y PROCE ( Procedencia):
- Las variables dicotómicas se analizaron mediante  $\chi^2$  de Pearson para diferentes categorías. El p valor utilizado para indicar significación ha sido de 0,05
- Para IR ( Tasa de implantación) y por grupo de edad se ha utilizado la prueba no paramétrica para k muestras independientes de Kruskal – Wallis.

**4.**

## **RESULTADOS**

---

Los parámetros que han sido investigados en la presente Tesis Doctoral con respecto a la ovoreceptora han sido:

1. **Edad:** diferenciada en 5 grupos.

VIII. Menores de 31 años

IX. Entre 31-35 años

X. Entre 36-40 años

XI. Entre 41-45 años

XII. Mayores 45 años

2. **Número y calidad de los oocitos recibidos**

3. **Número de ciclos a los que han sido sometidas:**

XIII. Hasta 3 en el Centro Privado

XIV. Hasta 5 en el Centro Público (sólo se han estudiado los 3 primeros ciclos para poder realizar el estudio comparativo).

4. **Posición del útero, grosor endometrial e histerometría ecográfica previa a la transferencia.**

5. **Índice de fertilización** (embriones grado I a V) basándonos en las características que influyen sobre el pronóstico de la gestación:

- Número de blastómeras (velocidad de división): a mayor número de células, mejor pronóstico.
- Proporción de fragmentos extracelulares: a mayor fragmentación, peor pronóstico.

Ambos criterios están englobados en la llamada Clasificación morfológica propuesta por L. Veek y M. Plachot

**6. Número de embriones totales transferidos**

**7. Positividad de la  $\beta$ -HCG**

**8. Tasa de implantación**

**9. Embarazo clínico-ecográfico y bioquímicos**

**10. Número de sacos gestacionales**

**11. Evolución clínica del embarazo**

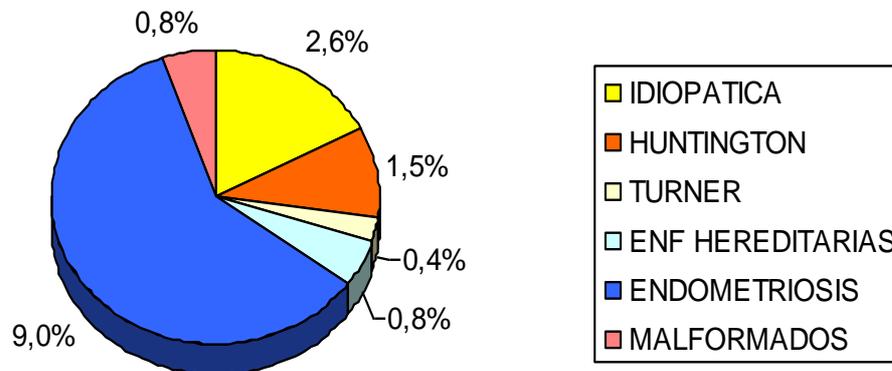
**12. Forma de finalización del embarazo y edad gestacional**

**13. Peso del recién nacido**

Exponemos, primeramente la distribución de los factores etiológicos que motivaron la actuación de una Ovodonación.

Diferenciamos entre pacientes con y sin función ovárica (Tabla 1) y dentro de ellas mostramos si existen diferencias, especialmente, a la hora de valorar los resultados finales

### SIN FALLO OVÁRICO



CON FALLO OVÁRICO

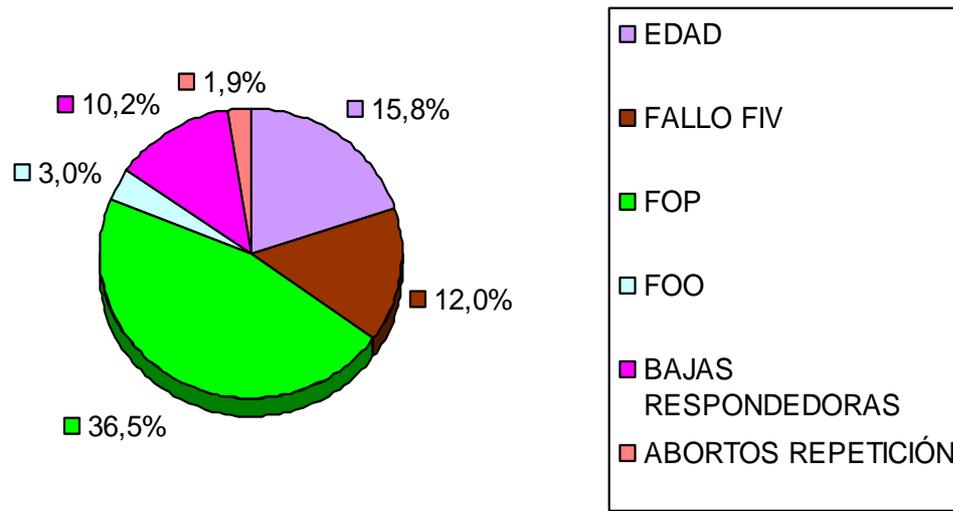


Tabla 1. Frecuencia de pacientes según patología

## Respecto a la edad.

La tabla 2 muestra la edad media, variabilidad, mínimo y máximo de los valores obtenidos para ambos grupos de población.

La edad media de las pacientes receptoras fue de 36.56 y 39.31 para ambos grupos, siendo la diferencia significativa de  $p \leq 0.0348$ .

Esta diferencia es difícil de justificar, pero probablemente sea consecuencia de que en centros privados muchas pacientes acuden en edades más avanzadas.

Grupo I procedencia de pacientes publicas.

PROCE	Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx
PUBLICO	Caso	332	166.50	95.98	1.00	332.00
PUBLICO	EDAD	325	36.56	5.15	25.00	52.00

Grupo II procedencia de pacientes privadas.

PROCE	Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx
PRIVADO	Caso	75	370.00	21.79	333.00	407.00
PRIVADO	EDAD	68	39.31	4.70	27.00	50.00

**Tabla 2.** Media de pacientes por ciclo

Dentro de la edad se ha diferenciado en 5 grupos:

	<b>PUBLICA</b>	<b>PRIVADA</b>
<b>Grupo I.</b> < 31 años:	44	9
<b>Grupo II.</b> 31-35 años:	108	14
<b>Grupo III.</b> 36-40 años:	110	20
<b>Grupo VI.</b> 41-45 años:	47	27
<b>Grupo V</b> .> 45 años:	23	5

**Tabla 3.** Número de ciclos por grupos de edad

Las diferencias estadísticas halladas han sido significativas (  $p= 0.048$ ) ya que las pacientes privadas son de mas edad que en la publica, si bien consideramos esta dato como algo casual o bien un mayor deseo de procreación en pacientes privadas que pueden permitirselo.

### **Respecto a la calidad de los oocitos obtenidos y seleccionados para fertilización**

Para diferenciar la calidad de los oocitos obtenidos para procedimiento FIV hemos tomado todos aquellos oocitos tipo I y para el procedimiento ICSI todos los oocitos metafase II. No se ha realizado la misma comparación entre oocitos de grado II-III ni metafase I y vesícula germinal, para poder comparar mejor los resultados, empleando los mejores como criterio de calidad.

Para distinguir la calidad de los oocitos destinados para FIV hemos realizado el análisis estadístico (ANOVA, análisis de varianza; prueba de Kruskal-Wallis).

A continuación en la tabla 4 se describe la suma de ambos distinguiendo público de privado.

#### Prueba de Kruskal Wallis

Variable	PROCE	N	Medias	D.E.	Medianas	H	p
OVO1META2	PUBLICO	307	3.53	1.62	3.00	27.99	<0.001
OVO1META2	PRIVADO	73	4.59	1.59	5.00		

**Tabla 4.** Ovocitos tipo 1 y metafase 2 por procedencia  
( Pública y privada)

Como se observa existen diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) entre ambos grupos pudiendo ser atribuible a que la cantidad de oocitos de buena calidad en la privada es mayor que en la pública.

El problema siguiente a solucionar ha sido intentar diferenciar si estas diferencias significativas se han debido al número de oocitos destinados a FIV o a ICSI.

La *tabla 5* muestra que aunque el número de casos es muy diferente (pública = 219; privada = 15), la media de oocitos tipo I para cada paciente en la pública es de 3.41 y en la privada 2.87. Llegando a la conclusión de que el número de oocitos tipo I que recibe cada paciente en la privada y en la pública es el mismo ya que  $p = 0.3187$ . Este estudio ha sido realizado para poder comparar si transfiriendo oocitos de idéntica calidad el número de gestaciones varía o no varía, dado que en principio no debe variar.

**Prueba de Kruskal Wallis**

Variable	PROCE	N	Medias	D.E.	Medianas	H	p
OVOTIPO1	PUBLICO	219	3.41	1.75	3.00	0.94	0.3187
OVOTIPO1	PRIVADO	15	2.87	0.83	3.00		

**Tabla 5.** Ovocitos tipo 1 según procedencia

Para los casos sometidos a ICSI se han seleccionado, de la misma manera, los oocitos metafase II, es decir los de mejor calidad.

La tabla 6 muestra que el número de casos es muy diferente en el sentido de que la muestra privada prácticamente a empleado el 80% de ellos en metafase II (es decir el número de oocitos tipo I (FIV) empleados solo fue de 15 mientras que son 60 los empleados en metafase II (ICSI)).

Sin embargo para el estudio de las muestras el número de casos en ambos grupos es mucho más similar (93/60).

Los resultados muestran un nivel de significación estadística ( $p < 0.0001$ ).

**Prueba de Kruskal Wallis**

Variable	PROCE	N	Medias	D.E.	Medianas	H	p
META2	PUBLICO	93	3.63	1.30	4.00	27.90	<0.0001
META2	PRIVADO	60	4.87	1.35	5.00		

**Tabla 6.** Ovocitos Metafase II por procedencia

La consecuencia que se extrae es que en la privada prácticamente se emplea ICSI en todos los casos.

Estos resultados solo pueden ser justificados bien porque todos los casos, por el bajo número de oocitos que se dispone, son fertilizados mediante ICSI, lo más probable, bien porque la situación de la infertilidad haya sido factor masculino severo, o bien porque en la pública los casos FIV continúan como FIV mientras en la privada todos van a ICSI.

Debe pensarse, como mencionamos, que directamente se recurre al ICSI, debido al escaso número de oocitos disponibles. En muchos centros cuando se dispone de menos de 5 oocitos sea cual sea la técnica de reproducción, siempre se practica ICSI, lo que no se produce en la pública.

Compárese como en la pública el porcentaje de los oocitos recuperados que va a ICSI es mucho menor. (22,97 % versus 76,11%).

De estas tablas podrá concluirse, lo que veremos a posteriori, que si existen diferencias respecto al número de gestaciones estas podrían estar condicionadas por el número de oocitos metafase II mayor que reciben en la privada.

### Respecto al número de embriones transferidos por ciclo

Las *tablas 7 y 8* muestran que el número medio de embriones transferidos por ciclo ha sido de 2.40 para el centro público y 2.27 para el centro privado.

PROCE	Variable	n	Media	D.E.	Var(n-1)	Mín	Máx
PUBLICO	Caso	332	166.50	95.98	9213.00	1.00	332.00
PUBLICO	EMTRANSF	306	<b>2.40</b>	0.87	0.76	0.00	5.00

**Tabla 7.** Embriones transferidos en el Centro Público

PROCE	Variable	n	Media	D.E.	Var(n-1)	Mín	Máx
PRIVADO	Caso	75	370.00	21.79	475.00	333.00	407.00
PRIVADO	EMTRANSF	74	<b>2.27</b>	0.65	0.42	1.00	3.00

**Tabla 8.** Embriones transferidos en el Centro Privado

NºEMBRIONES por centro					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	,933	1	,933	1,348	,246
Intra-grupos	261,748	378	,692		
Total	262,682	379			

**Tabla 9.** ANOVA para número de embriones transferidos según centros

Como muestra la *tabla 9*, estas diferencias no son estadísticamente significativas. ( $p = 0.246$ ).

Se observa, sin embargo, un mayor número en la transferencia de embriones en el centro público (2.40) respecto del centro privado (2.27). Probablemente esto se debe a los años que lleva realizándose esta técnica en la pública, mientras que en la privada solo se compara desde el año 2005. Justificado por la posibilidad de transferir un mayor número de embriones antes de la publicación de la penúltima Ley de Reproducción Asistida que ya prohibía la transferencia de más de 3 embriones.

### **Respecto a la Calidad de embriones transferidos**

Hemos tomado como criterio de calidad aquellos embriones grado I transferidos.

Los resultados obtenidos muestra que la media para el centro público ha sido de 1,48 y en el centro privado 0,89 embriones transferidos.

La diferencia es significativa ( $p < 0,05$ ) y pudiera desprenderse que a mayor número de embriones transferidos mayor tasa de embarazo, sin embargo como veremos la tasa de embarazo es mayor en el centro privado que en el público. Deben pues existir más factores de calidad embrionaria, que no hemos podido conocer, que justifiquen estos resultados.

#### **PUBLICA**

		EMTRANSF2	EMBGR1	ETGR1	ETGR2	tipo de embarazo
N	Válidos	331	331	331	331	121
	Perdidos	1	1	1	1	211
Media		2,29	1,66	1,48*	,67	,6860
Desv. típ.		,98	1,26	1,05	,85	,4661
Varianza		,96	1,58	1,09	,72	,2172

**Tabla 10 . Embriones transferidos grado 1 en el centro público**

### PRIVADA

		EMTRANSF2	EMBGR1	ETGR1	ETGR2	tipo de embarazo
N	Válidos	75	75	75	75	35
	Perdidos	0	0	0	0	40
Media		1,81	1,01	,89*	,59	1,0000
Desv. típ.		,95	1,16	,97	,70	,0000
Varianza		,91	1,34	,93	,49	,0000

**Tabla 11.** Embriones transferidos en el centro privado

\* **EMBGR1:** Embriones grado 1

\* **ETGRX :** Embriones transferidos grado X

\* **p<0,05**

Para poder intentar justificar este resultado hemos diferenciado la cantidad de embarazos en proporción al número de embriones de tipo I transferidos. Para realizar el estudio comparativo, hemos incluido el grupo llamado 0, que incluye embriones trasferidos grupo II a IV.

Es entonces ( *Tabla 12*) cuando se ha observado que , también en este grupo tipo 0 se presentan gestaciones siendo en el centro privado el 42,8% del total de gestaciones y en el centro privado del 23,2%.

				PROCEDENCIA	
				PUBLICO	PRIVADO
ETGR1	0	tipo de embarazo	Bioquimico	7	
			<i>Clinico</i>	28	15
	1	tipo de embarazo	Bioquimico	8	
			<i>Clinico</i>	39	6
	2	tipo de embarazo	Bioquimico	8	
			<i>Clinico</i>	37	13
	3	tipo de embarazo	Bioquimico	3	
			<i>Clinico</i>	15	1
	4	tipo de embarazo	Bioquimico	1	
			<i>Clinico</i>	3	
	5	tipo de embarazo	Bioquimico	1	

\* ETGR1 : Embriones transferidos grado 1.

**Tabla 12.** Gestaciones con embriones grado 1 según procedencia

Queda claro pues que como criterio de calidad deberían tenerse en cuenta no sólo los embriones grado I sino también, y por lo menos, los de grado II

Recuento

	ETGR2				Total
	0	1	2	3	
PROCE PUBLICO	178	97	44	13	332
PRIVADO	39	29	6	1	75
Total	217	125	50	14	406

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,475 <sup>a</sup>	3	,215
Razón de verosimilitud	4,813	3	,186
Asociación lineal por lineal	,681	1	,409
N de casos válidos	406		

a. 1 casillas (12,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,59.

**Tabla 13.** Tabla de contingencia de embriones transferidos grado 2 por procedencia y prueba chi cuadrado.

Se observa que el número de embriones transferidos grado II tanto en el centro publico como en privado no es significativo ( $p=0,215$ ), en ambos grupos se transfieren la misma proporción, la tasa de embarazo es mayor sin embargo en el centro privado.

En conclusión, deben transferirse en lo posible, o congelarse, los embriones grado I y II no solo los grado I.

Las *tablas 14-19* muestran el número de embriones transferidos de los grados I a V .según embarazo clínico.

Se observa que no hay diferencias significativas en ambas procedencias

**Tabla de contingencia PROCE \* Embriones transferidos G1(ETGR1)**

Recuento

	ETGR1					Total
	0	1	2	3	4	
PROCE PUBLICO	28	39	37	15	3	122
PRIVADO	15	6	13	1		35
Total	34	32	40	11	2	157

**Tabla de contingencia PROCE \* Embriones transferidos G2(ETGR2)**

Recuento

	ETGR2				Total
	0	1	2	3	
PROCE PUBLICO	58	35	20	9	122
PRIVADO	20	10	4	1	35
Total	78	45	24	10	157

**Tabla de contingencia PROCE \* Embriones transferidos G3( ETGR3)**

Recuento

	ETGR3			Total
	0	1	2	
PROCE PUBLICO	110	10	2	122
PRIVADO	27	7	1	35
Total	137	17	3	157

**Tabla de contingencia PROCE \* Embriones transferidos G4 (ETGR4)**

Recuento

	ETGR4		Total
	0	1	
PROCE PUBLICO	122		122
PRIVADO	34	1	35
Total	156	1	157

**Tabla de contingencia PROCE \* Embriones transferidos G5 (ETGR)**

Recuento

	ETGR5	
	0	Total
PROCE PUBLICO	122	122
PRIVADO	35	35
Total	157	157

**Tablas 14-19.** Número de embriones transferidos por procedencia según su grado y embarazo clínico

La significación respecto a los embarazos clínicos para embriones transferidos grado I, grado II y todos en global ha sido de  $p=0,8393$  para el grado I y  $0,1839$  para el grado II. Como muestra en la tabla 20, sobre la regresión logística, para el global ha sido  $0,0792$ .

**Regresión logística binaria**

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
PROCE	1,1542	,6575	3,0817	1	,0792	,0884	3,1713

**Tabla 20.**

Regresión lineal para embriones grado I,II,III,IVy V por procedencia

Aunque estas regresiones no muestran significación respecto a los embriones grado I y II y el resto en cuanto a embarazos clínicos si que existe una tendencia al embarazo con estos dos grados de embriones más que con el resto

La *tabla 21* muestra el número medio de embriones transferidos por embarazo clínico obtenido.

**EMBRIONES TRANSFERIDOS**

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
<b>PUBLICO</b>	122	<b>2,35</b>	1,02	0	5
<b>PRIVADO</b>	35	<b>1,89</b>	,90	0	3
Total				0	5

**Tabla 21 .** Nº de embriones medio transferidos por procedencia y embarazo clínico

**Respecto al Test inmunológico de gestación (TIG):  
embarazos bioquímicos y clínicos**

Las *tablas 22 y 23* muestran los resultados obtenidos con la prueba inmunológica de gestación realizada con la primera orina de la mañana, exactamente a los 14 días de la transferencia, y empleando un test monoclonal con sensibilidad superior a 15mUI de  $\beta$ HCG.

Solo se cuantificó la  $\beta$ HCG en sangre cuando el valor fue superior al test en orina y cuando se precisó por la evolución clínica.

Conocemos perfectamente que hoy día los embarazos bioquímicos no deben ser considerados. Siguiendo la bibliografía clásica mostramos nuestros resultados incluyendo estos mencionados, aunque con posterioridad diferenciaremos claramente solo los embarazos clínicos.

PROCE	Variable	n	Media	D.E.	Var(n-1)	Mín	Máx
PUBLICO	Caso	332	166.50	95.98	9213.00	1.00	332.00
PUBLICO	TIG	326	<b>0.41</b>	0.49	0.24	0.00	1.00

Tabla 22. TIG para centro público

PROCE	Variable	n	Media	D.E.	Var(n-1)	Mín	Máx
PRIVADO	Caso	75	370.00	21.79	475.00	333.00	407.00
PRIVADO	TIG	72	<b>0.54</b>	0.50	0.25	0.00	1.00

Tabla 23. TIG para centro privado

Respecto al total de ciclos practicados se obtienen diferencias significativas entre ambos grupos ya que en la publica el índice de éxitos fue de **36,7%** (122/332) mientras en la privada fue del **46,7%** (35/75) con un p valor **(p=0,0137)**

Es evidente pues que existen diferencias debidas, por nuestros resultados, a un mayor numero de oocitos destinados a ICSI en la privada.

ANOVA					
embarazos					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	,960	1	,960	3,919	,048
Intra-grupos	96,970	396	,245		
Total	97,930	397			

**Tabla 24.** Prueba ANOVA ( Comparación de medias) para TIG por centro

La *tabla 24* muestra que el nivel de significación ha sido de  $p = 0.048$ , lo que resulta significativo .

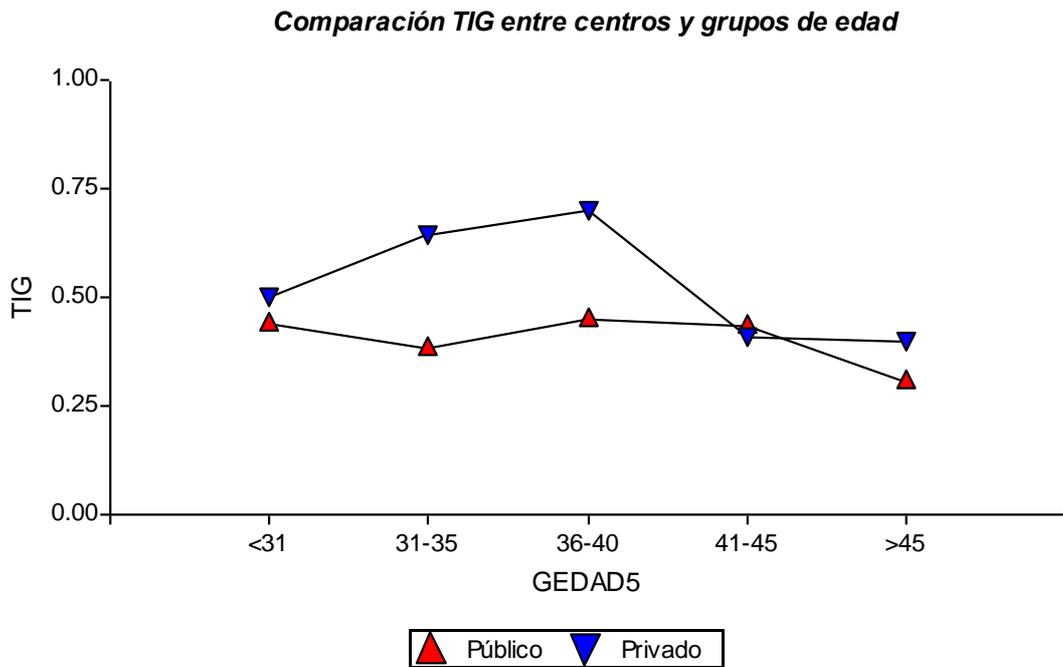
En el centro privado como en el centro público se han diferenciado por embarazo bioquímico y embarazo clínico. Diferenciando entre ambos grupos se observa ( *Tabla 25* ) que hubo 28 bioquímicas en el centro público frente a 4 en el centro privado y 122 embarazos clínicos en el centro público frente a 35 en el centro privado .

		Tipo de embarazo		Total
		Bioquimico	Clinico	
PROCE	PUBLICO	28	122	150
	PRIVADO	4	35	39
Total		32	157	189

**Tabla 25** .Embarazos clínicos y bioquímicos por centros

### Embarazo por grupos de edad

Dividiendo la tasa de embarazo entre los grupos de edad en < 31 , 31 a 35, 35 a 40 , 40 a 45 y > de 45 se observa:



**Grafica 1.** Tig por grupos de edad

Existen diferencias significativas ( *Tabla 26* ) para los grupos de 36 a 40 años, esto puede deberse como veremos a continuación a un índice de implantación significativo para este grupo de edad entre el centro público y el privado.

### Prueba de Wilcoxon para muestras independientes

<b>GEDAD</b>	<b>n(1)</b>	<b>n(2)</b>	<b>Media(1)</b>	<b>Media(2)</b>	<b>DS(1)</b>	<b>DS(2)</b>	<b>p</b>
≤ 30	41	6	0.44	0.50	0.50	0.55	0.7813
31 – 35	107	14	0.38	0.64	0.49	0.50	0.0646
36 - 40	109	20	0.45	0.70	0.50	0.47	<b>0.0402</b>
41 - 45	46	27	0.43	0.41	0.50	0.50	0.8205
>45	23	5	0.30	0.40	0.47	0.55	0.6836

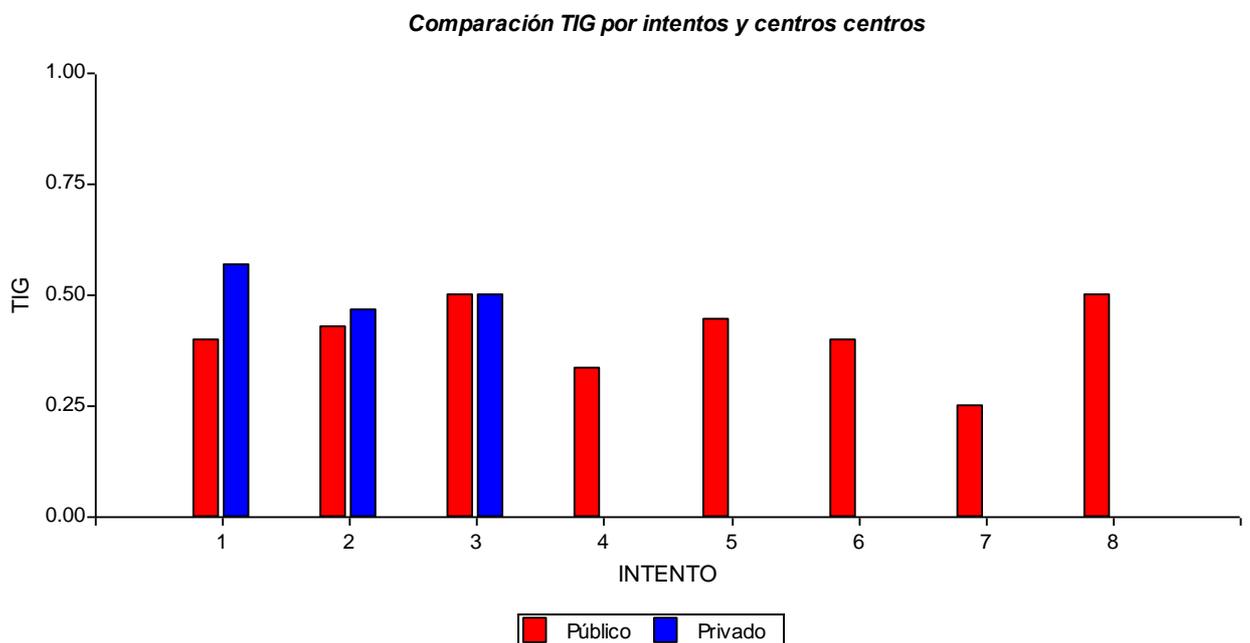
**Tabla 26.** TIG por grupos de edad

Aunque no es estadísticamente significativo, e independiente del grupo de procedencia, se observa una tendencia a la disminución de los índices de gestación con el aumento de la edad de la receptora, que se incrementa aún más a partir de los 45 años.

Lamentablemente el número de casos que disponemos por encima de esta edad es muy bajo.

## Embarazo por ciclo

Aunque en el centro privado sólo se practicaron un máximo de tres intentos y como se observa en la *tabla 27*, las diferencias halladas para estos grupos no son significativas.



**Grafica 2.** TIG por intento

Otro dato curioso de interés es que se obtienen índices de gestación similares para todos los tres intentos, más aún, si se prolonga el número de intentos, como en el centro público, se siguen logrando gestaciones

### Prueba de Wilcoxon para muestras independientes

<b>CICLO</b>	<b>n(1)</b>	<b>n(2)</b>	<b>Media(1)</b>	<b>Media(2)</b>	<b>DS(1)</b>	<b>DS(2)</b>	<b>p</b>
1.00	166	46	0.40	0.54	0.49	0.50	0.0776
2.00	84	15	0.43	0.47	0.50	0.52	0.7850
3.00	38	6	0.50	0.50	0.51	0.55	>0.9999

**Tabla 27.** Significación entre público y privado por ciclo para TIG

La tasa acumulada obtenida en el centro público alcanza el **87.8%**

Si se comparan estos resultados con el apartado anterior de gestaciones por grupos de edad se observa que el grupo de 36 a 40 años, el significativo, debe estar distribuido entre los tres intentos homogéneamente, no llegando, como se aprecia, a diferencias significativas por ciclo.

#### **4.6. Respecto a la Tasa de implantación por grupos de edad.**

Hemos establecido en estos cinco grupos de edad ya mencionados la tasa de implantación y la hemos comparado según procedencia.

La *tabla 28* muestra los hallazgos obtenidos donde se observa que en el grupo de edad de 31 a 35 años la diferencia es significativa entre ambos grupos en relación a la procedencia de la paciente (  $p= 0,0383$ ), siendo la tasa implantación media para las pacientes que provienen de la privada de 0,32 y para las que provienen de la pública de 0,22.

También se han observados diferencias significativas en el grupo de 36 a 40 años, con un  $p<0,0001$  y medias para la privada de 0,39 y para la pública de 0,20.

Ello corrobora lo arriba expuesto y lo que mostramos a continuación de que en el centro privado los índices de gestación son mejores, posiblemente debiéndose a estos dos grupos de edad. También se observa que la tasa de implantación para pacientes entre 40-45 años no obtenemos diferencias significativas entre los dos centros. También se observa que la tasa de implantación desciende cuanto mayor es la edad de las pacientes del grupo.

Es posible que con un grupo mayor de pacientes con edades diferentes pudieran salir diferencias significativas que no se constatan con el grupo nuestro.

GEDAD	Variable	PROCE	N	Medias	D.E.	Medianas	H	p
< 30	IR	PUBL	44	0.18	0.35	0.00	0.09	0.6947
< 30	IR	PRIV	9	0.09	0.19	0.00		

GEDAD	Variable	PROCE	N	Medias	D.E.	Medianas	H	p
31 - 35	IR	PUBL	108	0.22	0.30	0.00	2.62	0.0383
31 - 35	IR	PRIV	14	0.32	0.38	0.17		

GEDAD	Variable	PROCE	N	Medias	D.E.	Medianas	H	p
36 - 40	IR	PUBL	110	0.20	0.28	0.00	10.89	<0.0001
36 - 40	IR	PRIV	20	0.39	0.34	0.33		

GEDAD	Variable	PROCE	N	Medias	D.E.	Medianas	H	p
40 - 45	IR	PUBL	47	0.16	0.31	0.00	1.17	0.1854
40 - 45	IR	PRIV	27	0.27	0.39	0.00		

GEDAD	Variable	PROCE	N	Medias	D.E.	Medianas	H	p
> 45	IR	PUBL	23	0.12	0.22	0.00	0.09	0.6927
> 45	IR	PRIV	5	0.07	0.15	0.00		

**Tabla 28.** Prueba de Kruskal Wallis para la tasa de implantación por edad y procedencia

#### **4.7. Respecto al Embarazo clínico**

Cuando se comparan los embarazos clínicos por intento se observa una tendencia (no significativa), así las *tablas 29-30* muestran para el centro público (  $p= 0,282$ ) y las *tablas 31-33* para el centro privado (  $p=0,519$ ). Aunque no sea significativo, si que se observa que el índice de éxitos que se obtienen es mayor en el primer ciclo que en los posteriores. Si comparamos finalmente (Tablas 34 – 36) el centro público frente al privado por ciclo y embarazo clínico ello ha sido más evidente (  $p = 0,002$ ) .

Los resultados son limitados ya que hubiera sido de desear, como acontece en la pública, disponer de un número de casos con más de tres intentos en el centro privado, que no existen como al no disponer también de los casos bioquímicos del segundo y tercer ciclo no pueden realizarse estudios comparativos.

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
FIV_INTENT * tipo de embarazo	122	37,2%	208	62,8%	331	100,0%

**Tabla de contingencia FIV\_INTENT \* tipo de embarazo**

Recuento

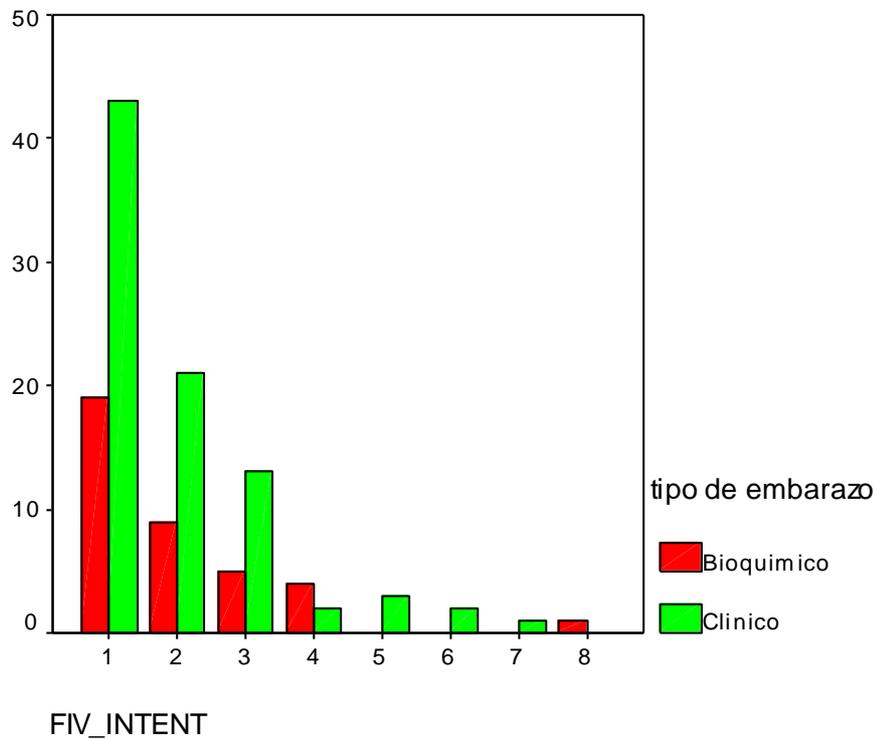
		tipo de embarazo		Total
		Bioquimico	Clinico	
FIV_INTENT	1	14	62	76
	2	7	31	38
	3	3	18	21
	4	3	3	6
	5		5	5
	6		2	2
	7		1	1
	8	1		1
Total		28	122	150

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,610 <sup>a</sup>	7	,282
Razón de verosimilitud	10,117	7	,182
Asociación lineal por lineal	,032	1	,859
N de casos válidos	123		

a. 10 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,31.

**Tablas 29-30.** Resúmenes de casos de FIV para el centro público y prueba de significación



**Grafica 3. Embarazo por ciclo en la pública**

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
FIV_INTENT * tipo de embarazo	35	46,7%	40	53,3%	75	100,0%

**Tabla de contingencia FIV\_INTENT \* tipo de embarazo**

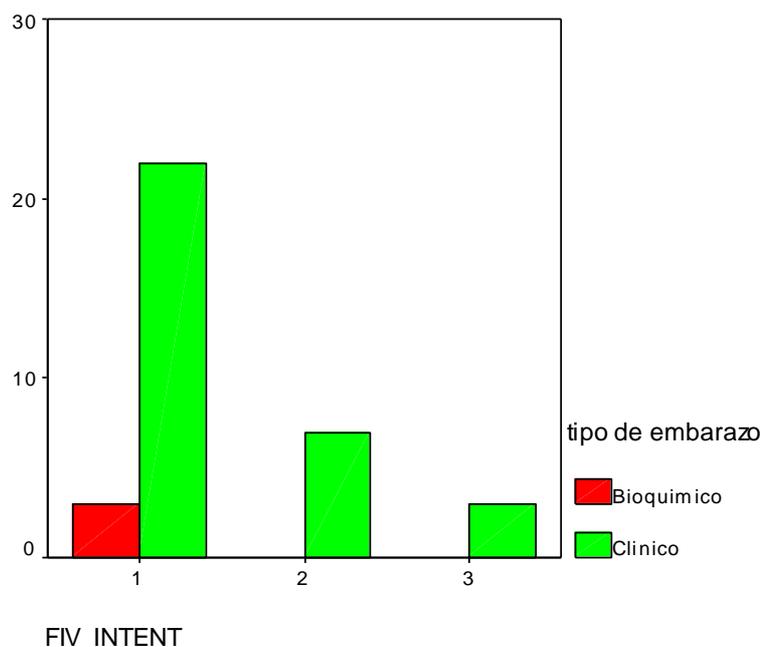
Recuento		tipo de embarazo		Total
		Bioquímico	Clinico	
FIV_INTENT	1	3	22	25
	2		7	7
	3		3	3
Total		3	32	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,313 <sup>a</sup>	2	,519
Razón de verosimilitud	2,129	2	,345
Asociación lineal por lineal	1,086	1	,297
N de casos válidos	35		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,26.

Tablas 31 -32 -33. Resumen casos Ciclo embarazos bioquímicos -clínicos en privada y prueba de significación



Grafica 4. Embarazo por ciclo en el centro privado

La justificación a estos resultados es semejante a los resultados de apartados anteriores:

Disponer en la privada de un mayor número de oocitos y embriones de mejor calidad que en casos de donación altruista.

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PROCE * tipo de embarazo * FIV_INTENT	182	37,6%	254	62,4%	407	100,0%

**Tabla de contingencia PROCE \* tipo de embarazo \* FIV INTENT**

Recuento

FIV INTENT	PROCE	tipo de embarazo	tipo de embarazo		Total
			Bioquimico	Clinico	
1	PUBLICO		13	62	75
	PRIVADO			22	22
	Total		17	84	97
2	PUBLICO		6	30	36
	PRIVADO			7	7
	Total		9	28	43
3	PUBLICO		3	19	22
	PRIVADO			3	3
	Total		5	22	25
4	PUBLICO		3	3	6
	Total		3	3	6
5	PUBLICO			4	4
	Total			4	4
6	PUBLICO			3	3
	Total			3	3
7	PUBLICO			1	1
	Total			1	1
8	PUBLICO		1		1
	Total		1		1

**Tablas 34 – 35**

Resúmenes de casos en pública y privada por ciclo y embarazo clínico

**Pruebas de chi-cuadrado**

FIV_INTENT		Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
1	Chi-cuadrado de Pearson	8,713 <sup>b</sup>	1	,003		
	Corrección <sup>a</sup> continuidad	7,050	1	,008		
	Razón de verosimilitud	13,405	1	,000		
	Estadístico exacto de Fisher				,002	,001
	Asociación lineal por lineal	8,609	1	,003		
	N de casos válidos	84				
	2	Chi-cuadrado de Pearson	2,775 <sup>c</sup>	1	,096	
Corrección <sup>a</sup> continuidad		1,385	1	,239		
Razón de verosimilitud		4,403	1	,036		
Estadístico exacto de Fisher					,160	,115
Asociación lineal por lineal		2,700	1	,100		
N de casos válidos		37				
3		Chi-cuadrado de Pearson	1,176 <sup>d</sup>	1	,278	
	Corrección <sup>a</sup> continuidad	,131	1	,718		
	Razón de verosimilitud	1,896	1	,168		
	Estadístico exacto de Fisher				,539	,399
	Asociación lineal por lineal	1,118	1	,290		
	N de casos válidos	20				
	4	Chi-cuadrado de Pearson	, <sup>e</sup>			
N de casos válidos		5				
5	Chi-cuadrado de Pearson	, <sup>f</sup>				
	N de casos válidos	3				
6	Chi-cuadrado de Pearson	, <sup>f</sup>				
	N de casos válidos	2				
7	Chi-cuadrado de Pearson	, <sup>f</sup>				
	N de casos válidos	1				
8	Chi-cuadrado de Pearson	, <sup>f</sup>				
	N de casos válidos	1				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,98.

c. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,70.

d. 3 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,75.

e. No se calculará ningún estadístico porque PROCE es una constante.

f. No se calculará ningún estadístico porque PROCE y tipo de embarazo son constantes.

**Tabla 36.** Pruebas de significación para Embarazo , procedencia y ciclo

#### **4.8. Respecto al Grosor de la línea endometrial**

Todas las pautas de crecimiento endometrial en estas técnicas de Reproducción asistida han considerado dos parámetros para definir una situación endometrial óptima previa a la transferencia:

- El valor del 17-β estradiol, considerándose un valor óptimo cuando es ≥ 250 pg/ml.
- El grosor endometrial, que debe alcanzar un mínimo de 8 mm.

La *tabla 37* muestra que no existen diferencias significativas entre ambos grupos respecto al grosor endometrial total alcanzado, siendo las medias de 10,830 en el público y 10,577 en el privado.

#### **Descriptivos**

GROSOR LINEA TRANSFER

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
PUBLICO	150	10,830	2,388	,136	10,563	11,097	5,0	20,0
PRIVADO	39	10,577	2,033	,241	10,096	11,059	7,0	17,0
Total	189	10,783	2,325	,119	10,548	11,017	5,0	20,0

#### **ANOVA**

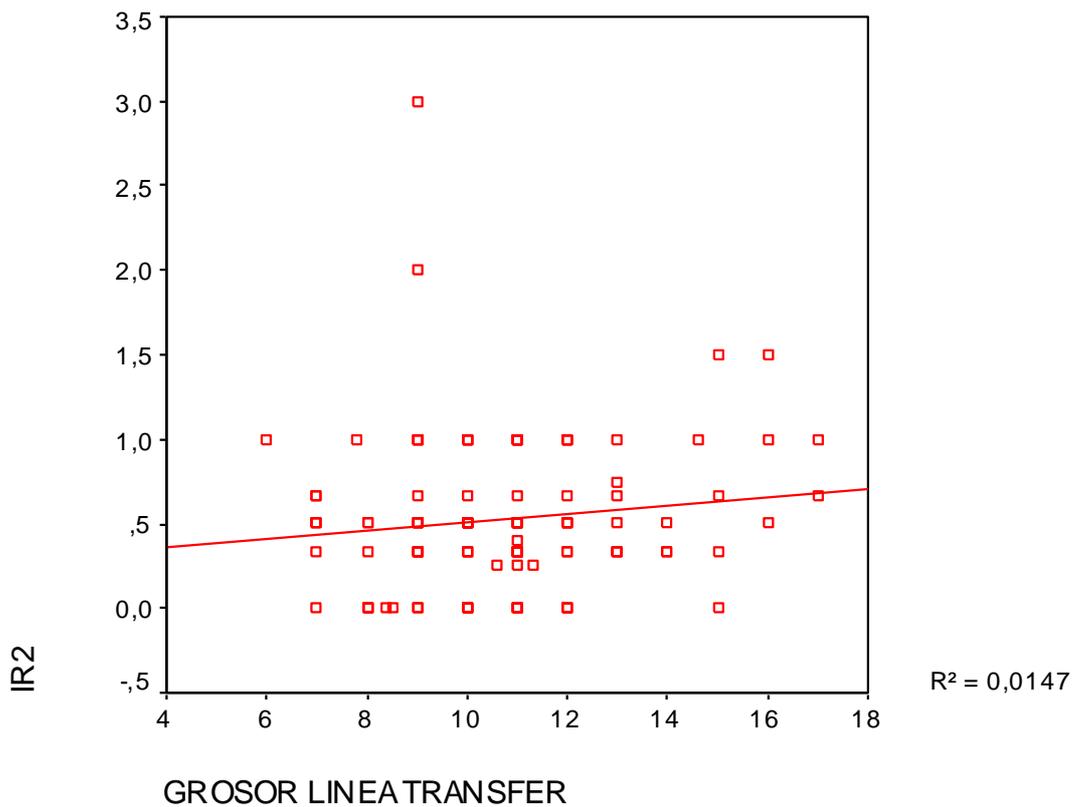
GROSOR LINEA TRANSFER

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	3,685	1	3,685	,681	,410
Intra-grupos	2045,654	378	5,412		
Total	2049,339	379			

**Tabla 37.**

Significación respecto al grosor de la línea endometrial y procedencia

Dado que no existen diferencias significativas, la valoración global del grosor endometrial en relación con la tasa de implantación ha mostrado (Grafica 5) que no existe asociación entre grosor el día de la transferencia y la tasa de implantación ya que la pendiente es casi de 0 ( $R^2 = 0,0147$ ).



**Grafica 5.**  
Relación Implantación – Grosor endometrial

Estos resultados, ya descritos previamente por Remohí, son trascendentales pues avalan que cualquier esquema de preparación del endometrio que alcance 6 mg. de valerianato de estradiol, un conjunto de días de medicación suficiente y un grosor endometrial mínimo de 8mm. es suficiente para obtener gestaciones, si bien con 6mm. ya hemos obtenido.

La *tabla 38* muestra el número de embarazos clínicos respecto a grosores endometriales < 6 ,<8 y < 10 mm. Se observa claramente que no hay diferencias entre ninguno de ellos

<b>GROSOR DE LA LÍNEA (mm)</b>	<b>% Gestaciones</b>	<b>p VALOR</b>
<6	13	0,8431
<8	22	0,5243
<10	42	0,8260
>10	23	0,6514

**Tabla 38.**

Embarazos clínicos respecto a grosores endometriales y significación

#### **4.9 Respecto a la edad gestacional al parto, tipo de parto, índice de cesáreas y complicaciones durante el embarazo y parto**

Sólo disponemos de los datos en todos los apartados en el centro público. Pues en la privada se pierden los resultados al retornar las pacientes al obstetra que las remite.

##### **Edad al parto**

La edad media al parto fue de 36,5 semanas con una desviación de 2,1, siendo el caso más precoz en semana 31 y el más avanzado 40 semanas.

De ellos (89 recién nacidos) 60 lo hicieron antes de la semana 36 cumplida.

El porcentaje de prematuridad es pues muy alto (64,71%)

Estos resultados solo pueden justificarse por el alto grado de ansiedad de estas madres ante un bebe tan deseado y de tan alto riesgo gestacional, forzando, probablemente, la decisión del obstetra. Ello debe ser así si comparamos la media de los pesos alcanzados al nacimiento.

##### **Tipo de parto e índice de cesáreas**

Solo 5 de las 89 gestantes dieron a luz por vía vaginal.

Estos resultados aunque evidentemente exageradísimos, no deben sorprender por la naturaleza del alto riesgo de la gestación y la propia edad de las pacientes. Pocos, quizás ninguno, ginecólogos desean correr el riesgo de una complicación en estas pacientes al final del embarazo.

**EVOLUCION EMBARAZO**

Recuento

		EVOLUCION					Total
		ABORTO	SENCILLO	GEMELAR	TRIPLE	ECTOPICO	
PROCE	PUBLICO	33	61	28			122
	PRIVADO	6	17	8	2	1	35
Total		39	78	36	2	1	157

**Tabla 39.** Evolución del embarazo según procedencia

**Tasa de abortos**

El número de abortos en el centro público fue de 33 y en el centro privado de 6 siendo el porcentaje de 27,04% en el centro público y 18,18% en el centro privado que no resulta significativa ( $p=0,139$ ).

Se observa, que la tasa de abortos es mayor en comparación a pacientes de gestaciones normales (11%)

Solo tuvimos un caso de gestación ectópica

### **Resultados de los recién nacidos**

El resultado de los “take home baby” es decir de los niños en casa ha sido de 89 en el centro público, 26,8% con respecto a los ciclos realizados.

La media de pesos al nacimiento en el centro público fue de 2522,34 g. oscilando entre 1400 g y un máximo de 3950 g .Se observa que, a pesar de la alta tasa de prematuridad la media de peso es acorde en lo que se considera para recién nacidos a término. Sin embargo, la media muestra que es inferior a la media de fetos hembra ( 3,150 g) y varones ( 3,350 g) para recién nacidos (I.N.E. Resumen 2005).

No nos han sido aportados los pesos de los recién nacidos en el centro privado.

#### **Estadísticos descriptivos**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO1	56	800,00	3950,00	2691,6667	704,7347
PESO2	33	1400,00	2730,00	2353,0000	518,0744
N válido (según lista)					

**Tabla 39.**  
Descriptivo de los nacidos vivos

### **Malformados y complicaciones**

Hemos tenido dos casos de fetos malformados ambos en el centro público (carecemos de datos del centro privado).

El primero de ellos fue un síndrome de Barret o prune belly diagnosticado en Portugal en semana 12 y confirmado en nuestro gabinete de ultrasonidos en la semana 13. El caso finalizó en un IVE.



**Figura 26**

**Las flechas muestran tanto en 3D, izquierda, como en 2D derecha, la tumoración vesical que aunque es muy grande para la edad gestacional ( 2 cm) no distorsiona el resto de estructuras fetales, sólo las desplaza. Llama la atención un dotación de líquido amniótico normal, dato que no es sorprendente a estas edades gestacionales**

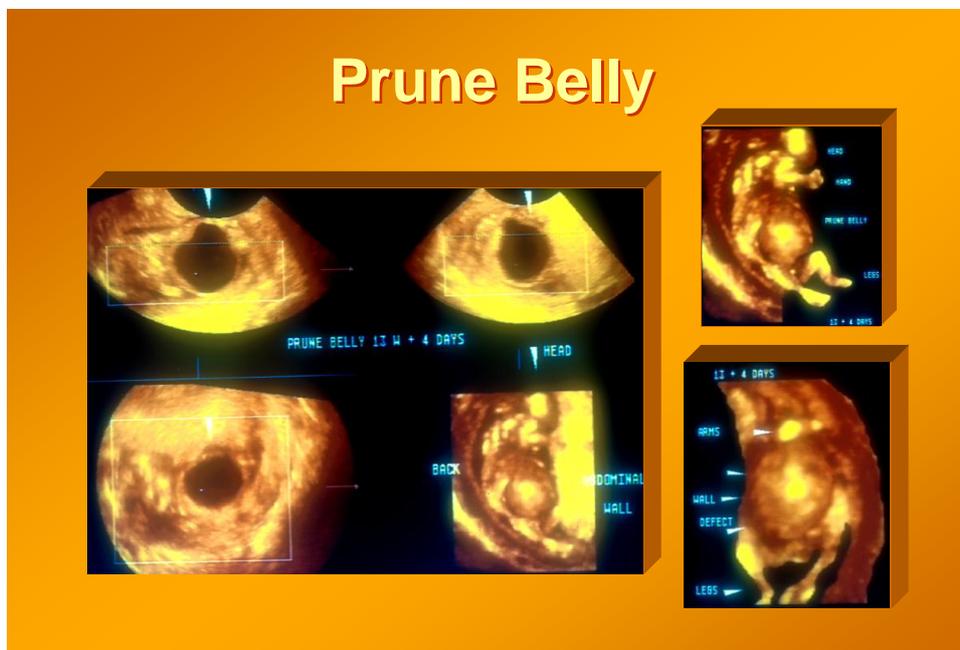


Figura 27.

Mostramos en 4D el quiste vesical donde se observa, arriba e izquierda la muesca que forma el inicio de la uretra con la válvula uretral, a la derecha se observa en superficie la distensión de la pared abdominal.

El segundo caso se trata de una holoprosencefalia alobar diagnosticada en semana, confirmada en semana 13 y que finalizó en un IVE. Disponemos en ambos casos de los estudios anatomopatológicos de las necropsias y los cariotipos que en ambos casos fueron normales, varón y hembra.



**Figura 28.**

**Imagen 3D del polo cefálico. Se observa la dilatación de ambos ventrículos laterales que están conectados ( flecha ) formando una cavidad única donde falta el tercer ventrículo y el septum lucidum. Estos fetos tienen un pronóstico nefasto por la gravísimas lesiones de SNC que conllevan.**

Hemos tenido los siguientes casos de complicaciones obstétricas:

AMENAZA PARTO PRETERMINO	15
DIABETES	10
HIPERTENSION	4
ROTURA PREMATURA MEMBRANAS	8
EMBARAZO ECTOPICO	1
ACRETISMO PLACENTARIO	3
HEMORRAGIAS TERCER TRIMESTRE	2

**Tabla 40.** Complicaciones obstétricas

De estas complicaciones son de destacar las hemorragias del tercer trimestre y los acretismos, cuya incidencia es superior a gestaciones normales no procedentes de TRA.

Esta patología es claramente justificable por las condiciones del endometrio y fundamentalmente del miometrio en estas mujeres de edad avanzada, como mencionaremos en la discusión

**5.**

## **DISCUSIÓN**

---

### **Situación en centros públicos españoles**

Hasta donde hemos podido conocer (Matorral, 2002), en España existen 7 centros públicos que la practican, dos de ellos simultáneamente de forma pública y privada: Hospitales Clínico de Barcelona y Fundación Jiménez Díaz de Madrid, y el resto públicos: la Santa Creu y San Pablo de Barcelona, Hospitales Clínicos de La Laguna, Tenerife, Valencia y Virgen de Las Nieves de Granada.

El total de ciclos de recepción de ovocitos practicados en España (Matorras, 2002) en 1999 fue de 1273 con 1128 transferencias, siendo relatada una tasa de embarazo por ciclo de 35,3%.

### **Sobre los resultados aportados por la literatura y de los factores que los afectan**

#### **Cancelación del programa**

Nuestro índice de cancelación no difiere de los aportados en grandes series que oscilan del 13 al 20% (Sixth Annual Report 1995, Remohi 1993, Kavic 2001). Aunque cada día se concede menos importancia a los valores de estradiol alcanzados, se observó que cuando en la donante el valor es  $< 70$  pg/ml el día 5 de la estimulación ovárica, los resultados son pobres (25%) alcanzando el 58% cuando superan estas cifras (Kavic 2001).

#### **Resultados generales**

En el estudio de Remohi (1997) en 397 mujeres con 627 transferencias y un total de 2340 embriones transferidos se implantaron 430 (índice de implantación del 18,3%). De ellos, 325 resultaron en un embarazo clínico y 221 con fetos a término. Hubo otros 33 partos pretérmino, que sobrevivieron, por lo que sumados a los anteriores dan una tasa de gestación del 53,4% con un índice de partos del 42,6%.

Las Tablas 32 y 33 muestran los resultados de otras publicaciones.

Como puede observarse no todos los resultados han sido tan alentadores. Sin embargo, cuando se han incluido en grandes estadísticas todas las causas de fallo en la recepción del óvulo los índices de éxito descienden a un 20% (Pados 1994), 22% (Paulson 1990) y nunca superan un 35%, es decir los resultados no difieren de otras técnicas de RA (Levi 2001). Así mientras se informa de índices de embarazo del 56% (Navot 1991) y del 67% (Paulson 1997) en casuísticas cortas de mujeres jóvenes amenorreicas.

### **Resultados por número de embriones transferidos:**

El objetivo de la TRA es sobrepasar numerosos problemas de esterilidad y así lograr lo que de forma natural es difícil o imposible para numerosas parejas:

1. Recién nacido vivo y en buenas condiciones.

Las complicaciones de todos estos procedimientos, especialmente el síndrome de hiperestimulación ovárica y los embarazos múltiples, han sido aceptadas desde la introducción de estas técnicas como sus peores consecuencias, pero ha llegado el momento de su reconsideración.

Además de la progresiva reducción de los trillizos y gestaciones con más embriones en los últimos años aún persiste alta la tasa de gemelares.

Los embarazos múltiples constituyen un grave problema de salud debido a las graves complicaciones maternas y la alta asociación con prematuridad y bajo

peso. Por ello numerosos grupos han llamado la atención para intentar lograr el nacimiento de un solo feto.

Con la transferencia de un solo embrión las posibilidades de embarazos multizigóticos desaparecerían y la producción de embarazos monozigóticos múltiples se vería reducida a un índice muy bajo, muy cerca del índice propio de la naturaleza. Sin embargo esta solución no es tan simple y eficaz como parece. La transferencia rutinaria de sólo un embrión resultaría en un índice de gestación por ciclo , que tanto los clínicos como las pacientes considerarían inaceptable debido a implicaciones psicológicas y económicas ( Bellver 2005). Para asegurar el índice de gestaciones aceptable sólo debería transferirse un embrión en aquellos casos de muy buen pronóstico.

Desde la recomendación de la presidencia de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología de que la variable más significativa para todas las TRA es obtener un feto único vivo y a término por ciclo ha ganado fuerza la discusión referente a los parámetros que están más fuertemente asociados en el éxito para cada ciclo. La identificación de estos parámetros ayudaría al clínico a seleccionar más y mejores pacientes para transferir un solo embrión.

Ello puede considerarse como extraordinariamente importante ( Bellver 2005), pero en el caso que nos ocupa de pacientes ovorreceptoras y donantes en centros públicos y de forma altruista resulta harto difícil de cumplir. Más aún cuando observamos nuestros resultados vemos que los índices de gestación cuando se transfieren embriones tipo II teóricamente de peor calidad se logran idénticos resultados.

Por ello , cuando se transfieren embriones de buena calidad, el índice de éxitos aumenta, y es tanto mayor cuanto mayor es el número de embriones transferidos.

Consecuentemente, no solamente se ha observado, y se sigue observando, un aumento de gestaciones, sino también de embarazos múltiples, especialmente trillizos (Paulson 1990).

### **Resultados según la receptividad endometrial**

Han sido evaluados en estudios en los que oocitos de la misma donante fueron distribuidos entre receptoras de grupos de edad diferente. La ventaja de esta metodología es la homogeneidad de la calidad oocitaria en los distintos grupos, la desventaja es la limitación de la muestra. En estos estudios se ha observado una reducción muy marcada de los límites de implantación y de embarazo con el aumento de la edad que descendió del 47,3 Al 24,5% y del 24,5 al 14,9% respectivamente (Borini 1996). Debemos mencionar nuevamente que la calidad de los embriones reemplazados no fue una variable que se controlara. Otro estudio muy semejante (Abdalla 1997) no halló estas diferencias tan marcadas.

### **Resultados por número de tentativas:**

Estudios han mostrado que a partir de 5 tentativas de FIV se alcanza un plateau de fracasos ya sucesivos (Tan 1994, Aisalili 1995).

Así pues, aun no habiendo unanimidad, sería este el límite de fracasos para ofertar la ovo donación.

Un estudio (Remohi 1997) muestra los índices de éxito tras 1 a 4 tentativas. Los índices acumulativos de parto alcanzan un sorprendente 88, 8%, lo que casi garantiza a la paciente sometida a 4 o más tentativas que tendrá un hijo .

Tampoco todos están de acuerdo (Paulson 1990) y de hecho se ha observado un declive significativo del índice de embarazos con el número de transferencias .

### **Resultados según la causa de esterilidad**

Los resultados serían buenos independientemente de la causa de esterilidad . La presencia o ausencia de función ovárica tampoco parece ser un obstáculo ,

ni tampoco la propia administración de GnRH en ciclo de estimulación largo parece modificar la situación (Remohi 1994,1997).

### **Edad de la receptora**

Aunque sin relación con la edad de la receptora, deseamos mencionar la edad de la donante que hemos limitado a 35 años ya que es a partir de este momento cuando las anomalías cromosómicas embrionarias comienzan a incrementarse de manera significativa, con el consiguiente descenso en los índices de implantación y de gestación, así como el grave aumento el índice de abortos ( Pellicer 1999, Rubio 2003 ).

Existe la idea de que la edad de la receptora sería un obstáculo que vendría condicionado por la pérdida de las características morfológicas, vasculares y de receptores estrogénicos y progestativos del propio útero o del endometrio . Sin embargo, no todo es tan evidente.

Mientras para unos autores las tasas de embarazo no variaron con la edad, (Remohi 1997, Check 1994, Navot 1994, Sauer 1990) para otros, fueron inferiores (Yaron 1993, Flamigni 1993).

Los registros de la Sociedad Española de Infertil idad (SEF) en 1999 y 2002 (Matorras 1999, 2002), muestran un descenso en las tasas de embarazos en función de la edad , pasando de 42,8% por ciclo en las menores de 30 años a un 26,5% en las mayores de 45 años.

Parece evidente, que con el paso de los años, especialmente por encima de los 50 existe una tendencia a menores índices de éxito que sugiere que la receptividad endometrial disminuye para siempre.

En muchos casos son reemplazados embriones en el útero de mujeres de edad avanzada que ya ha provocado alteraciones en su receptividad, un problema médico que no se debe soslayar.

En varias especies animales se han descrito cambios histológicos y ultraestructurales ya irreversibles, tales como la deposición de matriz subepitelial extracelular, angioesclerosis en el estroma y disminución de la concentración de receptores estrogénicos epiteliales endometriales ( Gruninger 1998, Hauer 1979).. La correspondiente expresión clínica de esta disminución de la receptividad uterina en la mujer transferida también ha sido observada clínicamente ( Holinka 1979, Adams 1979). No está claro sin embargo si este efecto irreversible de la edad se produce en la especie humana ( Klein 2001), ya que la expresión de receptores de estrógeno continúa en el endometrio senil ( Snijders 1992), y cuando se administran estrógenos en menopausia aparecen típicos cambios endometriales.

Se han investigado distintos parámetros para poder asegurar si estos cambios reflejan la formación de un endometrio funcional. Entre ellos se han propuesto valorar el grosor y la imagen ecográfica endometrial, su expresión molecular y su perfusión (Sauer 1993, Damado 2001 , Guanes 1996). Sin embargo el único realmente fundamental que valora la función endometrial es la receptividad del endometrio hacia los embriones de buena calidad que se transfieren, y en este punto la literatura plantea serias cuestiones. Así mientras que algunos autores han identificado un efecto evidente de la edad de la receptora en el índice de éxitos , otros no hallan diferencias.

Si las estadísticas se limitan a mujeres jóvenes amenorreicas y con cariotipo normal, los resultados son buenos (36%) (Paulson 1990), incluso si se incluyen pacientes con fallos previos FIV . Lo mismo ocurre cuando se limitan las estadísticas a la primera transferencia de ovo donación (35,1%), y si se suman los éxitos de las mujeres mencionadas junto con la primera ovo donación los embarazos ascienden al 52,2%. Esto no es el caso para todas las receptoras en general.

Más aún , existen evidencias de que el éxito acompaña a un periodo más o menos largo de amenorrea tanto natural como artificialmente provocada.

Estudios comparando la fertilidad de mujeres con ciclos y sin ciclos con edades inferiores a 50 años han mostrado que aquellas en amenorrea tendrían mayores índices de éxito implantatorio (Remohi 1997, Borini 1995).

Aunque se desconoce el mecanismo de la mayor fertilidad, se han invocado las siguientes posibles etiologías:

(a) se piensa que un periodo de descanso uterino puede restaurar la función completa de estructuras celulares sensibles a los esteroides, tales como los pinópodos (Edwards 1992). Se corregiría así la respuesta estrogénica tras periodos largos de constantes ciclos menstruales;

(b) la progesterona que se suministra tras la recepción corregiría el defecto de una maduración anormal del endometrio, muy común, ya que la receptividad anormal podría estar motivada por la disminución de los receptores de estrógenos. Estos, al ser estimulados, producen la aparición de receptores de progesterona.

Por el contrario, parece disminuir el índice de implantación en hiperestimulaciones severas especialmente en mujeres afectas de ovarios poliquísticos (Pellicer 1996), quizás por la alteración endometrial que produce el hiperestrogenismo mantenido (Borini 1995), aunque tampoco hay unanimidad (Levi 2001), ya que se han logrado índices altos con niveles supra fisiológicos de estradiol.

La cuestión de la edad de la receptora continua siendo muy controvertida. Mientras algunos autores dicen debe atribuirse a la edad de los oocitos (Navot 1991, Paulson 1997) otros (Remohi 1997, Sauer 1990) no observan diferencia alguna, suponiendo que el origen estaría en el envejecimiento endometrial.

Un estudio Doppler prospectivo de vasos uterinos (Guanes 1996) mostró en mujeres gestantes con ovodon que no aparecieron cambios en la perfusión uterina por la edad, lo que hablaría de un factor oocitario exclusivo.

A similares resultados han llegado también otros autores (Paulson 1997, Abadía 1988). Sin embargo, uno de los trabajos pioneros en Doppler (Goswamy 1988) y nosotros (Bonilla-Musoles 2000) hemos encontrado flujos vasculares disminuidos tanto en estas mujeres receptoras como en mujeres estériles, y la medicación con vasodilatadores, estrógenos y derivados de las xantinas mejoraron los índices de embarazo.

Estaría involucrada no sólo la vascularización, sino la presencia en la superficie celular endometrial de un menor número de receptores de estradiol (Han 1989), un aumento en el contenido de colágeno, y una reducción del número de células en el estroma (Craig 1985).

Aunque son numerosos los autores que defienden el factor oocitario como causa de fracasos de ovo donación en mujeres mayores (Paulson 1990, Levrant 1991, Meldrum 1993, Navot 1991), es difícil mantener esta teoría ya que estos proceden de donadoras jóvenes, por lo que es de suponer que el factor mala receptividad endometrial es importante.

Como resumen de esta discusión como defecto de la edad mencionamos los resultados de una reciente publicación de Remohí (Soares, 2005) sobre un total de 3089 ciclos dividiendo a las receptoras en 4 grupos de edad (menos de 40, 40 – 44, 45 – 49, > 49 años). El impacto en la implantación, número de embarazos y abortos mostró una heterogeneidad estadísticamente significativa, observándose tanto en implantación como en número de embarazo desde los 45 años en adelante, lo mismo en el índice de abortos. Si solamente se hace una división en dos grupos menores y mayores de 45 el impacto en la implantación y embarazos mostró que es mucho menor así como el índice de abortos mucho mayor cuando se superan los 45 años.

La estadística más amplia del mundo es , como hemos mencionado, la de Reis Soares ( 2005) , del grupo del IVI con 3089 ciclos. La regresión lineal y logística no consiguió demostrar una relación global significativa entre la edad y los índices de implantación, embarazo o aborto, si bien los resultados fueron más pobres por encima de los 45 años, dato que no hemos podido constatar pues las pacientes de nuestro estudio no superan dicha edad excepto casos aislados, siguiendo los criterios emanados en España por la SEF. A pesar de ello de estas pacientes mostraron un índice de implantación muy aceptable ( 44,4%).Estos resultados son semejantes a los descritos en EEUU que muestran que no varían los resultados hasta “ muy avanzados los 40 años”, con hallazgos en el índice de abortos semejantes a los descritos por Soares ( 2005) ( Toner 2002)

### **La endometriosis**

Se ha pensado siempre que la endometriosis seria un verdadero obstáculo tanto para la FIV como para la recepción de oocitos . Si bien lo es lo primero para las endometriosis avanzadas , pues afectaría la calidad oocitaria , no lo es como receptoras pues no alteraría la recept ividad endometrial (Remohi 1997), más aun , se beneficiarían de las largas temporadas de tratamiento con agonistas (Simón 1994, Marcus 1994).

Se ha llegado incluso a proponer la eliminación enzimático de la pelúcida de los blastocistos en casos de fracasos reiterados (Sampaio 2001).

### **Pacientes sometidas a terapéuticas por neoplasias malignas**

En pacientes sometidas a quimio y /o radioterapia se describen peores resultados (Pados 1994, Sauer 1994), especialmente si la radioterapia afectó directamente a la pelvis menor.

<b>COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS</b>	<b>Nº PACIENTES</b> (N= 71 GESTACIONES A TÉRMINO)
NO PATOLOGÍA OBSTÉTRICA	14 (19,2%)
AMENAZA DE ABORTO	13 (18,3%)
APP	13 (18,3%)
OLIGOAMNIOS	10 (1,4%)
VANISHING TWIN	9 (12,6%)
DIABETES GESTACIONAL	8 (11,2%)
PLACENTA PREVIA CENTRAL O LATERAL	7 (9,8%)
PREECLAMPSIA	6 (8,4%)
RPM POR DEBAJO SEMANA 37	6 (8,2%)
RCIU	5 (7 %)
CIRCULAR DE CORDÓN	3 (4,2%)
HTG	3(4,2%)
POLIHIDRAMNIOS	3 (4,2%)
CORIOAMNIONITIS	2 (2,8%)
GEG	2 (2,8%)
INCOMPETENCIA CERVICAL	2 (2,8%)
FETO MUERTO	2 (2,8%)

**Tabla 40.** Complicaciones obstétricas en casos de ovodonación

Los riesgos durante la gestación aumentan claramente en mujeres de edad avanzada, y el ovodon es un ejemplo de ello.

Debe añadirse la alta incidencia de gestaciones gemelares por lo cual hace que estos fetos sean considerados de alto riesgo y sea mayor el índice de cesáreas.

La evolución del embarazo ha sido generalmente favorable , sin verse influida por la indicación por la que se hizo la ovorrecepción.

En un estudio previo de nuestro grupo ( Sanz – Cortes, 2006) sobre 259 ciclos de receptoras en los que la indicación más frecuente fue la baja respuesta ( 30,5%) y el FOP ( 20,1%) y con 71 embarazos que llegaron a término ( 27,4%) se obtuvieron 28,1% de gemelos.

En la evolución de estos embarazos hubo un 18,3% de amenazas de aborto y otro tanto por ciento semejante de partos pretérmino. Se observaron un 12,6% de embriones que desaparecían, un 11,2% de gestantes diabéticas y un 9,8% de placentas previas.

En este estudio y comparando dos grupos de gestación por TRA ( FIV/Ovodonación) ( Encabo, 2004) las tasas encontradas de diabetes, amenaza de parto pretérmino, retraso de crecimiento y placenta previa fueron superiores a las de gestaciones normales.

En el grupo de receptoras de ovodonación con edades superiores a los 40 años se hallaron los mayores índices de incidencia de retraso de crecimiento y oligoamnios. Se resalta en esta investigación que existen más complicaciones obstétricas en RCIU y la placenta previa.

	< 35 años n=35	35-40 años n=20	>40 años n=16	p
RPM	3/35(8,6%)	0/20	3/13(18,8%)	0,133
Vanish Embryo	3/31(8,8%)	4/16(20%)	2/14(12%)	0,495
Amenaza Aborto	7/27(20,6%)	4/16(20%)	1/15(6,3%)	0,420
APP	7/28(20%)	5/15(25%)	1/15(6,3%)	0,329
Placenta Previa	2/33(5,7%)	3/17(15%)	2/14(12,5%)	0,497
Preeclampsia	3/32(8,6%)	1/19(5%)	2/14(12,5%)	0,723
<b>RCIU</b>	<b>1/34(2,9%)</b>	<b>0/20</b>	<b>4/12(25%)</b>	<b>0,006</b>
<b>Oligoamnios</b>	<b>4/30(11,8%)</b>	<b>0/20</b>	<b>5/11(31,3%)</b>	<b>0,020</b>
Diabetes Gestacional	4/31(11,4%)	3/17(15%)	1/15(6,3)	0,711
Gestaciones (%)	51/114(44,7%)	38/83(45,8%)	21/50(42%)	0,912
Tasa de abortos (%)	10/45(24,4%)	12/32(37,5%)	5/21(23,8%)	0,395

**Tabla 41.** Complicaciones obstétricas en ovoreceptoras por ciclo

En el estudio de Remohí ( Soares 2005) de más de 3000 ciclos se observó que las receptoras mayores de 45 años mostraron una mayor incidencia de partos prematuros, menor edad gestacional al parto y menor peso de los recién nacidos. Igualmente se observó una mayor incidencia de hipertensión, proteinuria, hemorragias en el tercer trimestre y ruptura prematuras de membranas.

El análisis de multivarianza no detecto sin embargo diferencias en los niveles obtenidos de estradiol ni en grosor endometrial, sin embargo si se observó cuando se comparó la duración del tratamiento con estradiol y con el número y calidad de embriones reemplazados.

Esta relación ha sido descrita en varias revisiones, y prácticamente todos los autores observan una asociación negativa con el embarazo, concretamente aumento de la Hipertensión, Desprendimiento prematuro de placenta , acretismo, presentaciones viciosas, proteinuria, diabetes , colestasis, hemorragias del tercer trimestre, ruptura prematura de membranas, malformaciones fetales y cesáreas, así como con complicaciones neonatales ( Pretérmino , bajo peso) ( Söderstrom 2001, Soares 2005)

Los factores que se han considerado responsables para estas complicaciones han sido el aumento de la incidencia de gestaciones gemelares, la mayor edad de las mujeres y la patología inmunológica específica en estas gestaciones. Sin embargo resulta difícil establecer el rol de cada uno de ellas.

Es de destacar que el grupo de complicaciones más importante esta formado por la prematuridad, lo que significa menor edad gestacional y peso al parto. Los factores que influyen la evolución neonatal han sido la hipertensión y proteinuria, la ruptura prematura de membranas y las hemorragias a partir de la semana 34.

El aumento de la edad en la receptora ha sido siempre identificado como un factor de riesgo independiente tanto para estas complicaciones como para otras como diabetes y tromboflebitis ( Michalas 1996 , Salihu 2003)

### **Abortos**

Se ha descrito una incidencia aproximadamente doble de la normal (Remohi 1997, Legro 1995, Cano 1995).

Los abortos serían más frecuentes a partir de los 40 años, donde la incidencia sería de un 30% o incluso superior (50%) (Rostszjem 1991) si se compara con mujeres menores de 30 años. Remohi (1997) aporta una incidencia del 20,3% (66 sobre 2340 casos).

La mayor incidencia ha sido relacionada con una mayor senescencia uterina, (Guanes 1996), anomalías cromosómicas en los oocitos y quizás del propio semen (Gallardo 1996).

La posible senescencia uterina fue estudiada mediante un seguimiento progresivo en 76 mujeres gestantes con una tasa de gestación y aborto del 55,5% y 48% y del 46,6% y 4,7% respectivamente cuando tuvieron menos o más de 45 años. El seguimiento se realizó mediante ecografía vaginal y determinaciones hormonales. Los resultados mostraron un aumento de los niveles séricos de estradiol en el grupo de mujeres de menos de 40 años en la semana 8 en comparación con los obtenidos en semana 6. Mientras que en las de más de 40 años esta diferencia se situaba en la semana 10 respecto a la 8.

Ello hizo pensar que sería el inicio de la autonomía en la producción de esteroides por parte de la placenta la causa de los abortos. Esta autonomía estaría retrasada en mujeres mayores de 40 años.

Los niveles de progesterona aumentaron significativamente en mujeres menores de 40 años, en la semana 10 respecto a la semana 8, mientras que en las mujeres mayores de 40 años, el incremento estuvo igualmente retrasado entre las semanas 12 y 14.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la  $\beta$ -HCG (Devroey 1990). Igualmente la mayor incidencia de abortos aconteció entre las semanas 7 y 8 coincidiendo con el inicio fisiológico de la autonomía placentaria.

El índice de abortos se ha estudiado en relación con el aumento de la edad . Mientras para unos ( Yaron 1998) no existiría relación alguna , otros ( Cano 1995) observan un aumento significativo próximo al 50% . La dosis de progesterona en este último grupo que se administró fue de 100mg/día intramuscular, muy inferior a los 800 mg/ día via vaginal que hoy se administran. Las dosis de progesterona que deben emplearse son suprafisiológicas ya que si no es así no se alcanza una adecuada luteinización endometrial ( Meldrum 1993, Weckstein 1993).

Soares no cree que sea el régimen de progesterona el causante de estas tasas tan elevadas, sin embargo menciona que si la edad realmente determina cambios histológicos y ultraestructurales endometriales en el proceso de implantación es lógico asumir que este asociada con esta patología . Esta suposición sólo podrá ser confirmada cuando se empleen estadísticas con grupos de edad superiores a 50 años y que sean muy largas, algo realmente difícil.

Podría pues concluirse que esta mayor incidencia estaría en relación con un bajo aporte de esteroides propio de senescencia uterina quizás debido a una disminución de la perfusión , así como en el retraso del inicio de la producción autónoma de esteroides placentarios. La edad de la receptora no influiría en la capacidad de gestación, pero sí en el mantenimiento del embarazo.

Sorprendentemente esta mayor incidencia también ha sido relacionada con la senescencia de los espermatozoides.

En un estudio retrospectivo de 345 ciclos (Gallardo 1996), se valoró la calidad seminal de acuerdo a la edad masculina relacionándolo con el índice de éxitos.

La calidad seminal, las tasas de fecundación y embriones transferidos fue semejante en todos los grupos de edades establecidos. La mayor tasa de implantación se obtuvo en sémenes de varones jóvenes, aunque no fue significativa, pero se observó una clara tendencia al aumento de abortos en el grupo de varones de mayor edad.

Aunque no pudieron obtenerse conclusiones definitivas, es posible que el mayor número de mutaciones autonómicas que se observan en el embarazo de estas mujeres sea debido en parte a espermatozoides anó malos procedentes de varones de edad avanzada.

### **Fetos que desaparecen (Wanishing embryos )**

Esta eventualidad es común en gestaciones gemelares de cualquier tipo , y el ovodon no es una excepción.

Acontece en el 3,2% de estas pacientes (Remohi 1997) y a ello debe añadirse la mayor incidencia de embrio-reducciones que suelen practicarse (4%).

### **Embarazos múltiples**

La incidencia de embarazos múltiples es superior , y está estimada en un 20 a 30%. Igualmente el porcentaje de nacidos vivos en estos embarazos múltiples se estima es superior al 40%.

El índice de complicaciones aumenta tanto por la mayor gemelaridad (Pados 1994), como por el aumento de reducciones embrionarias que se practican (Remohi 1997).

Se ha relatado el nacimiento de 188 fetos únicos, 122 gemelos, 12 trillizos y 1 cuatrillizos (Remohi 1996).

### **Índice de cesáreas y partos pretermino**

El índice de cesáreas es muy superior y esta condicionado por la mayor tasa de problemas obstétricos, la mayor edad de la madre, mayor incidencia de embarazos múltiples y la presión social, pues difícilmente se llega al fin del embarazo en estas situaciones.

De ello, se deriva igualmente, parte de la mayor prematuridad cuya incidencia está aumentada y oscila entre el 10,2% (Marcus 1999) y el 13% (Pados 1994). Igualmente se asocia a un incremento de roturas prematuras de membrana (Remohi 1997).

### **Embarazos ectópicos**

La incidencia es ligeramente superior a la de gestaciones espontáneas: 1,5%. (Remohi 1997) en 2340 transferencias de oocitos tuvo solo 5 casos.

### **Malformaciones**

Son muy pocos los trabajos que las mencionan, y se informa que no aumentan respecto a la población gestante general. Se observó (Remohi 1997) en una muy amplia

casuística refiere haber observado un síndrome de Poland, una espina bífida, un mielomeningocele, una focomielia y un retraso mental.

## **REFLEXIONES DE FUTURO**

A nuestro juicio los dos temas más controvertidos son en primer lugar hacia dónde se dirige y en segundo lugar cómo debe realizarse para que sea lo más “ética” posible.

Es evidente que la posibilidad de criopreservación de embriones, y recientemente de oocitos, ha limitado, y limitará más aún las donantes, dado que se les ofertará la repetición de la transferencia de embriones para ellas mismas y con ello la posibilidad de éxito gestacional, que es lo que desean.

En el futuro, las técnicas de congelación de oocitos serán mejores y las tasas de oocitos vivos tras descongelación sin duda aumentarán; lo que significará que la pareja posiblemente no done oocitos hasta que se quede embarazada. A no ser que en nuestro país la ley cambie y se remunere la donación, hoy impensable y a nuestro entender poco ético, seguirá sin haber disponibilidad. Sólo el cultivo de ovarios fetales abre expectativas de futuro.

El segundo problema es como debe realizarse la técnica de cara a donante y receptora.

Debe considerarse siempre no causar perjuicio alguno ni a donante (mediante la selección de los mejores oocitos para la receptora) ni a la receptora (donándole los de peor calidad).

El éxito del programa es menor cuando los oocitos donados proceden de mujeres infértiles en vez de cuando proceden de mujeres fértiles donantes altruistas. La forma “ideal” de donación sería emplear donantes fértiles altruistas o en su caso randomizar los oocitos de donantes del programa FIV. Pero, aunque parezca demostrado que repetidos FIV no disminuyen ni la dotación ni la calidad de los ovocitos restantes, es un problema por dilucidar.

**6.**

## **CONCLUSIONES**

---

---

### **6.1. Respecto a la edad**

La edad media de las pacientes receptoras fue de 36.56 y 39.31 para los grupos, siendo la diferencia significativa de  $p \leq 0.0348$ .

Esta diferencia es difícil de justificar, pero probablemente sea consecuencia de que en centros privados muchas pacientes acuden en edades más avanzadas.

---

### **6.2. Respecto a la Calidad de los oocitos**

Existieron diferencias significativas entre ambos grupos pudiendo ser atribuibles a que la cantidad de oocitos de buena calidad en el centro privado es mayor que en el centro público.

El número de casos ha sido muy diferente ya que la muestra en el centro privado prácticamente a empleado el 80% de ellos en metafase II (es decir el número de oocitos tipo I (FIV) empleados solo fue de 15 mientras que son 60 los empleados en metafase II (ICSI)).

La conclusión es que en el grupo privado prácticamente todos los oocitos son sometidos a ICSI, para lograr un mayor índice de fertilización.

### **6.3. : 6.4. Calidad y número de embriones transferidos**

La media de embriones grado I transferidos en el centro público ha sido de 1,48 y en el privado 0,89.

La diferencia es significativa y pudiera desprenderse que a mayor número de embriones transferidos mayor tasa de embarazo.

Existen más factores de calidad embrionaria que justifican estos resultados.

Para justificar este hallazgo hemos diferenciado la cantidad de embarazos en proporción al número de embriones de tipo I transferidos e incluido el grupo llamado 0, que lo forman embriones transferidos grupo II a IV.

Se ha observado que, también en este grupo tipo 0 se presentan gestaciones siendo la tasa en el centro privado el 42,8% del total de gestaciones y en el centro público del 23,2%.

Queda claro pues que como criterio de calidad de embriones a transferir deberían tenerse en cuenta no solo los grado I sino también, y por lo menos, los de grado II

### **6.5. Test inmunológico de gestación (TIG): embarazos bioquímicos y clínicos**

De acuerdo a la literatura mundial los embarazos bioquímicos no han sido considerados en esta tesis

Valorando los embarazos clínicos en el total de ciclos practicados, se obtuvieron diferencias significativas ya que en el centro público el índice de éxitos fue de 36,7% (122/332) mientras en el centro privado fue del 46,7% (35/75) con un p valor ( $p=0,0137$ ).

Las diferencias podrían ser debidas a un mayor número de oocitos destinados a ICSI en el centro privado.

#### **6.6. Tasa de implantación por grupos de edad.**

Aunque no fue estadísticamente significativa, se observa, en ambos grupos, una tendencia a la disminución de los índices de gestación con el aumento de la edad de la receptora, que se evidencia mucho más a partir de los 45 años y que reflejamos en la *tabla 42*:

<b>EDAD</b>	<b>31 - 35</b>	<b>&gt; 45</b>
<b>PUBLICA</b>	0,22	0,12
<b>PRIVADA</b>	0,32	0,07

**Tabla 42.** Tasa de implantación por edad

---

## **6.7. Embarazos clínicos**

Cuando se comparan los embarazos clínicos por intento se observa que en general el índice de éxitos que se obtienen es mayor en el primer intento que en los posteriores.

Ello fue más evidente (  $p = 0,002$ ) en el centro privado que en el centro público.

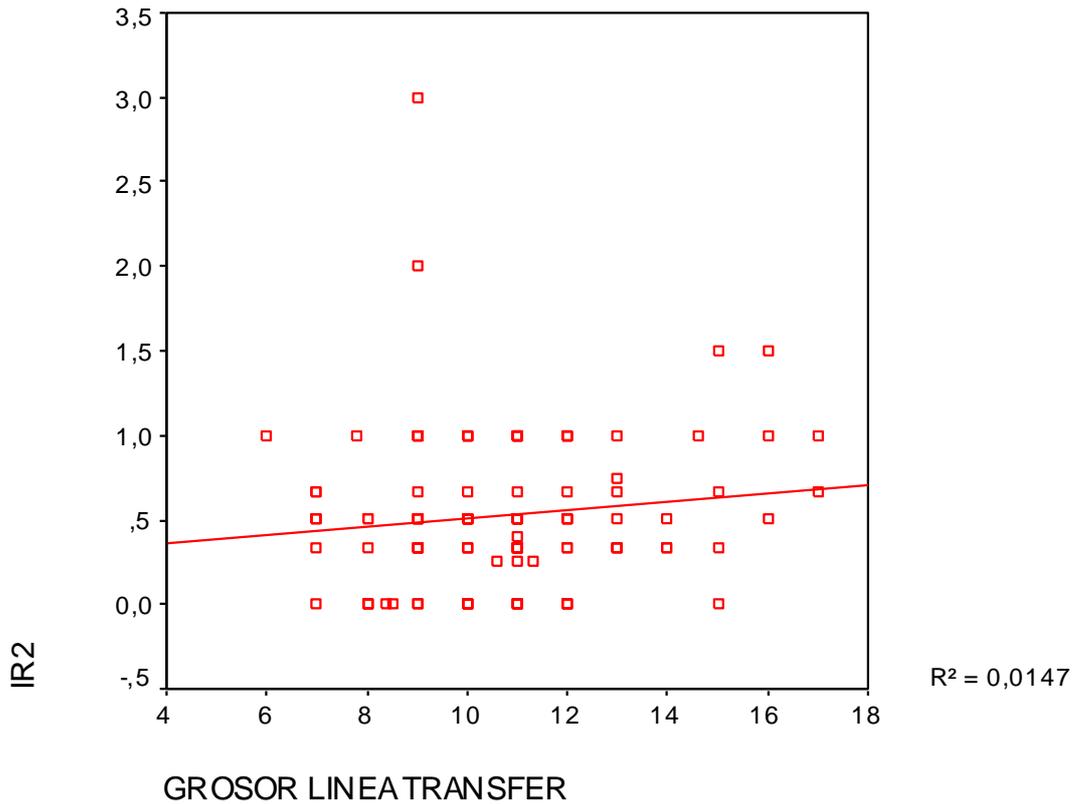
Los resultados son limitados ya que hubiera sido de desear, como sucede en el centro público, disponer de un número de casos con más de tres intentos en el centro privado.

La justificación a estos resultados es semejante a las conclusiones de apartados anteriores:

Disponer en el centro privado de un mayor número de oocitos y embriones de mejor calidad que en casos de donación altruista.

### 6.8 Grosor de la línea endometrial en función de la tasa de implantación

No han existido diferencias significativas entre grosor endometrial el día de la transferencia y la tasa de implantación ya que ( $R^2 = 0,0147$ ). Grafica 5



**Grafica 5**

---

**6.9. Edad gestacional al parto, tipo de parto, índice de cesáreas  
y complicaciones durante el embarazo y parto**

---

**Edad al parto:**

La edad media al parto fue de 36,5 semanas con una desviación de  $\pm 2,1$ . El porcentaje de prematuridad es pues muy alto, del 64,71%.

---

**Tipo de parto e índice de cesáreas**

Solo 5 de las 89 gestantes dieron a luz por vía vaginal.

El índice de cesáreas fue elevadísimo, del 94,12%, sólo justificable por la esterilidad, edad materna y ansiedad

---

**Tasa de abortos**

La tasa de abortos en la pública fue del 27,04% en el centro público y 18,18% en el centro privado.

Estas tasas duplican a triplican la incidencia de aborto espontáneo en gestaciones normales.

---

### **Malformaciones y complicaciones obstétricas**

Hemos tenido 2 casos de malformados ambos incompatibles con la vida. La incidencia supera la media, pero dado el número de casos estudiados la aparición de un sólo caso distorsiona las estadísticas.

De las complicaciones obstétricas resaltamos el incremento en los casos de defectos de implantación ( Placenta previa y acretismos ) que se justifican por la situación estructural en que se encuentra endometrio y miometrio de estas mujeres de edad avanzada

---

### **Resultados de los recién nacidos**

La media de pesos al nacimiento para el centro público fue de 2522,34 g. oscilando entre 1400 g y un máximo de 3950 g .Se observa que, a pesar de la alta tasa de prematuridad la media de peso es acorde en lo que se considera para recién nacidos a término.

Sin embargo, esta muestra señala que los pesos son inferiores a la media de fetos hembra ( 3,150 g) y varones ( 3,350 g) recién nacidos no procedentes de TRA.

Se evidencia pues que esta técnica de Reproducción Asistida es una solución de extraordinario valor para numerosas parejas que de otra forma jamás tendrían hijos.

Nuestros resultados, aún no siendo comparables con otras publicaciones por el menor número de ciclos realizados, muestran que estas gestaciones precisan un control obstétrico mucho más exhaustivo.

**7.**

## **BIBLIOGRAFIA**

---

**Abadía HI, Wren ME, Thomas A, Korea L.**

Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor.  
Hum Reprod 1997; 12: 827 – 829.

**Abdalla H, Leonard T.:**

Cryopreserved zygote intrafallopian transfer of anonymous oocyte donation.  
Lancet 1988; 1: 835

**Abdalla HJ, Baber R, Kirkland A.:**

A report on 100 cycles of oocyte donation: factors affecting the outcome.  
Hum Reprod 1990; 5: 1018-1022.

**Acevedo B, Sanchez M, Gomez JL, Cuadros J, Ricciarelli E, Hernandez ER.**

Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles.  
Fertil Steril. 2004 ;82:343-347.

**Actas de la VIII Reunión del grupo de interes en TRA del Sistema Nacional de Salud español.**

Madrid. 7 de marzo 2002. Ministerio de Sanidad y Consumo

**Adams CE**

Aging and reproduction in the female mammal with particular referente to the rabbit. 1979. 12: 1 – 16.

**Ahuja KK, Simons EG, Fiamanya W :**

Egg- sharing in assisted conception: ethical and practical considerations.  
Hum Reprod 1996; 11: 1126-1131.

**Aisalili M, Yuzpe A, Yummon I :**

Cumulative pregnancy rates and pregnancy outcome after in-vitro fertilization:>  
5000 cycles at one centre.  
Hum Reprod 1995; 10: 470-475

**American Society for Reproductive Medicine.**

Guidelines for oocyte donation.  
Fertil Steril. 2004;82 (Suppl 1):13-15.

**Assisted reproductive technology in the United States:1998**

Results generated from American Society for Reproductive Medicine/Society for  
Assisted Reproductive Technology Registry.  
Fertil Steril 2002; 77: 18-27.

**Barri P.**

Indications and results of oocyte donation in Spain.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2005 ;34: 45-47.

**Bellver J, Albert C, Soares SR, Alvarez C, Pellicer A.**

The singleton, term gestation, and live birth rate per cycle initiated: a 1-year  
experience in in vitro fertilization cycles with native and donated oocytes.  
Fertil Steril. 2005;83:1404-1409.

**Bodri D, Vernaev V, Guillen JJ, Vidal R, Figueras F, Coll O.**

Comparison between a GnRH antagonist and a GnRH agonist flare-up protocol  
in oocyte donors: a randomized clinical trial.  
Hum Reprod. 2006 May 16

**Bonilla-Musoles F.:**

*Ecografía vaginal, Doppler y Tridimensión.*  
Panamericana ed. Madrid. 2000

**Borini A, Dal Prato L, Bianchi L.**

Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation.  
J Assist Reprod Genet 2001; 18: 185- 190.

**Borini A, Violini F, Bianchi L.:**

Improvement of pregnancy and implantation rates in cyclic women undergoing oocyte donation after long-term down-regulation.  
Hum Reprod 1995; 10: 3018-3021.

**Caligara C, Navarro J, Vargas G .:**

The effect of repeated controlled ovarian stimulation in donors.  
Hum Reprod 2001; 11: 2320-2323.

**Cano F, Simo C, Remohi J.:**

Effect of aging on the female reproductive system. Evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity.  
Fertil Steril 1995; 64: 584-589.

**Cano F, Simón C, Remohí J, Pellicer A.**

Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescent in decline in female fecundity.  
Fertil Steril 1995; 64: 584 – 589

**Check JH, Askari HA, Fisher CH .:**

The use of a sheared donor oocyte program to evaluate the effect of uterine senescence.  
Fertil Steril 1994; 61: 252-256.

**Check JH, Fox F, Choe JK, Krotec JW, Nazari A.**

Sharing of oocytes from infertile versus paid donors results in similar pregnancy and implantation rates.

Fertil Steril. 2004 ;81:703-704.

**Coombes R.**

Authority consults public on paying women 1000 pounds sterling to donate eggs.

Brit Med J. 2004 ; 329:1206.

**Cornet D, Alvarez S, Antoine J.:**

Pregnancies following ovodonation in gonadal dysgenesis.

Hum Reprod 1988; 5: 291-293.

**Craig SS, Jollie WP.:**

Age changes in density of endometrial stromal cells of the rat.

Exp Gerontol 1985; 20: 93-97.

**Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Preti MS, Serrao L, Flamigni C.**

Live birth after IVF in a 46-year-old woman.

Reprod Biomed Online. 2005;11:452-454.

**Damario MA, Lesnick TG, Lessey BA, Kowalik A, Mandelin E, Sápala M.**

Endometrial markers of uterine receptivity utilizing the donor oocyte model.

Hum Reprod 2001; 16: 1893 – 1899

**Devroey P, Camus M, Palermo G .:**

Placental production of estradiol and progesterone after oocyte donation in patients with primary ovarian failure.

Am J Obstet Gynecol, 1990; 162: 66-70.

**Edwards RG.:**

Why are agonadal and post-menopausal women so fertile after oocyte donation.

Hum Reprod 1992; 7: 733-734.

**Encabo C, Zorrero C, Evangelio B, Marcos C, Abad L, Dolz M, Bonilla – Musoles F:**

Complicaciones obstétricas en los embarazos obtenidos mediante Fecundación In Vitro ( FIV – ICSI).

Actas XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad. La Coruña 13 – 15 Mayo de 2004.

**Epifanio R, Troncosa C, Bosch e, Rodríguez M, Remohí J, Pellicer A**

Reproductive outcome and obstetric evolution in women over 50 undergoing ovum donation. 2nd Annual

Internacional Egg Donation Conference. 2004; Valencia.

**Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine.**

Oocyte donation to postmenopausal women.

Fertil Steril. 2004;82 (Suppl 1):254-255.

**Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine.**

Financial incentives in recruitment of oocyte donors.

Fertil Steril. 2004;82 (Suppl 1):240-244.

**Flamigni C, Borini A, Violini F.:**

Oocyte donation: comparison between recipients from different age groups.

Hum Reprod 1993; 8: 2088-2092.

**Gallardo E, Simo C, Levi M .:**

Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as model.

Fertil Steril 1996; 66: 260-264.

**Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC.:**

Decreased uterine perfusion: a cause of infertility.

Hum Reprod 1988; 3: 955-959.

**Gruninger B, Schoon H, Schoon D, Menger S, Klug E**

Incidence and morphology of endometrial angiopathics in mares in relationships to age and parity.

J Comp Pathol 1998, 119: 293-309

**Guanes PP, Remohi J, Gallardo E .:**

Age does not affect uterine resistance to vascular flow in patients undergoing oocyte donation.

Fertil Steril 1996; 66: 265-270.

**Guanes PP, Remohi J, Gallardo E, Valbuena D, Simón C, Pellicer A.**

Age does not affect uterine resistance to vascular flow in patients undergoing oocyte donation.

Fertil Steril 1996; 66: 265 – 270

**Han Z, Kokkonen GC, Roth GS.:**

Effect of aging on populations of estrogen receptor-containing cells in the rat uterus.

Exp Cell Res 1989; 180: 234-242.

**Heng BC.**

Ethical issues in paying for long-distance travel and accommodation expenses of oocyte donors. *Reprod Biomed Online*. 2005 ;11:552-553.

**Holinka CF, Tseng Y, Finch CE (1979)**

Reproductive aging in C57BL/6J mice: Plasma progesterone, viable embryos and resorption frequency throughout pregnancy. *Biol Repro* 20:1201\_1211.

**Horwath D, Check JH, Choe JK, Summers-Chase D, Krotec JW.**

Shared donor oocyte system to determine if top embryos can be derived from oocyte factors or more likely from an oocyte/sperm interaction. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31:265-266.

**Hsueth AJW, Erickson GF, Lu JKH**

Changes in uterine estrogen receptor morphology in aging female rats. *Biol. Reprod*. 1979, 21:793 – 800

**Human Fertilization and Embriology Authority.**

Sixth Annual Report for the year 1995. London. HFEA, 1997.

**Jain A, Robins JC, Williams DB, Thomas MA.**

The effect of multiple cycles in oocyte donors. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 ;192:1382-1384.

**Janssens PM, Simons AH, van Kooij RJ, Blokzijl E, Dunselman GA.**

A new Dutch Law regulating provision of identifying information of donors to offspring: background, content and impact. *Hum Reprod*. 2006 ;21:852-856.

**Joseph W. Krotec, MD .**

Clinician to Clinician: Shared donor  
Contemporary OB/GYN 1, 2005

**Kavic S, Cohen MA, Sauer MV.:**

Controlled ovarian hyperstimulation. Relationship of early serum E2 levels to the ultimate response of oocyte donors.  
J Reprod Med 2001; 46: 637-640.

**Klein J, Sauer MV.**

Assessing fertility in women of advanced reproductive age.  
Am J Obstet Gynaecol 2001; 185: 758 – 770

**Kogosowski A, Amit A, Barak Y:**

High initial values of B-subunits of human chorionic gonadotrophin in ovum donation pregnancies indicate better implantation.  
Fertil Steril 1992; 57: 1354-1355

**Kolibianakis E, Zikopoulos K, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem A, Devroey P.**

Modified natural cycle for IVF does not offer a realistic chance of parenthood in poor responders with high day 3 FSH levels, as a last resort prior to oocyte donation.  
Hum Reprod. 2004;19:2545-2549

**Lai TH, Zhao Y, Shih leM, Ho CL, Bankowski B, Vlahos N.**

Expression of L-selectin ligands in human endometrium during the implantation window after controlled ovarian stimulation for oocyte donation.  
Fertil Steril. 2006 ;85:761-763.

**Legro RS, Wong IL, Paulson RI .:**

Multiple implantation after oocyte donation: a frequent but inefficient event.

Fertil Steril 1995; 63: 849-853.

**Legro RS, Wong IL, Paulson RJ, Lobo RA, Saber MV.**

Recipient's age does not adversely affect pregnancy outcome after oocyte donation.

Am J Obstet Gynaecol 1995, 172: 96 - 100

**Letterie G, Marshall L, Angle M.**

The relationship of clinical response, oocyte number, and success in oocyte donor cycles.

J Assist Reprod Genet. 2005;22:115-117.

**Letur-Konirsch H.**

Oocyte donation in France and national balance sheet (GEDO). Different European approaches

Gynecol Obstet Fertil. 2004;32:108-115.

**Letur-Konirsch H.**

Oocyte donation in France Rev Infirm. 2004 ;106:19-22.

**Levi AJ, Drews MR, Bergh PA.:**

Controlled ovarian hyperstimulation does not adversely affect endometrial receptivity in in vitro fertilization cycles.

Fertil Steril 2001; 76: 670-674.

**Levrán D, Ben-Shlomo I, Dor J .:**

Aging of endometrium and oocytes: observations on conception and abortion rates in an egg donation model.

Fertil Steril 1991; 56: 1091-1094.

**Lutjen P, Trounson A, Leeton J :**

The establishment and maintenance of pregnancies using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure.

Nature 1984; 307: 174-175.

**Marcus S, Edwards RG.:**

High rates of pregnancy after longterm down-regulation of women with severe endometriosis.

Am J Obstet Gynecol 1994; 171:812- 817

**Marcus SF, Brinsden PR.:**

Oocyte donation. En: Brinsden, PR Editor: *A text Book of in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction.*

Parthenon. II Edition. London 1999; 343-354

**Maschiach S:**

The best donor.

Human Reprod 1999; 14: 2493-2496

**Matorras R, Ballezá JL, Viscosillas Pl.:**

Registro FIV-ICSI.

Sociedad Española de Fertilidad . Año 1999. Revista Iberoamericana de Fertilidad 2002; 19: 33-40.

**Meldrum DR**

Female reproductive aging--ovarian and uterine factors.

Fertil Steril. 1993 Jan;59(1):1-5. Review.

**Melo MA, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohi J.**

The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme.  
Hum Reprod. 2006 ;21:1503-1507.

**Michalas S, Loutradis d, Drakakis P, Milingos S, ppageorgiou J, Kallianidis K :**

Oocyte donation to women over 40 years of age: pregnancy complications.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 64. 175 – 178.

**Moomjy M, Cholst I, Mangieri r, Rosenwaks Z.**

Oocyte donation: insights into implantation.  
Fertil Steril 1999; 71: 15 – 21

**Munne S, Ary J, Zouves C, Escudero T, Barnes F, Cinioglu C, Ary B, Cohen J.**

Wide range of chromosome abnormalities in the embryos of young egg donors.  
Reprod Biomed Online. 2006;12:340-346.

**Navot D, Bergh PA, Williams AM .:**

Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility.  
Lancet 1991; 337: 1375-1377.

**Navot D, Bergh PA, Williams M .**

An insight into early reproductive processes though the in vivo model of ovum donation.  
J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 408-414.

**Navot D, Drews MR, Bergh, PA .**

Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation.

Fertil Steril 1994; 61: 97-101.

**Noyes N, Hampton BS, Berkley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L.**

Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3- year retrospective análisis.

Fertil Steril 2001; 76: 92 – 97

**Pados G, Canus M, Van Steirteghem A:**

The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation.

Hum Reprod 1994; 9: 538-542.

**Paulson RJ, Hatch IE, LoboRA, Saber MV.**

Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity.

Hum Reprod 1997; 12: 835 – 839

**Paulson RJ, Hatch IL, Lobo R:**

Cumulative conception and live births rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity.

Hum Reprod 1997; 12: 835-839.

**Paulson RJ, Saber MV, Lobo RA.:**

Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity.

Fertil Steril 1990; 53: 870-874

**Pellicer A, Valbuena D, Cano F .:**

Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period.

Fertil Steril 1996; 65: 1190-1195.

**Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.**

Elements to be considered in obtaining informed consent for ART.

Fertil Steril. 2004;82 (Suppl 1):202-203.

**Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.**

Repetitive oocyte donation.

Fertil Steril. 2004 ;82 (Suppl 1):158-159.

**Prapas N, Prapas Y, Panagiotidis Y, Prapa S, Vanderzwalmen P, Schoysman R, Makedos G.**

GnRH agonist versus GnRH antagonist in oocyte donation cycles: a prospective randomized study.

Hum Reprod. 2005 ;20:1516-1520.

**Raga F, Casañ E, Kruessel J.:**

The role of gonadotropin-releasing hormone in murine preimplantation embryonic development.

Endocrinol 1999; 140: 3705- 3712.

**Remohí J, Gartner B, Gallardo E :**

Pregnancy and birth rates after oocyte donation.

Fertil. Steril 1997; 67: 717-723.

**Remohí J, Gutierrez A, Cano F, Ruiz A, Simon C, Pellicer A.**

Long estradiol replacement in an oocyte donation programme.

Hum Reprod 1995; 10: 1387 – 1391

**Remohi J, Gutierrez A, Vidal A .:**

The use of gonadotrophin -releasing hormone analogues in women receiving oocyte donation does not affect implantation rates.

Hum Reprod 1994; 9: 1761-1764.

**Remohi J, Vidal A, Pellicer A.:**

Oocyte donation in low responders to conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization.

Fertil Steril 1993; 59: 1208-1215.

**Remohi, J; Simón, C; Pellicer, A; Bonilla - Musoles, F:** *Reproducción Humana*. Ed F. Mac Graw - Hill Interamericana 1996; Madrid. pp 348-59.

**Robertson JA.:**

Ethical and legal issues in human egg-donation.

Fertil Steril 1989; 52: 353-356.

**Rostzjem DA, Asch RH.:**

Effect of aging on assisted reproductive technologies (ART): experience from egg donation.

Semin Reprod Endocrinol 1991; 9: 272-279.

**Rubio C, Simón C, Vidal F, Rodrigo I, Pehlivan T, Remohi J et al**  
.Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples miscarriage. Human reprod 2003; 18:182-8

**Salihi HM, Shumpert MN, Slay M, Kirby RS, Alexander GR.**

Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States.

Obstet Gynecol 2003; 102: 1006 - 014.

**Sanz – Cortes, M**

Estudio de Gestaciones obtenidas en receptoras de ovodonación. Análisis de complicaciones obstétricas durante la evolución del embarazo.

Actas del XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad.  
Zaragoza 31/05 – 02/06 del 2006

**Sampaio MA, Geber S.**

Births after transfer of zona- free blastocysts in oocyte donation cycles. J Assist Reprod Genet 2001, 18: 156-159.

**Saucedo de la Llata E, Moraga Sanchez MR, Batiza Resendiz V, Santos Haliscak R, Galache Vega P, Hernandez Ayup S.**

Comparison of GnRH agonists and antagonists in an ovular donation program  
Ginecol Obstet Mex. 2004;72: 53-56.

**Sauer MV, Kavic SM.**

Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy.

Reprod Biomed Online. 2006 12:153-162.

**Sauer MV, Paulson RJ, Ary AA .**

Three hundred cycles of oocyte donation in the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates.

Assist Reprod Genet 1994, 11: 92-96.

**Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA.:**

A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potential to women over 40.

N. Engl J Med 1990; 323: 1157- 1160.

**Shulman A, Frenkel Y, Dor J, Levran D, Shiff E, Simon C, Gutierrez A, Vidal A.:**

Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation.

Hum Reprod 1994, 9: 725-729.

**Simon C, Oberye J, Bellver J, Vidal C, Bosch E, Horcajadas JA, Murphy C, Adams S, Riesewijk A, Mannaerts B, Pellicer A.**

Similar endometrial development in oocyte donors treated with either high- or standard-dose GnRH antagonist compared to treatment with a GnRH agonist or in natural cycles.

Hum Reprod. 2005;20:3318-3327.

**Snijders MP, de Goeij AF, Debets-fe baerts MJ, Rousch MJ, Kondstaal J, Bosman FT .**

Immunocytochemical analysis of estrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause.

J Reprod fertil 1992; 94: 363 – 371.

**Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simon C, remohi J .**

Age and uterine receptiveness: Predicting the outcome of oocyte donation cycles.

J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4399 – 404.

**Söderström-Anttila V.**

Pregnancy and child outcome alter oocyte donation.

Hum Reprod update 2001; 7: 28 – 32.

**Steinbock B.**

Payment for egg donation and surrogacy. Review Mt Sinai

J Med. 2004; 71:255-65.

**Steiner AZ, Paulson RJ.**

Oocyte donation.

Clin Obstet Gynecol. 2006 ;49:44-54.

**Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr.**

Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation.

Fertil Steril. 2005 ;83:1629-1634.

**Tan SL, Doyle P, Maconochie N.:**

Pregnancy and birth rates of live infants after in vitro fertilization in women with and without previous in vitro fertilization pregnancies: a study of eight thousand cycles at one center.

Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 34-40.

**Templeton A, Morris JK, Parslow W.:**

Factors that may affect outcome of in vitro fertilisation treatment.

Lancet 1996; 348: 1402-1406

**Toner JP, Grainger DA, Frazier LM .**

Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an análisis of the US nacional experience, 1996 – 1998.

Fertil Steril 2002; 78: 1038 – 1045

**Toner JP, Grainger DA, Frazier LM.**

Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the U.S. national experience,1996-1998.

Fertil Steril. 2002 Nov;78(5):1038-45.

**Trounson A, Leeton J, Besanko M .:**

Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro.

Brit Med J 1983; 286: 835-839.

**Vlahos NF, Bankowski BJ, Zacur HA, Garcia JE, Wallach EE, Zhao Y.**

An oocyte donation protocol using the GnRH antagonist ganirelix acetate, does not compromise embryo quality and is associated with high pregnancy rates.

Arch Gynecol Obstet. 2005 ;272:1-6.

**Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Ivani K, Andres J.**

Improvement of pregnancy rates with oocyte donation in older recipients with the addition of progesterone vaginal suppositories.

Fertile Steril 1993, 60: 573 – 575

**Welch M .**

Oocyte donation: an assisted reproductive technique.

Curr Surg. 2004;61:563-564.

**Wiggins DA, Main E.**

Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization--a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies.

Am J Obstet Gynecol. 2005 ;192:2002-2006

**Yaron Y, Botchan A, Amit A.:**

Endometrial receptivity: the age-related decline in pregnancy rates and the effect of ovarian function.

Fertil Steril 1993; 60: 314-318.

**Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A :**

Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles.

Hum Reprod 1998; 13: 1819-1824.

**Younis JS, Murdel N, Ligovetzky G.:**

The effect of a prolonged artificial follicular phase on endometrial development in an oocyte donation program.

J. In Vitro. Fert Embryo Transfer 1991; 8: 84-88

**Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC :**

Estimates of human fertility and pregnancy loss.

Fertil Steril 1996; 65: 503-509.