



**VNIVERSITAT
E VALÈNCIA**

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

PROGRAMA DE DOCTORADO: 3139 Medicina

**TASA ACUMULADA DE RECIÉN NACIDO VIVO EN DONACIÓN
DE OVOCITOS**

Tesis Doctoral

Presentado por D. Víctor Hugo Gómez Hernández

Directores

Dr. D. José Alejandro Remohí Giménez

Dr. D. Nicolás Garrido Puchalt

Dra. Dña. Ana Cristina Cobo Cabal

Valencia, 2016

Memoria de Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor

Lugar de realización:

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Valencia

Facultad a la que está adscrita:

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Título:

TASA ACUMULADA DE RECIÉN NACIDO VIVO EN DONACIÓN DE
OVOCITOS

Autor:

Víctor Hugo Gómez Hernández

Licenciado en Medicina por la Universidad Autónoma del
Estado de Morelos México. Especialista en Obstetricia y
Ginecología. Homologado al título español.

Directores:

Dr. D. José Alejandro Remohí Giménez

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Universidad de
Valencia

Dr. D. Nicolás Garrido Puchalt

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI)

Dra. Dña. Ana Cristina Cobo Cabal

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI)



Dr. D. José Alejandro Remohí Giménez, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, y presidente del Instituto Valenciano de Infertilidad.

CERTIFICA QUE:

Que el trabajo titulado “Tasa acumulada de recién nacido vivo en donación de ovocitos”, ha sido realizado íntegramente por D. Víctor Hugo Gómez Hernández bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia, a 24 de Febrero de 2016.

Fdo. José Alejandro Remohí Giménez



Dr. D. Nicolás Garrido Puchalt, Doctor en Biología por la Universidad de Valencia, y Director Laboratorio de Andrología y Banco de Semen, IVI Valencia.

CERTIFICA QUE:

Que el trabajo titulado “Tasa acumulada de recién nacido vivo en donación de ovocitos”, ha sido realizado íntegramente por D. Víctor Hugo Gómez Hernández bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia, a 24 de Febrero de 2016.

Fdo. Nicolás Garrido Puchalt



Dra. Dña. Ana Cristina Cobo Cabal, Doctora en Biología por la
Universidad de Valencia.

CERTIFICA QUE:

Que el trabajo titulado “Tasa acumulada de recién nacido vivo en donación de ovocitos”, ha sido realizado íntegramente por D. Víctor Hugo Gómez Hernández bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia, a 24 de Febrero de 2016.

Fdo. Ana Cristina Cobo Cabal

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Profesor Doctor D. José Remohí Giménez por permitirme la realización de esta tesis, por su apoyo, su profesionalidad, su carisma y su interés científico.

Agradezco al Profesor Doctor D. Antonio Pellicer Martínez por permitirme la realización de esta tesis en el instituto Valenciano de Infertilidad y por su ejemplar rigor y mentalidad científica.

Agradezco a la Dra. Ana Cobo, por la sencillez de compartir sus conocimientos.

Agradezco a Nico, por su paciencia, por su modelo de enseñanza que hace que todo sea mucho más práctico y sencillo y por la seguridad que transmite.

Agradezco las enseñanzas de mis compañeros ginecólogos del IVI, por ser ejemplo de trabajo, de responsabilidad y una alta calidad profesional y humana.

Agradezco a todos los profesionales del IVI, porque también han aportado una parte a este trabajo y que son tantos que me es imposible nombrarlos a cada uno de ellos.

Agradezco la valiosa participación de mi tribunal: Dra. Amparo Ruiz, Dr. Marcos M, Dr. Juan A García, Dr. Roberto Matorras, Dr. Perales, Dra. Teresa Gómez.

DEDICO ESTE TRABAJO:

A mi esposa Cova, por todo su apoyo, por cuidarme tanto y por tanto amor.

A mis tres princesas, Carlota, Jimena y Lola, porque de ustedes he aprendido a amar y a ser muy feliz.

A mis Padres que Dios los tenga en su gloria.

A mi familia, a mis hermanos (Yuri, Checo, Ofe, Chucho, Isa y Yola), por estar conmigo en todos los momentos importantes de mi vida, por su apoyo y amor incondicional. A mis cuñados, tíos, primos y a ustedes, tía Ofe y tía Chata por haberme ayudado tanto.

Con todo cariño a mis suegros Lolita y Juan.

A todos mis amigos, profesores y personas que han estado presentes en algún momento de mi vida y de los cuales guardo un gran respeto y cariño. En especial a Miss Claudia Infante.

Y a todas las pacientes que desean y anhelan ser madres.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

- 1.1.- Infertilidad y su extensión
- 1.2.- Causas y estudio de la pareja estéril.
- 1.3.- Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)
- 1.4.- Fecundación *In Vitro* (FIV)
- 1.5.- Donación de ovocitos (DO)
 - 1.5.1.- Indicaciones DO
 - 1.5.2.- Fases de la FIV-TE en DO
 - 1.5.2.1.- Protocolos de estimulación ovárica
 - 1.5.2.1.1. Análogos de la Hormona Liberadora de gonadotropinas
 - 1.5.2.2.- Anticonceptivos orales
 - 1.5.2.3.- Descarga ovulatoria con agonistas de la GnRH
 - 1.5.2.4.- Captación Ovocitaria
 - 1.5.3.- Receptora
 - 1.5.3.1.- Criterios a considerar en las pacientes receptoras
 - 1.5.4.- Fertilización *in vitro*/ o Microinyección-ICSI
 - 1.5.5.- Cultivo Embrionario
 - 1.5.6.- Transferencia Embrionaria (TE).
- 1.6.- Resultados del Programa de DO

1.7.- Medición del éxito del FIV/ICSI

1.7.1.- Tasa acumulada de nacidos vivos

1.7. 1.1.- Definición

1.7.2.- ¿Cuál es el numerador ideal?

1.7.3.- ¿Cuál es el denominador ideal?

1.7.4.- Unidad de tratamiento para calcular TANV?

1.7.5.- Número de ciclos o tratamientos para estimar la TANV.

1.7.6.- ¿Cuál es el horizonte de tiempo ideal?

1.7.7.- Tablas de vida

2.- JUSTIFICACIÓN

3.- OBJETIVOS

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- Diseño del estudio

4.2.- Selección de la donante

4.3.- Estimulación ovárica

4.3.1.- Agonistas de GnRH

4.3.2.- Antagonistas de GnRH

4.4.- Inducción de la ovulación

4.5.- Punción folicular

4.6.- Preparación endometrial en las Receptoras

4.6.1.- Mujeres con función ovárica

4.6.2.- Mujeres sin función ovárica

4.7.- Sincronización Donantes/ Receptoras

4.8.- Espermograma

4.9.- Inseminación de los ovocitos

4.10.- Soporte de fase lútea

4.11.- Transferencia de embriones (TE)

4.11.1.- Transferencias de embriones
congelados/descongelados

4.12.- Recolección de datos

4.13.- Análisis estadístico

5.- RESULTADOS

6.- DISCUSIÓN

7.- CONCLUSIONES

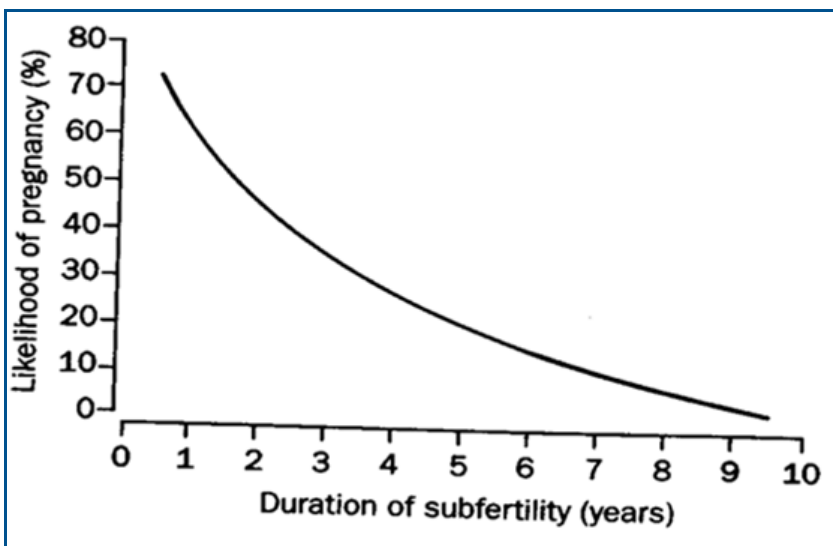
8.- BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

1.1.- INFERTILIDAD Y SU EXTENSIÓN

El índice de embarazos en las parejas sin problemas de fertilidad, que inician relaciones sexuales sin ningún tipo de protección es del 25% durante el primer mes, un 57% en los primeros 6 meses, 72% en 6 meses, 85% en 1 año y 93% en dos años.

Se calcula que en los países desarrollados, el 15% aproximadamente de todos los matrimonios o parejas no tienen hijos, englobando en esta tasa tanto a los que desean tener descendencia como a los que no quieren tenerla. **Fig. 1.**



El 85% de parejas normales conciben en el plazo de un año.

Para entender este problema e intentar resolverlo hay que tener en cuenta la situación personal de cada pareja, y no asimilarlo a una política demográfica única y global. Nuestra

responsabilidad está en sensibilizar a la sociedad para que, a través de sus políticos, consiga que se den las condiciones más favorables para que las parejas jóvenes accedan pronto a una situación que les permita cumplir su deseo de crear una estructura familiar. Por otra parte, la medicina moderna de la reproducción debe conseguir que los médicos sean cada día más eficientes en su intento de ayudar a este 15% de parejas que no consiguen tener un hijo.

En publicaciones americanas se hace referencia al acrónimo DINK (Dual income, no kids) que representa a un 2% de las parejas jóvenes que deciden no tener hijos y disfrutar del bienestar que les proporcionan sus dos salarios. En el otro extremo están los 180 millones de personas alrededor del mundo que, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2010, sufre problemas de esterilidad y no consiguen tener el hijo deseado.

Aunque la mayoría de estas parejas no son absolutamente estériles sino que presentan distintos grados de subfertilidad que tendrán más o menos trascendencia en impedir un embarazo según la edad de la mujer y el tiempo que lleven intentando conseguir un embarazo.

Hoy en día, es muy frecuente que las parejas no tengan hijos hasta pasados los 30 años, edad a partir de la cual la fertilidad disminuye. La fecundidad mensual de la mujer se ve afectada por la edad y pasa de un 8% por debajo de los 35 años a un 2% a los 38 años. Por este motivo, el porcentaje de mujeres estériles

de más de 38 años, tras 3 años de relaciones sexuales sin contracepción llega al 50% (Dunson et al. 2004).

En los países de nuestro entorno socioeconómico, 1.200 nuevas parejas por cada millón de habitantes y año, tienen problemas de fertilidad. Es decir que en España aproximadamente 44.000 nuevas parejas se incorporan al colectivo de parejas subfértiles. No debemos olvidar que un porcentaje considerable de estas parejas curarán espontáneamente su esterilidad simplemente con el paso del tiempo aunque sus tasas mensuales de concepción espontánea son muy inferiores a las que la medicina moderna de la reproducción puede ofrecerles.

Con frecuencia se emplean como sinónimos los términos esterilidad e infertilidad, aunque en sentido estricto, no tienen el mismo significado.

Infertilidad significa incapacidad para tener hijos, pero con posibilidad de embarazo, que no llega a término. Por lo tanto, una mujer infértil será aquella que queda embarazada, pero no llega a tener hijos, mientras que la estéril no consigue embarazos.

Numerosos estudios demuestran que la posibilidad que tiene una pareja supuestamente fértil de conseguir un embarazo en un ciclo determinado no supera el 30%. Por lo que nuestra aparente ineficiencia reproductiva se debe en primer lugar, a factores biológicos, como la alta tasa de pérdidas reproductivas ocultas que actúan como mecanismo de selección natural, pero también se debe a factores socioambientales, como el retraso en la edad

en la que se busca el embarazo, todo esto provoca en la actualidad una disminución del potencial reproductivo. Las razones para este elevado porcentaje de pérdida embrionaria intrauterina, hay que buscarlas tanto en el embrión como en la receptividad endometrial. Esta situación obligará a estudiar un problema de fertilidad en función del tiempo puesto que las tasas acumuladas de gestación que alcanzan las parejas realmente fértiles tras 6-8 meses de relaciones sexuales sin contracepción son muy superiores a las que consiguen las parejas con problemas de fertilidad.

En muchos países desarrollados las mujeres están posponiendo la maternidad. Por ello a menudo presentan, una baja reserva ovárica junto con una disminución de la calidad de sus ovocitos que afectan a sus posibilidades de concebir (Andersen AN, et al 2007) esto impulsa una mayor demanda para la donación de ovocitos (DO). (Remohí et al. 1997) (Budak et al. 2007) (Garrido et al. 2011) (Sauer et al. 2006). Se asume que la donación de ovocitos (DO) produce mayores tasas de embarazo y de implantación que la fecundación in vitro estándar / inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI) en ciclos con ovocitos propios de la paciente, tal y como documentan centros independientes y registros públicos. (Remohí et al. 1997) (Society for Assisted Reproductive Technology et al. 2007). La razón sin duda está relacionada a la selección como donantes de mujeres jóvenes y sanas, lo que indica que la receptividad uterina es un parámetro secundario.

1.2.- CAUSAS Y ESTUDIO DE LA PAREJA ESTÉRIL.

El estudio básico de esterilidad debe iniciarse si una pareja no concibe en el plazo de un año, ya que la mayoría de las mujeres fértiles gestan en este periodo. Sin embargo, existen distintos factores asociados que podrían ser indicativos de iniciar a los 6 meses el estudio, como por ejemplo en la mujer una edad >35 años, amenorreas, oligomenorreas >6 meses, enfermedades de transmisión sexual (ETS), enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), cirugía abdomino-pélvica, patología uterina, tubárica u ovárica y en el hombre, patología o cirugía urogenital previa, ETS, varicocele sintomático y enfermedades sistémicas entre otras.

El estudio básico de esterilidad se debe iniciar con una completa anamnesis y exploración física y ginecológica, junto con la realización de algunas pruebas diagnósticas; como por ejemplo la ecografía transvaginal, la analítica hormonal en estado basal, el estudio de la permeabilidad tubárica y en el varón el estudio básico de la esterilidad es el seminograma. Todo con la finalidad de encontrar causas capaces de producir esterilidad. Aunque existe un grupo de parejas en las que a pesar de un estudio exhaustivo, no se encuentra ninguna causa que explique el problema de esterilidad, (10-15 % de casos).

Las causas capaces de producir esterilidad o infertilidad son muy numerosas y complejas, tratándose en general de la suma de varios factores existentes en ambos cónyuges. Por lo que es

recomendable que los dos componentes de la pareja deban acudir a la primera visita puesto que así podrán proporcionar la información precisa durante la anamnesis sobre sus antecedentes. Pese a que los resultados de los estudios son variables se atribuye al varón en un 30% de los casos aproximadamente, un 30-40% el origen sería tubárico y peritoneal (Hammadiéh et al. 2008) (Speroff L 2006), menos de un 5% al factor cervical (Quaas et al. 2008), entre el 15 y 38% de todos los casos a causas anatómicas u otras patologías endocrinas; la anovulación por sí sola alcanza el 18% de las causas.

Sin duda el factor más importante es la edad de la mujer, que cada vez pospone más la maternidad por motivos profesionales, produciéndose con el paso del tiempo un reducción cuantitativa y cualitativa de los ovocitos que se pone de manifiesto no solo por un descenso en la fecundidad (a partir de los 35 años, lo que se acentúa más a partir de los 40 años), sino también por el aumento de la tasa de abortos ocasionados por el incremento de aneuploidías o cromosomopatías.

1.3.- TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA)

Englobamos en este concepto una serie de métodos que sustituyen o complementan el contacto sexual de la pareja con la finalidad de facilitar la reproducción. Durante los últimos años las técnicas que conocemos como de Reproducción Asistida o

TRA han adquirido un gran desarrollo, en los países desarrollados, representan entre un 1% y un 4% de todos los embarazos. Estos procedimientos combinan la estimulación ovárica para conseguir un desarrollo folicular múltiple con la preparación y capacitación del semen en el laboratorio para depositarlo posteriormente en el interior de la cavidad uterina (inseminación artificial intraconyugal (IAC) o de donante (IAD) o cultivarlo con ovocitos en el laboratorio para obtener embriones que serán finalmente transferidos a la cavidad uterina (Fecundación In Vitro. FIV).

Según el registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) en el 2011, se realizaron 30.800 ciclos de inseminación artificial, siendo 24.013 (78%) de IAC y 6.787 (22%) de IAD y 70.030 ciclos de Fecundación in Vitro y microinyección espermática. El procedimiento más frecuente fue el correspondiente a embriones FIV/ICSI (el 52,5% de los ciclos).

Los datos sobre la fertilidad de la especie humana provenían inicialmente de los censos de población y/o encuestas comunitarias, de datos de parejas que suspendían su método anticonceptivo o de datos históricos de comunidades cerradas. Desde hace unos cuantos años, la SEF está realizando un seguimiento de los Tratamientos de Reproducción Asistida realizados en España elaborando un registro SEF anual. En la elaboración de este registro intervienen tanto los centros públicos como los privados, y pretenden elaborar una radiografía de los problemas de reproducción en el momento

actual. Según datos publicados, correspondientes al Registro SEF 2006, España se situaría como el tercer país europeo con más ciclos de reproducción asistida, con un total de 50.299 al año y el primero en ciclos de donación de óvulos y diagnóstico preimplantacional. No obstante, no todas las clínicas de reproducción colaboran en la elaboración del registro SEF.

El parlamento Europeo ha reconocido esta tendencia en febrero de 2008 hizo una llamada a los Estados miembro para que “aseguren el derecho de las parejas al acceso universal al tratamiento de la infertilidad” como resultado de todo ello, existe una necesidad creciente de ayuda médica para resolver las anomalías de la reproducción.

1.4.- Fecundación *In Vitro* (FIV)

La fecundación de ovocitos humanos en el laboratorio y la posterior transferencia de los embriones al útero materno, es decir la fecundación in vitro consiste en realizar fuera del organismo el mismo proceso que en condiciones normales tiene lugar en la trompa uterina la captación del ovocito maduro por la ampolla tubárica, el transporte de los espermatozoides hasta el lugar donde ha de producirse la fecundación (en general, la ampolla tubárica, lugar donde acaba su capacitación), la fecundación y el transporte del huevo hasta la cavidad uterina, donde tendrá lugar la implantación, todo ello garantizando la condiciones necesarias para que ocurran las primeras segmentaciones del embrión.

Por tanto, es normal que la primera indicación terapéutica de la fecundación in vitro sea la insuficiencia funcional de las trompas de Falopio o la ausencia de trompas. Más tarde, la evolución de las técnicas ha permitido aplicar también la fecundación in vitro a los casos más graves de esterilidad masculina, mediante la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI).

Tras el primer nacimiento de un niño sometido a tratamiento FIV (año 1978), el número de niños nacidos en todo el mundo como resultado del FIV/ICSI, ya alcanza los 5 millones. Los procedimientos clínicos y de laboratorio han sido mejorados constantemente y hoy en día se informa de alrededor del 30% de la transferencia de las tasas de embarazo (Andersen et al. 2007). Por lo tanto, el FIV/ICSI es un método importante para corregir los índices demográficos desfavorables pese al coste asociado, que es tan alto como lo que gasta una familia durante un trimestre anual en algunos países.

1.5.- Donación de ovocitos (DO)

La donación de ovocitos es la técnica de reproducción asistida en la cual el gameto femenino es aportado por una mujer distinta de la que recibirá éste o el embrión resultante. Es un tratamiento de la medicina de reproducción con la tasa más elevada de éxito que permite poder lograr un embarazo en esas mujeres que han fallado con los tratamientos homólogos de fecundación in vitro (FIV) o que por condiciones fisiológicas no pueden ser sometidas a este tipo de tratamiento.

Desde la descripción de la primera gestación obtenida mediante esta técnica por el equipo australiano de Trounson y Wood en 1983 (Trounson et al. 1983) y la primera gestación a término en 1984 por *Lutjen et al*, la técnica no ha hecho más que crecer y mejorar sus resultados a través de los años, debido en gran medida, a una mejora considerable en las condiciones del laboratorio, lo que ha redundado en un incremento en la calidad embrionaria, hasta el día de hoy es la técnica de reproducción asistida con mejores resultados, de forma que es la que mayor tasa de recién nacido vivo presenta de todas las técnicas, esta nos permite conseguir una gestación en cualquier mujer independientemente de su edad, de la ausencia de ovarios o del funcionamiento de éstos. En la actualidad en España la donación de ovocitos representa aproximadamente el 14% de todos los ciclos de TRA (Registro de la sociedad española de fertilidad. Disponible en <http://www.registrosef.com>). Su uso se ha incrementado por los cambios sociológicos que han provocado el inicio de la maternidad a edades donde la mujer es menos fértil y que se reduzca el número de gestaciones por mujer. Este hecho hace que cada vez tengamos en los centros de reproducción a mujeres de mayor edad que buscan una solución para lograr la maternidad, y es también más frecuente que deban recurrir a las técnicas de donación de óvulos como única solución a su problema.

1.5.1.- Indicaciones

Para una mejor comprensión, las indicaciones de donación de óvulos se clasifican en dos grupos, en función de la presencia o ausencia de función ovárica.

I. Mujeres con función ovárica

a) Alteraciones genéticas o cromosómicas

Alteraciones autosómicas dominantes, ligadas al sexo, o autosómicas recesivas compartidas por el varón cuando este no acepta utilizar semen de donante, son indicaciones para ingresar en un programa de donación de ovocitos. Ante un caso de este tipo, se debe realizar un adecuado consejo genético, para conocer el tipo de herencia de la alteración y las posibilidades de repercusión en el producto de la concepción en caso de no utilizarse donación de ovocitos, por lo que cada patología es manejada de forma individual.

b) Fallos repetidos en FIV-ICSI:

- Aquellas mujeres que no responden a la estimulación ovárica (baja respondedoras), y que se asocia a una baja posibilidad de gestación con otras Técnicas de Reproducción Asistida, es la donación de ovocitos la alternativa que les ofrece mejores resultados (Remohí et al. 1993).
- Fallo de fecundación en repetidas ocasiones con la inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI). De esta forma se hace un diagnóstico de certeza

de que los ovocitos son los responsables del fallo de fecundación.

- Fallo repetido de implantación. Es cuando se transfieren embriones a útero y endometrio normales, y en casos de pérdidas gestacionales repetidas e inexplicables.
- Mala calidad ovocitaria: Ante el hallazgo de una calidad ovocitaria deficiente hasta el punto de comprometer la calidad embrionaria en al menos dos ciclos de FIV, la opción más razonable es la donación de ovocitos.

c) Mujeres mayores de 40 años con ciclo menstrual

Es sabido que la probabilidad de conseguir gestación con ovocitos propios es inversamente proporcional a la edad, ya que la calidad biológica de los ovocitos disminuye, traduciéndose en un aumento de alteraciones cromosómicas y de abortos que son directamente proporcionales a la edad.

d) Aborto de repetición

La donación de ovocitos tiene utilidad en los casos de aborto de repetición de origen genético, en los que el ovocito puede estar desempeñando un papel esencial en la formación de embriones genéticamente anómalos. En la actualidad, esta técnica es reemplazada por un diagnóstico preimplantatorio de los embriones con técnicas de biología molecular (FISH en blastómeras), siempre y cuando la respuesta ovárica lo permite.

e) Ovarios inaccesibles para FIV.

Existe un grupo de mujeres que presentan ovarios inaccesibles para la obtención ovocitaria, (<1%), este colectivo de pacientes es pequeño pero puede darse la situación de una paciente cuyos ovarios no pueden ser puncionados debido a su localización, casi siempre por una pelvis congelada o con múltiples adherencias, secundaria a procesos quirúrgicos o infecciosos.

II. Mujeres sin función ovárica

a) Fallo ovárico primario

Este grupo incluye principalmente mujeres con disgenesia gonadal por una alteración numérica o estructural de los cromosomas. Aquellas pacientes que presentan un fenotipo femenino y desarrollo uterino normal o sólo ligeramente hipoplásico son las que mejor pueden beneficiarse de la donación de ovocitos, tales como disgenesias gonadales puras (46, XX), síndrome de Turner (45, XO), o síndrome de Swyer (46,XY).

Otro grupo de pacientes con fallo ovárico primario lo constituye el síndrome de Savage o del ovario resistente, en el que los folículos primordiales no responden a las gonadotropinas circulantes.

b) Fallo ovárico prematuro:

La definición más comúnmente aceptada es el fallo de la función ovárica que ocurre antes de los 40 años (Aiman et al.

1985). Se han descrito diferentes factores etiológicos implicados, tales como hereditarios, alteraciones enzimáticas (galactosemia, déficit de 17α -hidroxilasa, defecto en la secreción de gonadotropinas), trastornos autoinmunes, factores infecciosos (parotiditis, rubéola), ambientales (tabaquismo) y causas iatrogénicas por cirugía, quimioterapia, o radiación.

c) Menopausia:

La donación de óvulos ha demostrado tener muy buenos resultados en este grupo de mujeres menopausicas que desean un embarazo. Sin embargo, es su indicación más controvertida, ya que frente a la libertad y el derecho de la mujer de acceder a esta técnica, nos encontramos con el elevado riesgo obstétrico que el embarazo conlleva en este grupo de pacientes.

En un estudio retrospectivo de 7.186 embriones transferidos durante un periodo de 10 años, Budak et al. (Budak et al. 2007) muestran que las indicaciones para la donación de ovocitos fueron en un 27% de los casos la edad mayor de 40 años, un 24% baja respuesta a la estimulación ovárica, un 15% debido a fallo ovárico prematuro, un 6% por fallo recurrente de FIV y otro 6% por endometriosis, también muestran en este estudio que la tasa de embarazo se mantuvo similar en cada uno de estos grupos. Como se muestra en la **figura 2**:



Budak et al., 2007. F&S

1.5.2.- Fases de la FIV-TE en donación de ovocitos

La hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo folicular múltiple, es la primera etapa que garantiza la recogida de al menos un ovocito fecundable, es decir, de un ovocito que haya terminado las distintas fases de su maduración citoplásmica y nuclear. Existen diversos protocolos de estimulación ovárica cuyas estrategias utilizadas deben de ser la de producir embriones con excelentes tasas de implantación, al mismo tiempo que reducir al mínimo la incidencia de complicaciones médicas relacionadas con el procedimiento.

La estimulación está diseñada para proporcionar un aumento de la concentración de gonadotropinas circulantes en la fase folicular temprana, lo que permite el reclutamiento de múltiples folículos antes de que se produzca la selección endógena del folículo dominante y la consecuente atresia del resto de la cohorte folicular. El aumento de las gonadotropinas sobrepasa los mecanismos de control naturales, lo que proporciona un impulso para el desarrollo multifolicular. El control de este desarrollo se “afina” ajustando la cantidad de tiempo de exposición y las dosis de gonadotropinas.

1.5.2.1.- Protocolos de estimulación ovárica en donantes de ovocitos

La elección del protocolo de estimulación ideal para la población de las mujeres donantes de óvulos, debe ser eficaz, seguro, sencillo, cómodo y corto buscando siempre conseguir aumentar el número de ovocitos recuperados y fecundados, y con ello el número de embriones de buena calidad disponibles para transferir. Todo esto basado fundamentalmente en la reserva ovárica de la paciente, índice de masa corporal y la respuesta a ciclos previos para así optimizar la elección del mejor protocolo de estimulación, establecer la dosis inicial de gonadotropinas y seleccionar de manera más fiable a las candidatas para donación de ovocitos.

Se ha demostrado que el recuento de folículos antrales es un medidor útil de la reserva ovárica, que nos permite predecir la

respuesta ovárica y estimar el riesgo de cancelación del ciclo, así no los describe un estudio publicado por (Melo et al. 2009) basándose en el recuento de folículos antrales (RFA) previo a la estimulación en donantes de ovocitos, observa que con un número inferior a 5 folículos antrales en cada ovario, el riesgo de una cancelación previa a punción es cercana al 40%, mientras que si el RFA se sitúa en torno a 7-8 folículos antrales en cada ovario, el riesgo de cancelación baja a un 9-13%.

1.5.2.1.1.- Análogos de la Hormona Liberadora de gonadotropinas

Los análogos son péptidos sintéticos que han experimentado modificaciones estructurales para alterar la afinidad por el receptor de la GnRH. Su uso durante la estimulación ovárica para la FIV, no sólo evita el pico prematuro de LH sino también produce un incremento de las posibilidades de embarazo, al aumentar el número de ovocitos recuperados y fecundados, y con ello el número de embriones disponibles para transferir.

Se clasifican en agonistas y antagonistas y estos presentan diferencias muy relevantes en su mecanismo de acción **Figura**

3.

Perfil gonadotropinas agonistas vs antagonistas GnRH



Análogos Agonistas de la GnRH

La administración continua de a-GnRH produce inicialmente una estimulación de la secreción de gonadotropinas endógenas. Este efecto flare-up va seguido, al cabo de aproximadamente 2 semanas, de un efecto supresor producido por la desensibilización hipofisaria, resultado de la administración continua no pulsátil. Son más potentes que la GnRH endógena al presentar mayor afinidad que esta por su receptor hipofisario y realizar con este una unión más duradera. En función del momento en que se administre el agonista y de la duración de éste, se distinguen diferentes protocolos.

Protocolo largo de a-GnRH. Fig 4.

Debe iniciarse en fase lútea media del ciclo previo y actuar un mínimo de 7 días antes de producir la desensibilización hipofisaria y poder iniciar la estimulación.

Tras 5 días de estimulación, se inicia la monitorización de la respuesta mediante determinaciones hormonales y ecografía transvaginal, y se ajusta la dosis de gonadotropinas en consecuencia. El agonista se mantiene hasta el momento de la descarga ovulatoria. Este protocolo se caracteriza por producir una inhibición profunda de la liberación endógena de gonadotropinas durante la fase folicular precoz, lo que permite un crecimiento folicular coordinado y homogéneo y una maduración folicular simultánea en respuesta a la administración de gonadotropinas exógenas. Esto se relaciona con un incremento en el número de folículos maduros y de ovocitos recuperados. Pero también en la duración del tratamiento y en el consumo de gonadotropinas.

Una de las ventajas del protocolo largo es que permite cierta flexibilidad en cuanto a programación se refiere, ya que la estimulación ovárica se puede iniciar de manera arbitraria una vez que se haya conseguido la supresión hipofisaria.



Figura 4. Protocolo de estimulación con a-GnRH.

a-GnRH: agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Análogos Antagonistas de la GnRH

Los ant-GnRH se caracterizan por bloquear de forma competitiva los receptores de la GnRH. Producen, en un periodo de 8 horas, una inhibición profunda e inmediata de la secreción de gonadotropinas (la inhibición de LH es más profunda que la de FSH), evitando así el efecto flare up. Presenta varias ventajas en relación con el clásico protocolo largo de a-GnRH (Olivennes et al. 2002).

Menor duración del tratamiento

Menor consumo de gonadotropinas

Mayor tolerabilidad por parte de la paciente

Menor coste

Menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica

Ausencia de la sintomatología derivada de la privación estrogénica

Posibilidad de evaluar la reserva ovárica inmediatamente antes de la hiperestimulación ovárica para conocer la cohorte de folículos potencialmente estimulables.

A pesar de estas ventajas, los ant-GnRH aún no han desplazado a los agonistas, probablemente porque se observa una tendencia a una menor tasa de embarazo en comparación con el protocolo largo y a la dependencia del ciclo menstrual. No obstante, los datos relacionados con las tasas de embarazo al comparar los dos tipos de análogos son discordantes y kolibianakis, en un meta análisis donde se comparan ambos tipos de análogos, no constató diferencias significativas en las tasas de embarazo en función del tipo de análogo utilizado (Kolibianakis et al. 2006).

Los tipos de protocolo de antagonistas de la GnRH se empiezan la estimulación con gonadotropinas desde el segundo día del ciclo hasta el sexto. A partir del séptimo día del ciclo (día 6 de estimulación) se inicia la monitorización de la respuesta mediante determinaciones hormonales y ecografía transvaginal, y se ajusta la dosis de gonadotropinas en consecuencia. En función del momento de inicio del antagonista y de la duración de éste, diferenciamos los siguientes tipos de protocolos.

Protocolo de dosis única. Fig 5.

Consiste en la administración de una única dosis de antagonista de la GnRH de 3 mg, cuando el folículo mayor ha alcanzado 14 mm de diámetro (generalmente en el séptimo día del ciclo). Si trascurridas 72 horas no se ha administrado la hCG, se administra una segunda inyección de antagonista.

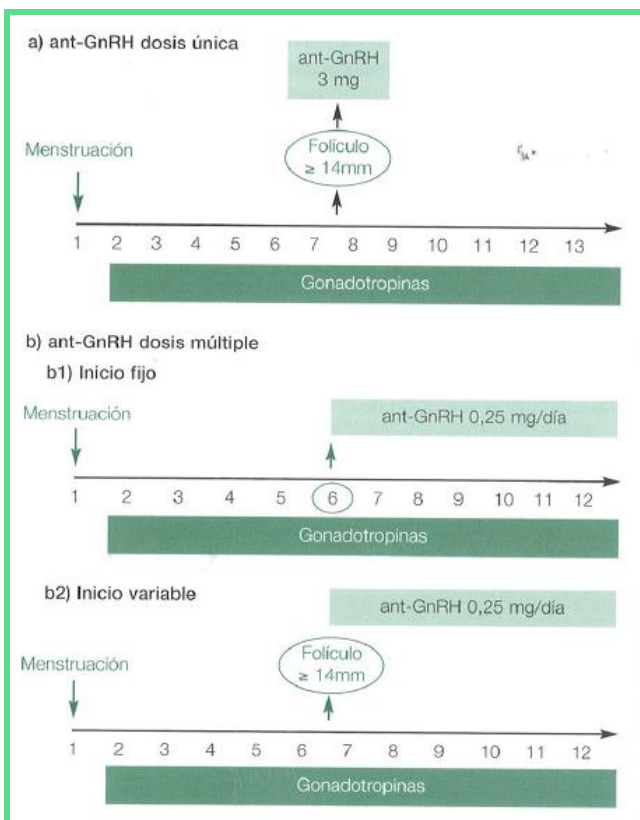


Figura 5. Protocolos de estimulación con ant-GnRh.

ant-GnRh: antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Protocolo de dosis múltiple. Fig 6.

El ant-GnRH se administra a una dosis de 0,25mg al día, ya que es la mínima dosis eficaz/segura, a partir del sexto día de estimulación (protocolo fijo) o a partir de la detección en la ecografía de al menos un folículo de 14mm o más (protocolo flexible), hasta el día de la descarga ovulatoria. Según este último criterio, casi el 50% de las pacientes empezarán con el antagonista más allá del sexto día de estimulación, lo que reduce la duración del tratamiento.

En un metaanálisis realizado por (Al-Inany et al. 2005) Al-Inany et al., donde se compara el protocolo fijo frente a flexible, se observa una tendencia hacia mayores tasas de embarazo con el protocolo fijo, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

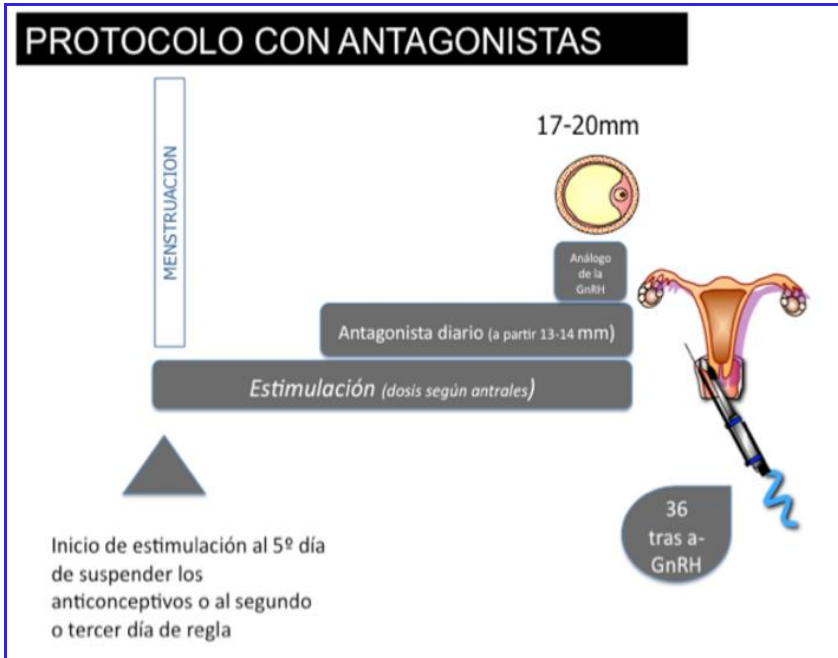


Figura 6. Protocolo con antagonista dosis múltiple.

Sin duda en el momento actual el mejor protocolo utilizado en las donantes de ovocitos es con antagonistas de la GnRH e inducción final de la ovulación con análogos de la GnRH, es el que más se adapta a dichas exigencias.

1.5.2.2.- Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos permiten programar los ciclos de tratamiento y mejoran la asincronía folicular, pero su uso se asocia con un incremento en la duración del tratamiento y en el consumo de gonadotropinas. En un metaanálisis realizado por Griesinger (Griesinger et al. 2008) no se observaron diferencias significativas en las tasas de embarazo evolutivo al comparar

ciclos de antagonistas con tratamiento previo con anticonceptivos orales y sin él; sin embargo, algunos autores describen un incremento en la tasa de abortos precoces en el grupo con anticonceptivos en el ciclo previo.

1.5.2.3.- Descarga ovulatoria con agonistas de la GnRH.

Una de las ventajas de los ciclos de ant-GnRH es la posibilidad de realizar la descarga ovulatoria con a-GnRH en lugar de con hCG, en casos de riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Los a-GnRH son capaces de estimular la liberación de LH a la vez que minimizan o eliminan el riesgo de hiperestimulación ovárica (Humaidan et al. 2005). Por ello, aunque hay estudios que describen tasas de embarazo significativamente menores que cuando la descarga se realiza con hCG, es una estrategia válida en pacientes con riesgo de desarrollar un SHO. Esta afirmación adquiere más relevancia, sobre todo después de que algunos autores demostraran que con un correcto tratamiento de la fase lútea, utilizando a-GnRH como descarga ovulatoria, la tasa de embarazo es equiparable a la obtenida cuando la descarga se realiza con hCG.

1.5.2.4.- Captación ovocitaria

La aspiración de los ovocitos se realiza por punción a través de la vagina, que al día de hoy se considera la técnica de elección debido a su simplicidad y efectividad, además de ser infrecuentes sus complicaciones (0,4-1%). Incluso en

condiciones adversas, como la obesidad de la paciente, los ovarios pueden ser visualizados fácilmente.

La aspiración a través de la vagina ofrece, otra serie de ventajas:

- La distancia hasta los folículos es corta, lo que facilita su localización.
- No se produce daño en la piel.
- No se requiere hospitalización.
- Se necesita poco personal para llevarla a cabo.
- El aprendizaje es rápido y relativamente sencillo.
- Es posible incluso cuando hay adherencias pélvicas importantes.
- Es menos costosa que otras técnicas.

El objetivo de la punción folicular es la recogida de la mayor cantidad posible de ovocitos fecundables que hayan completado el proceso de maduración nuclear y citoplásmica in vivo antes de que los folículos se rompan.

El momento de la recogida se establece con gran precisión: la maduración acaba a las 25 a 30 horas después de la elevación preovulatoria del pico de LH (o de la inyección de hCG) y la rotura folicular ocurre, por término medio, 37 horas después de hCG).

1.5.3.- Receptora

Cada pareja receptora de ovocitos donados debe cumplir con ciertos requisitos ya establecidos. Primeramente el médico

especialista determinará qué pareja en particular califica para participar en este proceso. Se toma en consideración la salud física de la receptora, así como la psicológica, la primera para evaluar la ausencia de problemas físicos que constituyan una contraindicación para el embarazo, y la segunda determinará que la misma se sienta cómoda (por la parte femenina) con la ausencia de conexión genética con el bebé, principalmente.

La edad máxima de las mujeres receptoras depende del programa de TRA, pero usualmente no es más de 50 años. Algunos programas les permiten a las mujeres saludables participar en la donación de ovocitos hasta los 55 años.

En el caso del hombre, él participará junto a la esposa en la evaluación psicológica, se obtendrá su historia médica y examen físico, se le realizará un examen de semen y cultivo del mismo, se obtendrá el tipo de sangre y será sometido cada seis meses a exámenes de enfermedades infecciosas transmitidas sexualmente.

1.5.3.1.- Criterios a considerar en las pacientes receptoras:

- Antecedentes personales y médicos
- Hábitos:

Es importante investigar si la paciente es fumadora habitual o no, ya que las mujeres que fuman más de 10 cigarrillos al día tienen las tasas de implantación y de gestación menor que las no

fumadoras y la tasa de aborto está incrementada en los ciclos de FIV o ICSI. La tasa de implantación era significativamente inferior (34,1% vs 52,2%), probablemente por una disminución de la receptividad uterina (Soares et al. 2008).

- Exploración general:
 - Exploración física: Peso y talla para calcular el índice de masa corporal. (IMC) Hay que considerar que en los casos de IMC superior a 30 Kg/m², las tasas de implantación están disminuidas de manera significativa, y las tasas de abortos aumentadas (Bellver et al. 2010). En cuanto mayor es el grado de obesidad, mayor es la alteración endocrina y metabólica asociada. En este tipo de mujeres obesas existe mayor riesgo de infertilidad, siendo ésta tres veces superior que en la mujer con normopeso. Existen teorías que explican la disminución de la implantación, como la acción negativa del hiperinsulinismo o de las proteínas de fase aguda en el endometrio.
 - Exploración ginecológica:

Útero:

Cavidad endometrial excluir la presencia de:

- Pólipos endometriales: El pólipo como causa única de esterilidad es muy discutida, la presencia de pólipos endometriales no explica en todos los casos la posible infertilidad, aunque si se encuentran próximos al canal cervical, pueden ocasionar problemas durante la transferencia de embriones. El mecanismo por el que los pólipos se asocian a esterilidad es una alteración del mecanismo de transporte de los espermatozoides o bien en ofrecer una superficie de anidación poco favorable.

- Miomas submucosos representan menos del 10% de la totalidad de los miomas, está claro que los miomas submucosos disminuyen significativamente las tasas de gestación en los ciclos de FIV. En un estudio se compararon los resultados de la FIV de pacientes con miomas submucosos con las pacientes sin miomas y se evidenció el importante efecto negativo sobre las tasas de implantación (3 frente a 11,5%), las tasas de embarazo clínico (14 frente a 30,4%) y las tasas de aborto espontáneo (46,7% frente a 21,9%).

- Sinéquias son adherencias intrauterinas que resultan de la cicatrización endometrial. Generalmente son secundarias a un trauma endometrial por legrado, infecciones endometriales etc. La lisis quirúrgica de estas adherencias mejora notablemente la fertilidad y la posibilidad de un embarazo normal.

Cuerpo uterino excluir la presencia de:

Miomas uterinos, se estima que un mioma e infertilidad están asociados, aproximadamente, en el 10% de las mujeres, y se estima que en un 1-2,4% de la pacientes infértiles tiene como única causa de infertilidad el mioma uterino. Los mecanismos por los que el mioma puede afectar la fertilidad son varios: por distorsión de la cavidad endometrial, dificultades en la fecundación, alteraciones en la vascularización, contractilidad uterina disfuncional que puede alterar la migración de los espermatozoides y la nidación del embrión. etc.

- Miomas intramurales/ subserosos afecta, aproximadamente, al 20-40% de las mujeres en edad reproductiva y al mayoría son asintomáticos.

La tasa de concepción es menor en las mujeres con miomas comparada con las mujeres con infertilidad inexplicada. Según la localización, la tasa de concepción después de una miomectomía por miomas intramurales o subserosos oscila entre el 58 y 65%.

- Adenomiosis

Se ha postulado que la fertilidad puede empeorar en pacientes con adenomiosis debido a una alteración del mecanismo uterino de transporte espermático y a la destrucción de la arquitectura miometrial normal. La dispermistaxis uterina de estas pacientes podría explicar la baja implantación tras un tratamiento de FIV. Se ha demostrado también que el ambiente endometrial en pacientes con adenomiosis tiene parámetros inmunitarios

diferentes comparados con pacientes fértiles, que pueden ser responsables de reacciones que dificulten la implantación (Campo et al. 2012) (Maheshwari et al. 2012).

En pacientes con patologías especiales, solicitaremos un informe de su médico especialista que no contraindique la gestación ni el tratamiento que conlleva la técnica de reproducción asistida.

1.5.4.- Fertilización *In Vitro* o Microinyección-ICSI

Existen dos métodos:

- **Inseminación (FIV)** ó unión de un espermatozoide con un ovocito fuera del aparato reproductor femenino. Consiste en la unión de una determinada concentración de espermatozoides con los ovocitos recuperados, dejando que el proceso de la fecundación ocurra de igual forma que la fecundación *in vivo*. Se considera que un ovocito está fecundado normalmente cuando, transcurrido entre 17 y 20 horas después de la inseminación, se observa la presencia de dos PN juntos y 2 corpúsculos polares.
- **ICSI o Inyección Intracitoplasmática:** Procedimiento utilizado para facilitar la fecundación, sólo se necesita un espermatozoide móvil por ovocito que se microinyecta, cuando el semen no presenta las características adecuadas, es decir semen con baja movilidad o con bajo recuento o presenta una disminución en el nº de

espermatozoides con morfología normal, etc. o hay pocos ovocitos recuperados, es entonces cuando está indicado la realización de ICSI.

1.5.5.- Cultivo embrionario

Hasta el momento de la transferencia al útero materno 3-5 días, el embrión o los embriones permanecen en cultivo, siguiendo su desarrollo y siendo evaluados por el embriólogo. La selección de los embriones para su transferencia se basa en criterios morfológicos, fundamentalmente número de células, simetría de las mismas y el % de fragmentación y de otros parámetros complementarios en el caso de que el cultivo se realice en un incubador time lapse.

1.5.6.- Transferencia embrionaria (TE).

La transferencia embrionaria (TE) es el proceso mediante el cual depositamos en la paciente los embriones generados en el laboratorio de FIV. Con ello culmina y finaliza el proceso.

El Grupo de Interés de salud Embrionaria y Prevención de la Gestación múltiple de la SEF (sociedad española de fertilidad) emitió en 2007 recomendaciones sobre la política de transferencia embrionaria adecuada para la prevención de la gestación múltiple derivada de FIV-TE (Matorras 2007). Estas recomendaciones constituyen la referencia más común en nuestro país a la hora de sustentar las recomendaciones clínicas destinadas a asesorar a los pacientes en la toma de decisiones,

dichas recomendaciones permiten aconsejar la transferencia de un embrión único a pacientes menores de 37 años. **Figura 8.**

| Guía de Recomendaciones | | |
|-------------------------|----------------------------------|--|
| Edad de la mujer | Número de embriones a transferir | Excepciones |
| Menores de 30 años | 1 o 2 | Ninguna |
| Entre 30-37 | 1 o 2 | A partir del tercer ciclo: valorar la transferencia de 3 si no hay ningún embrión de "buena calidad" |
| Mayores de 38 años | 2 | A partir del primer ciclo: valorar la transferencia de 3 embriones si no hay ningún embrión de "buena calidad" |
| Donación de ovocitos | 1 o 2 | Ninguna |

Sociedad Española de Fertilidad. Grupo "Salud embrionaria" 2005

Los embriones sobrantes si son de buena calidad son criopreservados para una posible transferencia posterior, si la paciente no queda gestante o sí lo hace, pero quiere volver a intentarlo de nuevo, recurre a la transferencia de estos embriones descongelados.

1.6.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE DONACIÓN DE OVOCITOS

En los primeros estudios que incluían un tamaño de muestra grande, concluyeron que la causa de infertilidad y la edad de la receptora no guardan relación con la tasa de éxito tras la ovodonación (Remohi et al. 1997), corroborando que la calidad ovocitaria juega un papel fundamental. El número de ovocitos

donados debe ser el adecuado para que la transferencia embrionaria sea óptima. No existe un límite establecido en el número mínimo y máximo de óvulos que deban ser donados a una receptora, para que las posibilidades de embarazo sean consideradas como normales. Existen publicaciones que demuestran que las tasas de gestación son iguales con la donación de 4-8 ovocitos, si bien la posibilidad de congelar embriones pasa de 8% con 4 ovocitos al 53% en caso de donar 8 ovocitos en estadio de metafase II, aunque estos resultados pueden estar condicionados por factores como la calidad seminal.

En función del número de ovocitos metafase II que recibían las receptoras, observaron que cuando la pareja recibía 5-6 ovocitos, la tasa de gestación clínica se situaban en torno al 40%, mientras que si el número de ovocitos maduros se situaba en 8-9, las tasas de gestación clínica se elevaban a un 57-59%, observándose que por encima de este número de ovocitos recibidos no conseguíamos incrementar la tasa de gestación clínica en transferencia de embriones en fresco, aunque si la tasa de gestación acumulada, al conseguir mayor cantidad de embriones sobrantes para criopreservar.

Tabla I Lucas V, Verdú V, Villafañez V. Comunicación oral congreso SEF Valencia 2010.

| Tabla I Resultados en función del número de ovocitos Metafase II recibidos. Estudio realizado 2008-2010 (1.092 ciclos). | |
|---|---------------------|
| Ovocitos maduros | Tasa de gestación % |
| 5 | 39 |
| 6 | 41 |
| 7 | 43 |
| 8 | 50 |
| 9 | 59 |
| >10 | 50 |
| Lucas V, Valencia SEF 2010 | |

La mejora en los resultados obtenidos con DO (Remohí et al. 1997), (Budak et al. 2007) se comunican constantemente, pero ha habido pocos estudios fiables que hayan investigado tratamientos repetidos en casos de ciclos fallidos en general y las tasas acumuladas en concreto. Por otra parte además no todos los estudios publicados hasta la fecha han coincidido en tomar a la obtención de un recién nacido como el resultado principal.

La política en las clínicas del IVI consiste en realizar las donaciones con un número suficiente de ovocitos para facilitar

al máximo una transferencia embrionaria de buena calidad. Si bien las pacientes con función ovarica, y que por tanto reciben un análogo GnRH, presentan una mayor tasa de gestación (51%, IC 95%: 47-55%) frente a aquellas sin función ovárica (43%, IC95%: 35-52%), esta diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p=0,11$). Por lo tanto comparando las tasas de implantación y de gestación en las distintas indicaciones de donación de ovocitos, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas. **Figura 9.**

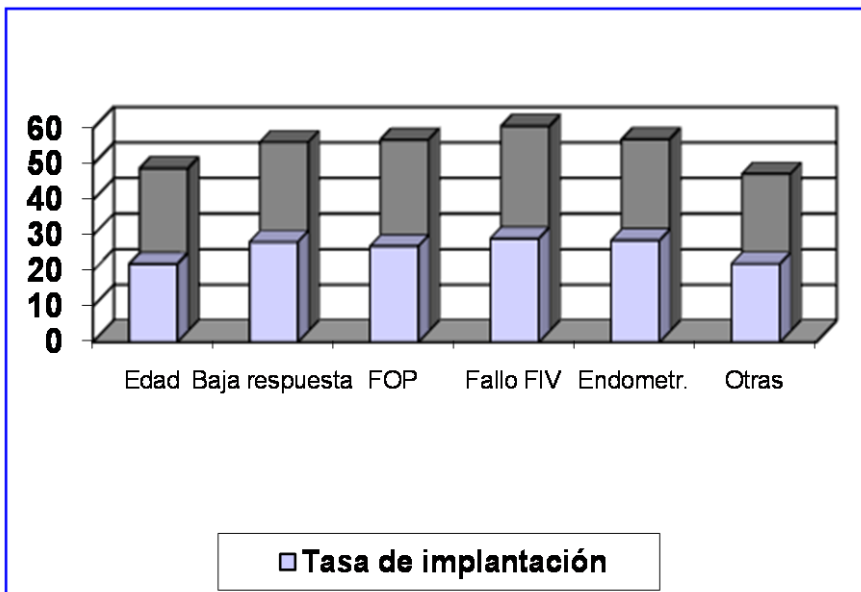


Fig 9. Tasa de gestación en las distintas indicaciones de donación de ovocitos.

A través de los años los resultados obtenidos en los programas de donación de ovocitos han mejorado considerablemente,

debido en gran medida, a una mejora en las técnicas y condiciones de los laboratorios, lo que ha redundado en un incremento en la calidad embrionaria. En un estudio posterior publicado por nuestro centro así lo demuestra, este abarca la experiencia acumulada en 10 años de ovodonación e incluye más de 8.000 ciclos, muestra unas cifras globales de 54,9% de tasa de gestación, un 27% de tasas de implantación, el 50,3% de tasa de gestación clínica y un 19% de tasa de aborto (Budak et al. 2007). En España según el registro de 2010 de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) en el caso de los tratamientos de FIV e inyección intracitoplasmática (ICSI), los porcentajes de gestación por ciclo iniciado son del 29% en ovocitos propios y del 50,9% utilizando ovocitos de donante. Dichos porcentajes disminuyen si valoramos el número de gestaciones a término por ciclo, siendo tan sólo del 17,3% utilizando ovocitos propios y del 32,9% con ovocitos de donante. (Registro de la sociedad Española de Fertilidad, técnicas de reproducción asistida 2010). Hoy en día la tasa de éxito en los programas de ovodonación es aún más alta, así lo demuestra los siguientes resultados durante el año 2014 en la clínica IVI-Valencia: Gestación clínica 63.4% Tasa de implantación del 49 % y un 29.1% de gestación múltiple. **Figuras 10A, 10B.**

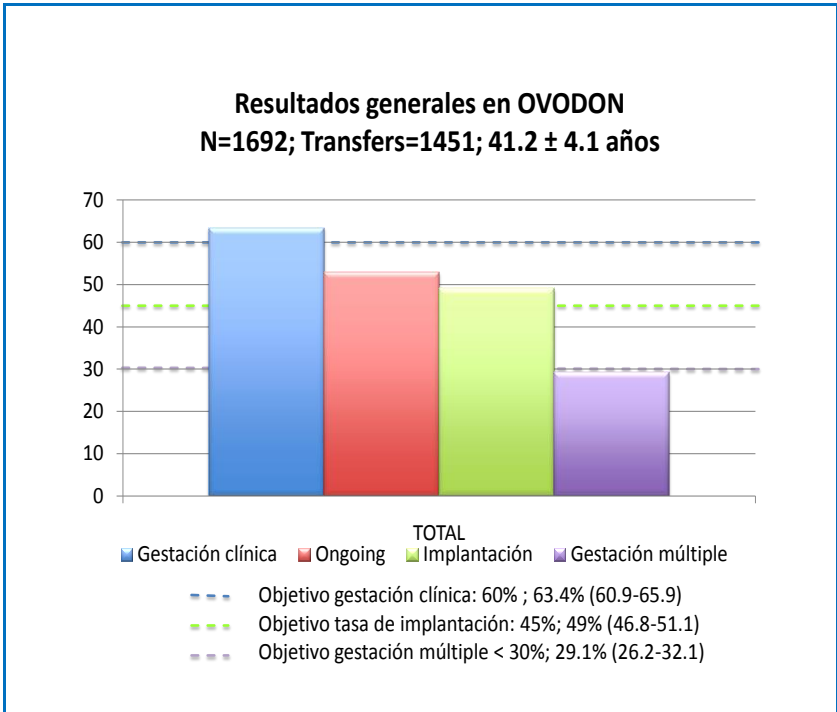


Fig. 10A.

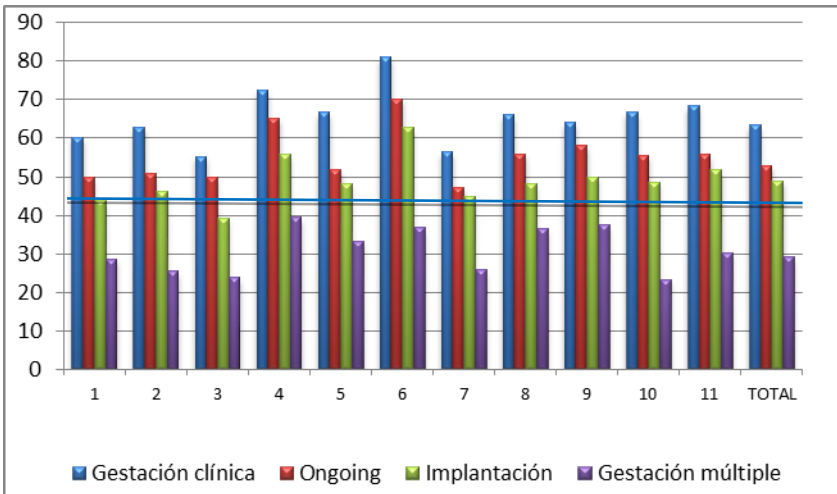


Fig. 10B. Resultados IVI 2014. DO

Como queda reflejado en estos datos, estamos lejos de alcanzar el 100% de efectividad de las TRAs, luego aumentar la eficacia de estas técnicas es el principal propósito de estos estudios. Es importante destacar que se ha producido una marcada disminución en el número medio de embriones transferidos a lo largo de los años de aplicación del recurso de la donación (**Figura 11**), y sobre todo en estas pacientes receptoras en este programa que suelen ser de más edad y los potenciales riesgos de un embarazo múltiple son extraordinariamente altos en estos casos, y sin que ello haya supuesto una disminución en las tasas de gestación. Esto ha sido posible debido al constante incremento en la tasa de implantación embrionaria, resultado del desarrollo en las condiciones de cultivo.

Siguiendo con esta política en el IVI-Valencia en 2014 hubo una reducción en el número medio de embriones transferidos siendo este de 1.67 ± 0.5 , con el objetivo de reducir la tasa de gestación múltiple.

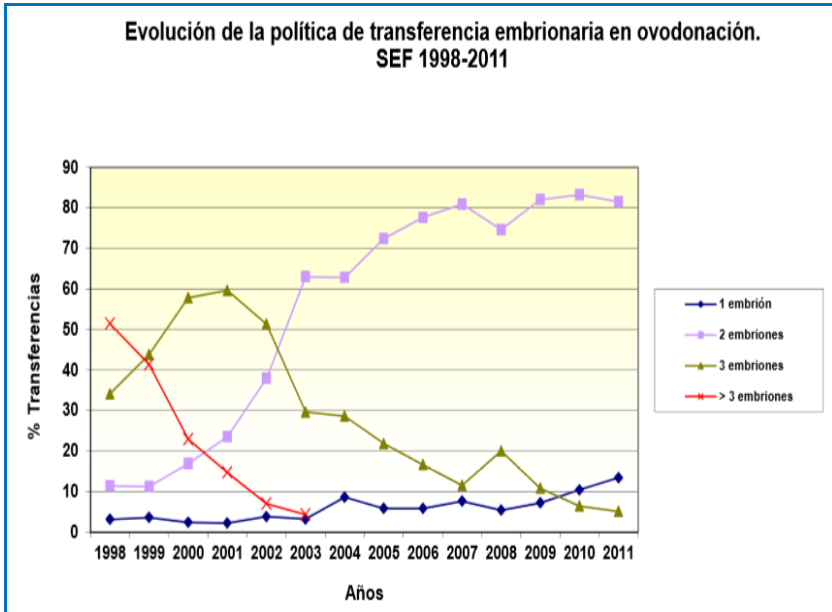


Fig. 11.

1.7.- MEDICIÓN DEL ÉXITO DEL FIV/ICSI

Tradicionalmente, las tasas de éxito de la FIV se ha reportado en términos de embarazos bioquímicos o clínicos y el total de nacidos vivos por ciclos en frescos o transferencia de embriones, seleccionando los mejores para su transferencia en el útero materno.

Con el creciente uso de la congelación y descongelación de embriones es esencial que informemos tanto de los resultados que obtenemos de los nacidos por transferencia en fresco como aquellos nacidos por transferencia de embrión congelado como una medida completa de éxito de un tratamiento de fecundación

in vitro, y así proporcionar una tasa de éxito que incluya todos y que sea detallada, relevante y significativa.

La mayoría de las personas están de acuerdo en que la probabilidad de una persona de tener un bebé después de la transferencia de embriones frescos y congelados debe ser descrita como tasa acumulada de nacidos vivos. Sin embargo, las opiniones sobre los parámetros más apropiados que se requieren para calcular estos resultados han sido inconsistentes.

Además, estos parámetros también incluyen gestaciones y nacimientos múltiples, que se consideran ser complicaciones del FIV debido a las dimensiones de los problemas relacionados con la prematuridad. Esta es la razón por la cual no se obtuvo consenso tras el largo debate llevado a cabo sobre la definición del principal resultado del tratamiento FIV (Min et al. 2004).

El propósito de publicar datos sobre los resultados de la fecundación in vitro (FIV) es proporcionar a los interesados información que sirva para su interés específico. Los médicos necesitan ser capaces de verificar y evaluar los tratamientos, los consumidores valoran poder conocer de forma segura cuáles son las tasas de éxito y las complicaciones mientras que los usuarios y políticos están interesados en conocer la demanda del tratamiento, los desarrollos en la prestación de los servicios y las tendencias de los resultados clínicos. Para todos ellos, el mejor resultado es el que proporciona un resumen significativo de la efectividad del tratamiento y su seguridad (Tiitinen et al. 2004).

Desde que informaran el primer nacimiento vivo a partir de un embrión congelado-descongelado en 1984, la congelación de embriones sobrantes se ha convertido en una opción viable y cada vez más popular. Con el perfeccionamiento de la tecnología en los últimos años, el número de transferencias de embriones congelados-descongelados han aumentado (de Mouzon et al. 2010) al igual que las tasas de embarazo asociadas con estas transferencias (Roque et al. 2013). Esta práctica se ha fomentado aún más por la estrategia de transferencia de un solo embrión y enfatizada en prevenir la hiperestimulación ovárica en mujeres en riesgo.

Durante el año 2003 se observó en Finlandia, una tasa de nacido vivo tras haber llevado a cabo todos los ciclos frescos de 21,5% mientras que la tasa acumulada de nacido vivo por ovocito recuperado tras uno o varios ciclos transferencia de embriones congelados (TEC) por mujer fue mucho mayor (31,0%) (Nyboe Andersen et al. 2009). Esto puede explicarse mediante la política de uso extensivo de criopreservación en Finlandia. Un inconveniente del resultado acumulativo es que debe otorgarse suficiente tiempo para que los ciclos TEC se lleven a cabo. Esta es la razón por la cual el diseño de estudios randomizados casi nunca refleja una práctica general. Por ejemplo, en un estudio de eSET (transferencia de un solo embrión), la mitad de los pacientes tenían entre cuatro y 16 embriones de calidad, pero el estudio necesitaba la evaluación de los resultados de la transferencia de dos embriones solo. Además de los varios

ciclos TEC, los pacientes FIV/ICSI a menudo también son sometidos a más de un ciclo de estimulación. Mientras que se ha informado del resultado acumulado de varias estimulaciones (Fedorcsak et al. 2004), el efecto completo del tratamiento por sujeto no ha sido evaluado hasta ahora.

Hay una dimensión adicional que es el tiempo que pueden emplear una pareja en usar todos sus embriones congelados, El cual puede influenciar el resultado. Dado que la tasa acumulada de nacido vivo (TANV) generalmente se percibe como el sistema de resultado preferido en FIV, es el momento de llegar a un consenso internacional de cómo calcular estas estadísticas, presentadas e interpretadas por participantes en todo el mundo.

Es difícil decidir si los embarazos únicos son el resultado deseado del tratamiento, puesto que incluso los nacidos únicos tras el FIV nacen normalmente prematuros. Sin embargo, con más de cinco millones de niños nacidos como resultado del FIV/ICSI, esta tecnología ya no es un tratamiento novedoso (European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et al. 2006). El criterio que ya se utiliza para la evaluación de los embarazos espontáneos también debe utilizarse para el resultado de las gestaciones de FIV/ICSI. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), los embarazos con los mejores resultados son los que dan a luz entre las semanas 38 y 42 de gestación. Por lo tanto, la tLBR (Tasa acumulada de recién nacido vivo a término) es la medida más lógica del resultado clínico del

FIV/ICSI, con ambos únicos y gemelos incluidos, puesto que los gemelos nacidos en el plazo convenido generalmente tienen un mejor pronóstico que los prematuros. Hasta ahora, el tLBR se ha utilizado solo en unas pocas investigaciones.

1.7.1.- Tasa acumulada de nacidos vivos

La tasa acumulada de nacidos vivos (TANV) se ha sugerido como una forma adecuada de informes de éxito de un programa de fecundación in vitro que incorpora la transferencia de embriones frescos así como la de congelados-descongelados (Germond et al. 2004). El término acumulativo significa incrementar en cantidad por sucesivas adiciones. En el contexto de FIV implica capturar la totalidad de los episodios de recién nacidos vivos después de los tratamientos consecutivos. Convencionalmente la mayoría de estudios de FIV examinan y reportan sobre “por ciclo” o “por episodio de transferencia embrionaria” posibilidad de embarazo y parto, (Olivius et al. 2002) sin embargo después de un ciclo fresco fallido, las parejas a menudo quieren conocer la probabilidad de tener un recién nacido vivo si continúan con más tratamientos de reproducción asistida, bien utilizando cualquier embrión vitrificado que les quede acumulado de su tratamiento inicial o bien después de haberlo intentado con otros tratamientos en fresco. Así desde la perspectiva de los pacientes la TANV es más importante (Malizia et al. 2013) ya que resume mejor la probabilidad de un recién nacido vivo durante un período de tratamiento completo

(Malizia et al. 2009) y es más importante para la decisión de una pareja para someterse a más tratamientos de FIV o no (Hull 1994).

Para los médicos TANV por ovocito recuperado es más significativa ya que es un mejor indicador de la calidad y del éxito de FIV en su totalidad, ya que la criopreservación se ha convertido en una parte integral de FIV (Garrido et al. 2011). Se ha sugerido que en los resultados de un ciclo completo de FIV (incluyendo la criopreservación) permite mejores comparaciones entre diferentes centros, (Lintsen et al. 2010), los cuales pueden incluir diferentes estrategias para la vitrificación y cultivo prolongado de embriones. Reportar TANV en vez de resultados de éxito basados en transferencia de embriones será más apropiado para tomar decisiones económicas y políticas con relación a la eficacia y costes de reembolso del tratamiento.

A pesar de estos argumentos la mayoría de los registros nacionales no reportan rutinariamente los resultados de las tasas acumuladas.

1.7.1.1.- Definición de Tasa acumulada de Nacido Vivo

Definir la TAN (tasa acumulada de nacido) en sí es un gran desafío. Calcular la tasa de un número de eventos necesita un acuerdo sobre el numerador más apropiado y el denominador.

1.7.2.- ¿Cuál es el numerador ideal?

Algunos estudios han utilizado el primer nacido vivo (Bodri et al. 2014) (Luke et al. 2012) (Thurin-Kjellberg et al. 2009) (Stern et al. 2013), como numerador preferido mientras que otros han incluido todos los episodios de nacidos vivos desde un índice de ciclos de estimulación. Existen ventajas y desventajas para ambos enfoques. Utilizar como numerador a las mujeres que al menos han tenido un nacido vivo enfatiza el resultado para aquellas parejas que inicialmente buscaban el tratamiento. Sin embargo, no mide el beneficio total asociado con una sola recolección de óvulos en términos de tener familia. No hay datos existentes que indiquen que los interesados lo prioricen como su resultado final-un solo recién nacido o el potencial de tener una familia.

Las preferencias también podrían depender de sus perspectivas, así las parejas sometidas a tratamiento los comisarios o médicos podrían diferir en su elección.

Utilizar todos los nacidos vivos como un numerador podría dar un ratio mayor que la unidad (Ej: 200%), el cual no sería intuitivo o matemáticamente aceptable.

1.7.3.- ¿Cuál es el denominador ideal?

El denominador podría ser todas las mujeres que se someten a una estimulación ovárica, como parte de la FIV o de todos aquellos que han sido sometidos a una recuperación ovocitaria. No hay consenso de cómo se deberían de interpretar los

resultados para aquellas que vuelven a repetir un ciclo de FIV tras haber tenido su primer nacido vivo. En algunos estudios estas mujeres no fueron re-inscritas en el sistema de recolección de datos tras haber tenido su primer nacido vivo (Bodri et al. 2014). Mientras que otros investigadores las incluyeron en cualquier análisis como “nueva paciente en observación” si fueron sometidas a más de una TRA (Gnoth et al. 2011). Las mujeres que no pudieron regresar (bien porque se habían ido a otro centro de reproducción o bien porque pararon el tratamiento por cualquier otra razón) fueron censuradas tras el último tratamiento (Gnoth et al. 2011). Sin embargo esto hace que la recuperación ovocitaria sea la unidad del análisis en lugar de las mujeres.

1.7.4.- Unidad de tratamiento para calcular TANV

Suponiendo que la mujer es el denominador, es importante para determinar sobre qué unidades consecutivas de tratamiento de FIV se estimaría la tasa acumulada de nacidos vivos. Algunos autores han sugerido que esto debe incluir todas las transferencias de embriones secuenciales hasta que se logre un nacido vivo (Garrido et al. 2011) o sólo ciclos que tienen embriones criopreservados derivadas de transferencias en fresco y algunos de embriones congelados (Bodri et al. 2014). Otros estudios calculan las tasas acumuladas de nacidos vivos sobre los tratamientos acumulados frescos o congelados que pueden ser difíciles de entender (Luke et al. 2012).

Más interpretable es una política de reportar tasas acumuladas sobre múltiples ciclos de tratamientos completos (un ciclo completo se define como todas las transferencias de embriones frescos y congelados como resultado de un episodio de estimulación ovárica). Sin embargo este enfoque asume que las parejas utilizan todos sus embriones vitrificados de recuperación ovocitarias previas antes de proceder con la siguiente recuperación ovocitaria la cual no debe ser el mismo caso para todas.

1.7.5.- Número de ciclos o tratamientos para estimar la TANV?

La Tasa acumulada de nacidos vivos puede ser reportada sobre un curso de terapia completa, pero no existe un consenso universal en cuanto a la cantidad de ciclos de tratamiento constituyen "terapia completa"(Daya 2005). Puede variar de una única recuperación ovocitaria a un número indefinido de recuperaciones ovocitarias (Ke et al. 2013). Esto es de importancia cuando algunos centros hacen varias extracciones de ovocitos de una mujer, crean embriones, congelación de ellos y una vez obtenido el número de embriones congelados deseado estos se descongelan y sólo entonces los mejores son transferidos.

El Instituto Nacional de Salud y cuidado de Excelencia (NICE) define "3 ciclos completos" como 3 recuperaciones ovocitarias incluyendo todas las transferencias de embriones frescos y

vitrificados relacionadas con estas. Para un número de recuperaciones ovocitarias la TANV sería mejor reportada sobre múltiples ciclos de tratamientos completos.

Sin embargo, si se utiliza este enfoque, la presentación de informes de los resultados actuales o recientes será imposible ya que uno tendrá que esperar a que las parejas hayan completado una serie de tratamientos.

Esto dará lugar a la presentación de resultados que son anticuados y poco representativos de la práctica actual, y por lo tanto menos relevante para las partes interesadas. Por otra parte, se supone que las parejas utilizan todos los embriones congelados procedentes de colecciones de ovocitos anteriores antes realizar otra recuperación de ovocitos lo cual no debe ser el caso para todos igual. No hay consenso sobre que constituye una terapia completa (una recuperación de óvulos o un cierto número recuperación de ovocitos) con el fin de calcular TANV.

1.7.6.- ¿Cuál es el horizonte de tiempo ideal?

La cuestión del horizonte temporal sobre la cual se proporciona un tratamiento está muy relacionada con el número de tratamientos o de ciclos. Necesitamos un equilibrio entre los informes de datos contemporáneos y el tiempo que se le proporciona a las parejas para usar sus embriones congelados. Varios métodos abogan por tener esto en cuenta. En algunos informes anteriores, las mujeres con embriones congelados los cuales no fueron descongelados al finalizar el período de

seguimiento acordado se excluyeron de los análisis de los nacidos vivos acumulados (Li et al. 2014). En otros la TANV conservadora ha sido calculada dividiendo el número de mujeres que obtuvieron un RNV dentro de un número de ciclos predeterminado, por el número total de mujeres comenzando tratamiento.

Un tercer método estima la tasa acumulada de recién vivo después de un número determinado de ciclos, utilizando un análisis de tablas de vida, teniendo en cuenta los efectos de la censura. La medida de resultado asociado con este método se conoce como 'tasa acumulada de parto esperado'. Estos tres métodos no se pueden comparar directamente, ya que se basan en diferentes supuestos.

1.7.7.- Tablas de vida

Análisis de la tabla de vida se ha utilizado para estimar las tasas de éxito de diferentes técnicas de cirugía reproductiva y la reproducción asistida (Hull et al. 1992). Este enfoque asume que aquellos pacientes que continúan su tratamiento y los que abandonan su tratamiento por motivos no médicos tienen la misma probabilidad de lograr el evento definido (por ejemplo, los nacidos vivos) el supuesto de censura independiente (Stolwijk et al. 2000). Algunos autores sostienen que los pacientes que abandonan el tratamiento pueden haber sido por el mal pronóstico del tratamiento lo que significa que la razón de la censura no era independiente de los resultados (Doody 1993).

Sin embargo, otros (Haan et al. 1991) no han encontrado ninguna representación sobre los pacientes con un mal pronóstico en el grupo de los abandonos.

El uso del enfoque de la tabla de vida en varias extracciones ovocitarias

El enfoque convencional es usar un "ciclo de tratamiento" como medida para medir el paso del tiempo. Así dos mujeres, cada una de las cuales han tenido tres ciclos de tratamiento, se consideran similares a los efectos del análisis de comparación y datos. Este enfoque es válido en situaciones donde los ciclos de tratamiento se basan en los ciclos menstruales consecutivos (por ejemplo, ciclos consecutivos de inducción de la ovulación o la inseminación intrauterina). En mujeres sometidas a ciclos de FIV consecutivos completos (incluyendo frescos, así como cualquier congelado asociado), el intervalo entre los ciclos puede variar. El problema se complica aún más cuando se considera la contribución adicional a partir de embriones criopreservados. La longitud de tiempo que se necesita para completar un ciclo completo de tratamiento dependerá del número de embriones congelados y el número de ciclos menstruales necesarios para transferir todos estos embriones. Se ha sugerido (Engmann et al. 1999) que en el cálculo de las tasas acumuladas de parto mediante el análisis de tablas de vida, la edad de cada mujer debe ser registrada en el inicio de su primer ciclo de tratamiento, a pesar de que esto puede causar una

subestimación de las tasas acumuladas de parto relacionados con la edad. La otra desventaja de análisis de tabla de vida es que también tiende a sobreestimar las tasas acumuladas de parto cuando el grupo es demasiado pequeño (De Brucker et al. 2009). Recientemente nuestro grupo ha comunicado un método innovador para medir el éxito del tratamiento de reproducción asistida (TRA) analizando, en ciclos de FIV utilizando los ovocitos de la propia paciente, aumentos en tasas acumuladas de recién nacidos en relación con el número total de embriones transferidos (ET) consecutivamente hasta la obtención de un recién nacido (Garrido et al. 2011). Con este análisis se puede hacer la descripción exacta de la tasa a la cual se obtienen recién nacidos, lo cual proporciona a los médicos información fiable sobre los resultados que se pueden esperar en los casos de parejas que hayan experimentado varios tratamientos fallidos. Esta información facilita la labor de aconsejar la repetición o el abandono del tratamiento, según el análisis de las posibilidades de éxito de cada pareja unido a una evaluación de coste/eficacia.

JUSTIFICACIÓN

Hipótesis de trabajo

La hipótesis de este trabajo, es que existe un aumento de las probabilidades de gestación al aumentar el número total de embriones transferidos de ovocitos donados hasta alcanzar un nivel a partir del cual no se logra un aumento significativo de las probabilidades acumuladas de gestación aunque se aumente el número de embriones a transferir, y además, los diferentes motivos de infertilidad pueden exhibir resultados diferentes.

OBJETIVOS

Describir los resultados de la donación de óvulos, utilizando las tasas acumuladas de nacido vivo según el número total de embriones transferidos (ET), en ciclos consecutivos hasta alcanzar al menos un nacimiento.

Objetivos secundarios

Evaluar la influencia de la edad en los resultados de la donación de ovocitos estimados con las tasas acumuladas de RNV dependiendo del número total de embriones transferidos.

Analizar los resultados de la donación de ovocitos utilizando las tasas acumuladas de RNV dependiendo del número total de embriones transferidos de acuerdo a los días de la transferencia embrionaria.

Informar de los resultados de la donación de ovocitos considerando la etiología de infertilidad, utilizando las tasas acumuladas de RNV, dependiendo del número total de embriones transferidos.

MATERIAL Y MÉTODO

4.1.-Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de la base de datos de ciclos de donación de ovocitos que finalizaron en una transferencia embrionaria entre 1998 y febrero de 2010 en el Instituto Universitario IVI Valencia España. El criterio de inclusión era la transferencia de un embrión fresco o criopreservado/descongelado sin evaluación preimplantacional de aneuploidías. Debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio contó con la aprobación del Comité de Proyectos de Investigación Clínica y el Comité Ético del Instituto Valenciano de Infertilidad, correspondiente al número de código de proyecto asignado #1110-C-093-NG.

El presente trabajo de tesis doctoral pretende evaluar la relación entre el número total de embriones transferidos necesarios para alcanzar por lo menos un recién nacido y la TARN, considerando cada uno de los ciclos consecutivos de DO realizados en cada pareja hasta bien el abandono del tratamiento (>2años, tomándolo estadísticamente como dato censurado) o bien el nacimiento de por lo menos un bebé, lo cual fue la medida de resultado principal.

Lo que diferencia este trabajo de otros publicados hasta la fecha es que se estableció como unidad de análisis el número de embriones transferidos y se midieron las tasas acumuladas por unidad de análisis en vez de las tasas crudas por transferencia, estimulación o paciente. Cada paciente que no obtuvo un recién nacido en un ciclo determinado (ej. resultado negativo en prueba

de embarazo o aborto espontáneo) podía continuar con un ciclo adicional. Todas las pacientes que obtuvieron un recién nacido y que repitieron los tratamientos con DO (para obtener un segundo embarazo) también se incluyeron (7,7% del número total de ciclos analizados). Estas repeticiones se consideraron como tratamientos nuevos.

4.2.- Selección de la donante

En lo referente a las mujeres donantes de óvulos, la selección es un proceso extenso y detallado. Los aspectos normativos relevantes que nosotros aplicamos en la selección de las donantes de óvulos, de acuerdo con la legislación vigente en España, son los siguientes:

- La edad debe estar comprendida entre 18 y 35 años, y tener plena capacidad de obrar.
- La donación debe ser anónima respecto a las mujeres receptoras y viceversa.
- La donación de ovocitos no debe tener un carácter lucrativo o comercial. La compensación económica resarcitoria que se pueda fijar sólo podrá compensar estrictamente las molestias físicas y los gastos de desplazamiento y laborales que se puedan derivar de la donación y no podrá suponer incentivo económico para ésta.
- Es responsabilidad de la institución asignar a las receptoras, los ovocitos de donantes con la máxima similitud fenotípica e

inmunológica y la mayor compatibilidad posible en cuanto a grupos sanguíneos y características físicas en general.

-Las donantes, deben tener un buen estado de salud físico y mental. No debe existir ningún antecedente familiar o personal de enfermedades genéticas o antecedentes personales de enfermedades cardiovasculares, ceguera, artritis severa, diabetes juvenil, alcoholismo, esquizofrenia, depresión, epilepsia, enfermedades de Alzheimer, cáncer de mama etc.

- Las donantes no deben tener antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés.

- Tienen que estar informadas, sobre todos los detalles del proceso, intentamos adaptarnos a su capacidad de comprensión, debe aceptar y firmar el consentimiento informado y contrato para la donación de ovocitos antes de realizar la donación.

Si se cumplen todos los requisitos, las mujeres donantes se incluyen en el programa de donación de óvulos, donde serán valoradas desde un punto de vista tanto psicológico como ginecológico:

- A la exploración:

1. Calculamos su IMC en función del peso (Kg.) y la talla (m.). Se aceptan todas aquellas en las que su IMC está comprendido entre 18-28 Kg/m².

2. Se realiza una exploración ginecológica para comprobar la normalidad anatómica de los órganos pélvicos, así como para realizar el conteo del número de folículos antrales,

3. Tras la exploración ginecológica, todas las donantes son valoradas desde un punto de vista psicológico mediante la realización de una entrevista diagnóstica semiestructurada validada por la Sociedad Española de Fertilidad en la que se valoran las siguientes áreas:

- Antecedentes personales e historia familiar
- Trastornos de adaptación
- Trastornos del estado de ánimo
- Trastornos psíquicos
- Abuso de sustancias
- Trastorno de conducta
- Trastornos alimentarios

Si tras la valoración ginecológica y la valoración psicológica, se considera a la donante como APTA, se les solicita las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica general con vigencia durante 6 meses
- Grupo sanguíneo y Rh.
- Test serológicos para descartar contacto con VHB (se detecta tanto HBsAG como Ac VHBcore T), VIH, VHC y Sífilis con vigencia durante 6 meses.
- Cariotipo sanguíneo, donde sólo se incluyen aquellas mujeres con XX, femenino normal.
- En algunas ocasiones, se les solicita de manera adicional las determinaciones de X FRÁGIL y la fibrosis quística.

-La fertilidad probada es deseable, pero no obligatoria.

4.3.- Estimulación Ovárica

4.3.1.- Protocolo de estimulación con agonista de GnRH.

Figura 12.

La primera ecografía para la planificación del ciclo se realiza en el día 21 del ciclo en aquellos casos en los que las donantes no tomen ningún tipo de anticonceptivo hormonal, o bien, en el día 14 o 16 del anticonceptivo, esta última es la mejor estrategia utilizada para facilitar la planificación del ciclo.

Si la ecografía realizada es normal se induce la supresión hipofisaria con el agonista de la GnRH, la dosis inicial es de 1 miligramo diario y puede administrarse vía parenteral o intranasal:

- Procrin por vía subcutánea (Abbott, Madrid, España): 1 miligramo de acetato de leuprorelina, (0,2 ml/día).
- Synarel, spray nasal (Pfizer, Madrid, España) : nafarelina, 2 inhalaciones cada 12 horas (200 µg/inhalación), una en cada orificio nasal, ó
- Decapeptyl 0,1, vía subcutánea diaria (Decapeptyl®; IpsenPharma, Barcelona España).

La dosis se reduce a la mitad en el momento de la menstruación, donde se comprueba la supresión hipofisaria mediante ecografía valorando el reposo ovárico y es entonces cuando se inicia el tratamiento con gonadotropinas el segundo-tercer día del ciclo.



Fig. 12.

4.3.2.- Protocolo de estimulación con antagonista de GnRH.

Figura 13.

La introducción del uso de los antagonistas supuso una serie de ventajas; menos días de estimulación, menos consumo de gonadotropinas, ausencia de síntomas de desensibilización hipofisaria, reducción del riesgo de SHO con la administración de un agonista de la GnRH para desencadenar la ovulación.

Inconveniente es que iniciar el ciclo el 2º o 3º día del ciclo menstrual.



Fig. 13

Dosis de gonadotropinas:

Con un RFA > 20 en ambos ovarios; 150 UI de FSHr o 187/225 de hMG-HP.

Con un RFA entre 12-20 en ambos ovarios: entre 200-225 UI de FSHr o 150 UI de FSH/75 UI de hMG-HP. FSH recombinante (Gonal-F®; Serono, Madrid, España; Puregon®; MSD, Madrid, España) o urinaria (Fostipur®; Angelini, España) y/o de HMG (Menopur®; Ferring Pharmaceuticals, Madrid, España; HMG-Lepori®, Angelini, España).

- Los controles de la estimulación se realizarán de manera periódica y se les realiza un control ecográfico y analítico. En el control ecográfico se determina el número de folículos, así como

el tamaño folicular calculando el promedio de las dos mediciones de mayor tamaño de cada uno de los folículos.

En control analítico, se determina los niveles de estradiol en sangre a lo largo de la estimulación y en función de los niveles obtenidos, se modifica la dosis de gonadotropinas administradas.

- En los ciclos con antagonistas de la GnRH, el protocolo es el de dosis múltiple y el antagonista 0,25 mg/día (Cetrotide®; Merck-Serono, Madrid, España; Orgalutran®; MSD, Barcelona, España), se añade a la estimulación cuando el tamaño del folículo de mayor tamaño alcance los 13-14 mm de diámetro medio.

4.4.- Inducción de la ovulación

- Se programa la punción folicular cuando > 3 folículos tengan un tamaño > de 17 mm o al menos un folículo alcance el tamaño <20 mm y siempre y cuando el total de folículos >14 mm sea ≥ 8 folículos.

En los ciclos con agonistas de la GnRH se administran 6500 UI de hCGr (Ovitrelle®, 250 µg; Merck-Serono, Madrid, España), para desencadenar la ovulación y en los ciclos con antagonistas se desencadena la ovulación con 0,2 mg de acetato de triptorelina (Decapeptyl®; IpsenPharma, Barcelona, España) (Humaidan et al. 2005).

En todos los casos, el día que se programa para punción se les solicita:

- Analítica hormonal con estradiol y progesterona

□ Ag-Ac VIH

4.5.- Punción folicular

- La punción folicular se realiza a las 36 horas exactas de la administración del inductor de la ovulación (tanto hCG como agonista de la GnRH). Es un procedimiento quirúrgico que tiene lugar en el quirófano de FIV bajo anestesia. Se realiza profilaxis antibiótica la noche previa a la punción con Azitromicina 1 gr vía oral dosis única (Zitromax® Pfizer, S.A, Madrid España).

Previo a punción se realiza lavado vaginal con solución salina. La vía de abordaje es vaginal y se realiza bajo control ecográfico según la técnica habitual. En la sonda se acopla una guía de punción y se utiliza una aguja de aspiración desechable de 19 Greys. (Kitazato Medical, Tokio, Japón,) que permite puncionar a través de la pared vaginal, el ovario más accesible, comenzando con la aspiración del folículo más cercano al punto de entrada, aspirando sucesivamente el resto de los folículos del ovario, siguiendo el mismo criterio de accesibilidad. Una vez dentro del folículo se aplica vacío y se aspira todo el líquido folicular el cual es analizado bajo microscopio por los biólogos que nos informarán de la existencia de ovocitos. En la medida de lo posible, se debe intentar realizar una sola punción para entrar en el ovario, y a partir de ahí, ir accediendo al resto de los folículos. Como la cápsula ovárica suele sangrar cuando se perfora, reduciendo al mínimo el número de pinchazos, se reduce también el riesgo de hemorragia. Una vez finalizada la

punción de ambos ovarios, se visualiza la cavidad pélvica con la sonda vaginal intentando comprobar la ausencia de hemorragia.

En el laboratorio de FIV una vez recuperados los ovocitos del líquido folicular, se lavarán y posteriormente se almacenan en el incubador a 37°C y 6% de CO2 hasta el momento de la inseminación o del ICSI.

Una vez realizada la punción la paciente se mantiene en observación durante unas 2 horas, para vigilar si aparecen complicaciones circulatorias y valorar la necesidad de administrar analgesia.

□ En aquellos casos en los que los ovocitos no se donen en fresco y se vitrifiquen, se les solicita 40 días después una nueva determinación de Ag-Ac VIH y de Ac frente VHC.

4.6.- Preparación endometrial en las receptoras

La preparación endometrial es imprescindible para el éxito del tratamiento de donación ovocitaria, ya que el endometrio de la receptora debe tener una receptividad óptima para la implantación y mantener los estadios iniciales de la gestación. La preparación endometrial se puede hacer de dos maneras:

- **Ciclo natural:** Se monitoriza la foliculogénesis de un ciclo ovárico regular, con controles séricos de estradiol y progesterona sérica. Esta indicado en aquellas pacientes con función ovárica regular.

- **Ciclo sustituido:** Consiste en el uso de terapia hormonal sustitutiva a fin de conseguir la proliferación endometrial, dependiendo de la función ovárica de la receptora esta puede ser:

4.6.1.- Mujeres con función ovárica: Tenemos que suprimir la función ovárica para tener el control del ciclo, esta puede ser de diferentes maneras:

- **Con el uso de Antagonistas de GnRh desde el primer día del ciclo** (Bellver et al. 2010)

Por vía subcutánea 0,25 mg/día durante 5-7 días (Cetrotide® Merck-Serono, Madrid, España. Orgalutran®; MSD, Barcelona, España) junto con un suplemento de carácter estrogénico, normalmente se empieza entre los tres primeros día de menstruación (Evopad® 75, Janssen-Cilag, Madrid, España) a razón de dos parches que se renuevan cada 2-3 días

- **Con el uso de Agonistas de la GnRH**(Remohí et al. 1994)

Aquí tenemos dos opciones: Diaria o depot. Triptorelina 0,1 mg/día o Triptorelina depot 3,75 mg. En el caso de la depot, se empieza administrar a mitad de la fase lútea, alrededor del día 21 del ciclo menstrual y en el caso de la diaria podemos empezar desde el primer día de ciclo,

siendo necesario esperar al 8 día de ciclo para comenzar la preparación endometrial

Preparación estrogénica en los ciclos sustituidos

El tratamiento con estrógenos se comienza el día 1-3 del ciclo menstrual:

Vía transdérmica, dosis: aplicar dos parches de 17β -estradiol, que se renuevan cada 2-3 días.

Vía oral, dosis; se recomienda la administración de 3 comprimidos de 2 mg de valerato de estradiol/día.

Número mínimo de días 8-10 (Griesinger et al. 2006). Número máximo de días 50. A partir de este límite hay una disminución de los resultados en las tasas de gestación.

En todos los casos empezaremos con los estrógenos, tras comprobar reposo ovárico por ecografía transvaginal.

4.6.2.- Mujeres sin función ovárica

En este caso la preparación endometrial consistirá solo en la administración de estrógenos y podrá comenzar en cualquier momento siempre que no esté con terapia hormonal sustitutiva, si es así comenzaremos con la regla.

Controles durante la preparación endometrial

- **Ciclo natural:** Cuando tengamos un folículo ≥ 18 mm de diámetro se induce la ovulación con 250 μ cg de r-HCG, con posterior inicio de progesterona y programación de la transferencia embrionaria.
- **Ciclo sustituido:** Tras 8-10 días de tratamiento con estrógenos, se realiza un control ecográfico para evaluar el grosor endometrial de la paciente, si $>$ de 6 mm. se puede comenzar con el tratamiento de progesterona sin detener el de los estrógenos. También es posible determinar los niveles séricos de progesterona para completar el análisis ecográfico.

4.7.- Sincronización donantes/ receptoras

La sincronización entre la donante y la pareja receptora, hay que considerar en todos los casos, la legislación, las características propias de la donante y de la receptora así como el historial reproductivo. La sincronización puede gestionarse de dos maneras:

Sincronización en serie: Tanto las donantes como las receptoras inician el ciclo de manera independiente (las donantes inician la estimulación y las receptoras el tratamiento sustitutivo) en función de su ciclo menstrual, de manera que cuando una donante se programa para la punción folicular, se

busca entre las receptoras que estén esperando una donación, aquella que sea compatible por grupo sanguíneo y características fenotípicas.

Sincronización en paralelo: Se hace coincidir el inicio del ciclo de la estimulación de la donante con el inicio del ciclo de la receptora. En este caso se elige a la donante de óvulos a partir de la pareja receptora.

Tanto la coordinación en series como la coordinación en paralelo tienen sus limitaciones. Así pues, en la coordinación en series, la espera por parte de la receptora de la donante más adecuada, puede condicionar a un aumento de los días en tratamiento con estrógenos, pudiendo iniciar sangrado o desestructuración del endometrio, circunstancias que condicionarían una cancelación del tratamiento. Además no permite la programación, por parte de la receptora, de la fecha en la que tendrá lugar la donación. En la coordinación en paralelo, la donación está condicionada a la evolución de la estimulación de la donante.

La aplicación de la vitrificación en las técnicas de criopreservación de ovocitos a logrado una mejora en la sincronización entre donante-pareja receptora (Kuwayama et al. 2005). Esto permite:

Crear un “stock” de aquellas características de las donantes más demandadas.

Programación más precisa por parte de la receptora.

Evitar la lista de espera para la donación de ovocitos de más de 40 días.

- Realizar coordinaciones en paralelo independientemente de la fase del ciclo en la que se encuentre la donante y la receptora (por características, por recién nacidos vivos).

- Repetir donaciones sin tener que cancelar o posponer la donación a la receptora.

- Permite realizar un nuevo test de cribado (de VIH y de VHC) a la donante, antes de usar sus ovocitos para ser donados a una receptora (analítica de la cuarentena).

4.8.- Espermograma

Los pacientes reciben instrucciones por escrito que incluyen: abstinencia sexual completa entre 2 y 7 días; la muestra de semen se obtiene en el momento de la eyaculación producida por masturbación; debe recoger todo el volumen en un recipiente de polipropileno de boca ancha y debe cerrarlo bien para evitar pérdidas, se mantendrá la muestra a temperatura templada durante su transporte al laboratorio, y se debe entregar el espécimen antes de transcurrida 1 hora desde la obtención.

Se evalúa los parámetros descriptivos tomando en cuenta los valores seminales de referencia de según criterios de la OMS (2010) (Cooper et al. 2010). Este nos puede proporcionar información esencial del estado clínico del varón y además

servir de ayuda en la investigación de las posibles causas de la infertilidad. El seminograma por sí solo no tiene capacidad diagnóstica para indicar infertilidad masculina. En cambio, si tiene utilidad diagnóstica clínica para detectar criptozoospermia o azoospermia.

La muestra de semen se capacita mediante *Swim up* o se puede utilizar gradientes de densidad en aquellos sémenes sucios o con muchas células.

4.9.- Inseminación de los ovocitos

Una vez que los ovocitos fueron obtenidos y el emparejamiento receptor-ovocito fue hecho, en base a las características fenotípicas se lleva a cabo la inseminación ovocitaria entre 4 y 6 horas tras la punción folicular utilizando un método de FIV convencional: En una placa de inseminación con micro gotas que contienen el ovocito y las células del esperma se incuba cada ovocito con 50.000-100.000 espermatozoides móviles durante 17 a 20 horas. Transcurrido este periodo, se evalúan los ovocitos en busca de signos de fecundación, consideramos que un ovocitos esta fecundado cuando, transcurrido este período de tiempo, se observe la presencia de dos pronúcleos y dos corpúsculos polares.

O mediante la introducción del espermatozoide previamente inmovilizado directamente dentro del citoplasma del ovocitos mediante la inyección Intracitoplasmática ICSI.(Gamiz et al.

2003) Esto con la ayuda de un micromanipulador. Para la realización de la ICSI es necesaria la decumulación del ovocito (eliminación de las células del cúmulo y de la corona radiata).

4.10.- Soporte en fase lútea

Se recomienda el uso de progesterona micronizada vaginal (Progeffik®, Effik, Madrid España o Utrogestan®, SEID. S.A. Barcelona España), en dosis fija de 400 mg cada 12 horas. También puede emplearse progesterona por vía subcutánea (Prolutex®, Angelini S.A, Barcelona, España), en dosis fija diaria de 25 mg.

El tratamiento con estradiol y progesterona se mantiene hasta el día de la prueba de embarazo mediante el análisis de la hormona β -hCG en sangre. Si la prueba es positiva, se puede mantener el tratamiento por más tiempo hasta incluso la semana 12 de gestación; este tema ha generado una gran controversia al respecto (Liu et al. 2012).

4.11.- Transferencia embrionaria (TE)

La transferencia embrionaria tuvo lugar entre el 2º y 6º día tras la recuperación de los ovocitos. El número de embriones transferidos se hizo en cumplimiento con la legislación nacional actual y según las necesidades, deseos y posibilidades de cada paciente. Este número se registra del 1 al 3 desde 2006, cuando

las leyes españolas fueron modificadas y establecieron un límite de 3.

El embriólogo realiza una selección de los mejores embriones para su transferencia, según el número de células, grado y tipo de fragmentación, multinucleación de las blastómeras, etc. A través de la vagina, se canaliza el cérvix y se depositan los embriones con un catéter atraumático blando tipo Wallace (SIMS Portex Limited, Reino Unido) hasta llegar al tercio superior de la cavidad uterina, a una distancia de 1,5 cm del fundus, se descargan y se comprueba que no han quedado retenidos en ella, todo ello controlado ecográficamente y con extrema suavidad (Coroleu et al. 2006).

4.11.1.- Transferencia de embriones congelados-descongelados

La criopreservación se efectuó tres días después de la recuperación de los ovocitos o durante el estadio de blastocito, únicamente con embriones considerados viables según criterios morfológicos. Los ciclos de congelación-descongelación empleados con embriones criopreservados se realizaron siguiendo un ciclo natural en el cual se estimuló la ovulación con la gonadotropina humana coriónica (hCG6500 UI de hCGr, Ovitrelle®, 250 µg; Merck-Serono, Madrid, España) cuando el folículo preovulatorio había alcanzado el tamaño de 18 a 19 mm o después de un ciclo artificial en el cual se administraron hormonas exógenas (Soares et al. 2008) (Evopad® 75, Janssen-

Cilag, Madrid, España). En ambos tipos de ciclos, la fase lútea se apoyó con progesterona micronizada por vía vaginal (dosis de 800mg/diarios. Progeffik®, Effik, Madrid España o Utrogestan®, SEID. S.A. Barcelona España). Los embriones descongelados se consideraron viables si más del 50% de los blastómeros y de la zona pelúcida se encontraba sin afectar por el proceso de descongelación.

Este es un procedimiento sencillo y rápido, que en nuestras clínicas tiene muy buenos resultados, ya que han alcanzado una tasa de gestación de un 51,2% con una tasa de transferencia tras la descongelación del 92,1%.

4.12.- Recolección de datos

Los datos se obtuvieron del SIVIS, base de datos y programa de gestión clínica del IVI, de donantes y pacientes, se tomaron en cuenta la edad, el IMC, y los niveles basales de FSH. Así como también se incluyeron otros parámetros obtenidos de cada ciclo, dosis total de gonadotropinas, los niveles sérico de estradiol (E2) el día de la administración de la hCG, los ovocitos obtenidos por cada ciclo, el tipo de inseminación (FIV y/o ICSI), los embriones transferidos, los embriones criopreservados y los resultados en cuanto a embarazos, aborto espontáneos y recién nacidos. Los datos fueron exportados a Excel 2013, donde se realizaron las acciones pertinentes para revisar la calidad de los mismos y corregir posibles errores. Los datos fueron anonimizados, de forma que se ocultó la información que

pudiese usarse para identificar pacientes concretos en los listados. El resultado principal era el nacimiento de uno o más bebés vivos, confirmado con los registros médicos.

Indicaciones: Las indicaciones para la DO eran:

- baja respuesta a la estimulación ovárica controlada convencional debido a la disminución de la reserva ovárica o a la edad (> 38 años).
- Fallo ovárico debido a la menopausia prematura o natural.
- Endometriosis.
- Fracaso repetido de FIV y
- Aborto espontáneo recurrente.

4.13.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete Statistical Package for Social Sciences 17 (SPSS, Inc.). La probabilidad acumulada de la obtención de un recién nacido para cada mujer que recibía tratamiento durante el periodo del estudio se calculó con el método de Kaplan-Meier en función del número total de Embriones necesitados (EmbN) utilizados en los tratamientos que a su vez, se definieron como el número total de DO consecutivas efectuadas hasta que naciera un bebé o hasta que la paciente abandonara el programa. Se hicieron ajustes cuando el

número de embriones transferidos (ETs) fue igual al número de embriones implantados (con la adición de un embrión) y cuando el número de embriones implantados era diferente al número de embriones transferidos ETs (número de embriones con la mayor probabilidad de ser necesarios para obtener un recién nacido) (Doménech 2006), tal y como se ha validado anteriormente (Garrido et al. 2011).

Los datos de pacientes que no repitieron el tratamiento cuando no obtuvieron ningún bebé se consideraron como los estadísticamente censurados. Los datos se estratificaron según la edad de la mujer y la etiología de la infertilidad. Las pruebas log-rank de Breslow y de Tarone-Ware se utilizaron para comparar las curvas de supervivencia según cada uno de estos casos.

Con respecto a la indicación para la DO, se consideraron únicamente casos donde el cuadro clínico indicaba que la infertilidad se debía a un sólo factor. Las pruebas chi cuadrado y el análisis de la varianza (seguido de la prueba post hoc de Bonferroni) se utilizaron para detectar diferencias estadísticas entre los grupos en cuanto a proporciones o medias. Resultados con dos lados ($P < 0,05$) se consideraron estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características de las donantes y Pacientes

Todas las donantes de ovocitos tenían entre 18 y 34 años de edad. La dosis total de gonadotropinas utilizada en los ciclos de estimulación ovárica era 2.238 IU (95% intervalo de confianza [IC], 2.210-2.265) que dieron como resultado niveles medios de E2 de 2.772 pg/ml. (95% IC, 2.210-2.265) el día de la administración de la hCG.

La cohorte estaba compuesta por 8.895 mujeres tratadas con un total de 15.792 ciclos de TEs de DOs, en los cuales se realizó la transferencia de 35.839 embriones en el transcurso de 9.657 tratamientos. Un total de 762 de pacientes recibían tratamiento para concebir un segundo niño y estos nuevos tratamientos se consideraron independientes y se incluyeron como tales en el estudio. Las características basales de las pacientes al comienzo del ciclo 1 eran: 39,9 años de edad (95% IC, 39,8-40,0). De todas las pacientes, 2.143 (22,2%) eran menores de 35 años; 1.022 (10,6%) tenían de 36 a 37 años; 1.248 (12,9%) de 38 a 39 años; 1.547 (16,0%) de 40 a 41 años; 1.487 (15,4%) de 42 a 43 años; y 2.216 (22,9%) eran mayores de 43 años. La media del índice de masa corporal era 23,1 kg/m² (95% IC, 23,0-23,3). Las indicaciones principales para la DO eran: en 4.101 (46,1%) edad avanzada, 640 (7,2%) fracaso de TRAs anteriores, 534 (6,5%) endometriosis, 1.459 (16,4%) baja respuesta a hiperestimulación ovárica controlada convencional, 1.992 (22,4%) fallo ovárico y 169 (1,9%) aborto recurrente espontáneo. **Figura14.**

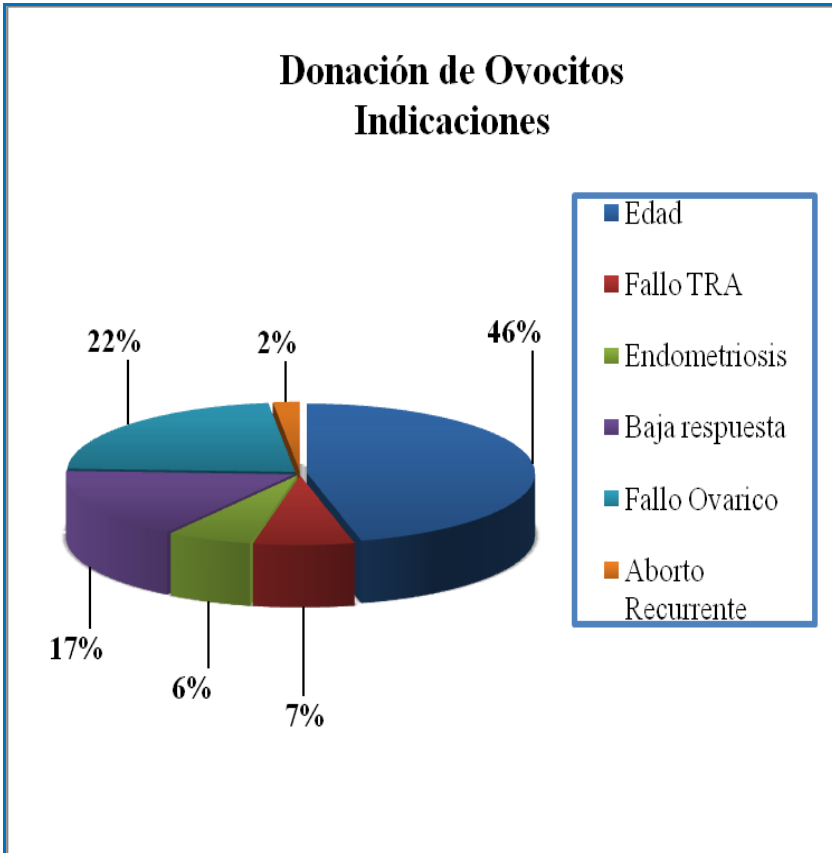


Fig. 14.

Resultados generales de los ciclos con DO

Se obtuvieron un total de 8.605 embarazos confirmados con pruebas bioquímicas (54, 5% por TE [95% IC, 53,5-55,5]). De ellos 2.479 (28,8% por embarazo [95% IC, 27,8-29,8]) no evolucionaron, dando como resultado 6.126 recién nacidos (38,8% por TE [95% IC 37,8-39,8]), un número medio general de 2,6 TEs (95% IC 2,5-2,6) y 5,8 embriones transferidos por

recién nacido (95% IC, 5,8-5,8). Se realizaron 12.934 TEs los días 2 a 3, con la obtención de 4.875 recién nacidos para una tasa de recién nacidos por transferencia del 37,7% (95% IC, 36,9-38,5). Otros 2.858 TEs de embriones en estadio de blastocito resultaron en 1.251 recién nacidos, lo cual dio una tasa de recién nacidos por transferencia del 43,8% (95% IC, 42,0-45,6).

Las tablas 1 y 2 exponen las características clínicas de las pacientes junto con sus resultados según el número de embriones que necesitaron para obtener un recién nacido, el número de ovocitos recuperados, el porcentaje de ciclos con la ICSI, la FIV clásica, la transferencia de embriones frescos o criopreservados y el número de embriones transferidos o criopreservados. Los resultados son comparables independientemente del número de embriones necesarios para obtener un recién nacido en lo que se refiere a la edad de la receptora, la técnica de inseminación utilizada y la transferencia de embriones frescos o criopreservados/descongelados.

Lógicamente, el número de transferencias necesarias para obtener un recién nacido aumentó con el EmbN, tal y como también ocurrió con el número de embriones transferidos por ciclo. Cabe destacar que el número medio de embriones transferidos en caso que necesitaron un número mayor de EmbN se acercaba a 3. Se detecta una tendencia en los datos referentes a estas mujeres: típicamente son las que recibieron tratamiento antes de 2006 cuando no existía ningún límite en cuanto al

número de embriones que se podían transferir en un ciclo. En efecto, el hecho de que números comparables de ovocitos eran donados en ambos periodos pero que menor número de embriones se criopreservaron el en grupo con mayor EmbN apunta que estas mujeres empezaron el tratamiento antes de 2006.

Tabla 1. Características clínicas de los tratamientos de acuerdo con el número de embriones transferidos para lograr un nacido vivo (ETRL) en DO. La cohorte global incluye a todas las mujeres que se sometieron a un número total de embriones transferidos en ciclos consecutivos. ICSI: Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides. FIV: Fecundación In Vitro. Superíndices Igualdad dentro de la misma fila indican diferencias estadísticas entre la primera categoría y el resto, de izquierda a derecha. Superíndices Igualdad dentro de la misma fila indican diferencias estadísticas entre la primera categoría y el resto, de izquierda a derecha.

| Características | De 1 to 5 ETRL | De >5 to 10 ETRL | De >10 to 15 ETRL | De >15 to 20 ETRL | De >20 to 25 ETRL | Más de 25 ETRL | Valor de p General |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
| Edad media de las pacientes | 39,47 (39,34-39,60)a | 38,58 (38,22-38,94)a | 38,28 (38,19-38,28)a | 38,00 (36,58-39,42) | 39,90 (37,28-42,52) | 38,50 (36,40-40,60) | p<0.05 |
| Número de ciclos con transferencia | 10.565 | 3.735 | 942 | 271 | 133 | 146 | - |
| Transferencia de embriones frescos (% del total) | 8.850 (83,8) | 2.892 (77,4) | 817 (86,7) | 246 (90,8) | 121 (90,1) | 131 (89,7) | - |
| IVF (% frescos) | 2.121 (24,0) | 819 (28,3) | 295 (36,1) | 126 (51,2) | 68 (56,2) | 60 (45,8) | - |
| IVF/ICSI (% frescos) | 672 (7,6) | 103 (3,6) | 18 (2,2) | 0 (0) | 4 (3,3) | 4 (3,1) | - |
| ICSI (% frescos) | 6.057 (68,4) | 1.970 (68,1) | 504 (61,7) | 120 (48,8) | 49 (40,5) | 67 (51,1) | - |
| Transferencia de embriones descongelados (% total) | 1.715 (16,2) | 843(22,6) | 125 (13,3) | 25 (9,2) | 12 (9,9) | 15 (10,3) | - |
| Media del número de ciclos necesarios (95% IC) | 1,31 (1,30-1,32)a | 2,94 (2,84-2,99)a,b | 4,00(3,86-4,15)a,b,c | 5,20 (4,87-5,52)a,b,c,d | 6,65 (5,81-7,7)a,b,c,d | 8,94 (7,29-10,58)a,b,c | p<0.05 |
| MII recibidos/ciclo (95% IC) | 9,20 (9,13-9,18)a | 8,93 (8,81-9,03)a,b | 8,41(8,19-8,62)a,b | 8,25(7,89-8,61)a,b | 7,87 (7,88-9,25) | 8,56 (7,88-9,25) | p<0.05 |
| Embriones transferidos/ciclo (95% IC) | 2,12 (2,11-2,13)a | 2,59(2,56-2,62)a,b | 3,21(3,14-3,28)a,b,c | 3,49(3,35-3,64)a,b,c | 3,43 (3,22-3,64)a | 3,65 (3,43-3,88)a | p<0.05 |
| Embriones criopreservados/ciclo(95% IC) | 1,56 (1,52-1,60)a | 1,20(1,12-1,27)a,b | 0,60(0,50-0,70)a,b,c | 0,29(0,17-0,40)a,b,c | 0,47(0,24-0,71)a,b | 0,47(0,23-0,71)a,b | p<0.05 |

Tabla 2. Resultados del Ciclo.

| Características | De 1 to 5 ETRL | De >5 to 10 ETRL | De >10 to 15 ETRL | De>15 to 20 ETRL | De >20 to 25 ETRL | Más de 25 ETRL | Valor de p |
|--|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------|
| Mujer | 8.071 | 1.265 | 234 | 51 | 20 | 16 | |
| Transferencia de embriones (15792) | 10.565 | 3.735 | 942 | 271 | 133 | 146 | |
| Embarazos/Transferencia (%, 95% IC) | 6.610 (62,6, 61,7-63,5)a | 1.519 (40,7, 39,1-52,3)a,b | 325 (34,5, 31,5-7,5)a,b,c | 69 (25,5, 20,3-0,7)a,b,c | 48 (36,1, 27,9-44,3)a,b | 34 (23,3, 16,4-0,1)a,b,c | <0.05 |
| Abortos espontáneos/Embarazo (%, 95% IC) | 1.394 (21,1, 20,1-22,1) | 779 (51,3, 48,8-53,8) | 199 (61,2, 55,9-63,5) | 41 (59,4, 47,8-71,0) | 39 (81,2, 70,2-92,3) | 27 (79,4, 65,8-93,0) | <0.05 |
| Nacidos Vivos/transfer (%, 95% IC) | 5.216 (49,4, 48,5-50,4) | 740 (19,8, 17,8-20,4) | 126 (13,4, 11,2-15,6) | 28 (10,3, 6,7-13,9) | 9 (14,8, 8,8-20,8) | 7 (4,7, 1,3-8,1) | <0.05 |
| Mujeres incluidas en la siguiente categoría | 2.855 | 525 | 108 | 23 | 11 | 8 | - |
| % De partos con un recién nacido en cada categoría entre toda la población de nacidos vivos (6.126) | 85,1 | 12,1 | 2,1 | 0,4 | 0,001 | 0,001 | - |
| Únicos (%) | 3.646 (70,0) | 476 (64,3) | 76 (60,3) | 19 (67,9) | 6 (66,7) | 6 (85,7) | - |
| Gemelos (%) | 1.539 (29,5) | 253 (34,2) | 49 (38,9) | 9 (32,1) | 3 (33,3) | 1 (14,3) | - |
| Triples y Cuadruples (%) | 31 (0,6) | 11 (1,5) | 1 (0,8) | 0 | 0 | 0 | - |

La tabla 2 refleja las tasas de éxito de DO según el EmbN, embarazos por transferencia, abortos espontáneos por embarazo y los recién nacidos por ciclo.

Se observó una clara disminución de las tasas de embarazo por transferencia cuando se hicieron comparaciones con el grupo en el que los recién nacidos se lograron con uno a cinco embriones (tasa de aproximadamente el 63% de embarazo por transferencia); hubo una caída de cerca del 40% en la siguiente categoría (5-10 embriones), y al 30% a partir de ahí en adelante.

La tabla 2 destaca un aumento marcado en las tasas de abortos espontáneos por embrión transferido entre las mujeres que necesitaron un elevado número de EmbN para lograr su primer recién nacido. En las mujeres que necesitaron la transferencia de al menos 20 embriones, las tasas de aborto espontáneo por embarazo eran casi cuatro veces en comparación con las mujeres que obtuvieron un recién nacido dentro de las cinco primeras transferencias de embriones (80% vs. 21,1%). Parece que es esta tasa tan elevada de abortos espontáneos, y no tanto la dificultad de estas mujeres en quedarse embarazadas, la causa que subyace de las pobres tasas de éxito en mujeres que necesitaron un elevado número de transferencias embrionarias para obtener un recién nacido.

Los datos también confirman que casi el 85% de los recién nacidos tras la técnica de DO son concebidos dentro de los primeros cinco EmbN, ya que sólo el 2,5% del número total de recién nacidos correspondían a parejas que recibieron más de 10

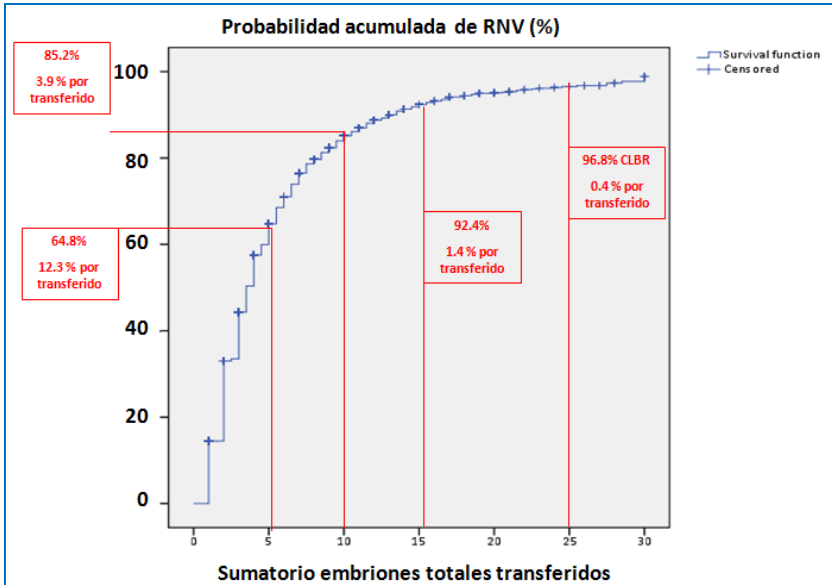
EmbN.

Conforme aumentaba el número de intentos fallidos, el número de embriones colocados en cada transferencia tendía a aumentar también. Es interesante que el número de embriones criopreservados disminuyó a medida que las pacientes requieren más embriones para alcanzar un recién nacido.

Tasa Acumulada de Recién nacido general y estratificado

Para obtener una TARN del 64,8%, solo era necesario utilizar cinco embriones (IC 95%, 63,6-65,9), lo que representa un aumento de aproximadamente el 12,3% por embrión transferido en ciclos consecutivos. En pacientes en las cuales se colocaron hasta 10 embriones, la TARN era del 85,2% (95% IC, 84,0-86,3), lo cual representa un aumento de aproximadamente el 3,9% cuando se transfirieron entre 5 y 10 embriones. Cuando se colocaron hasta 15 embriones, la TARN era del 92,4% (95% IC 91,3-93,5), con un aumento del 1,4% por embrión transferido en este grupo.

Finalmente, en pacientes que necesitaron la transferencia de 25 embriones, la TARN era del 96,8% (95% IC, 95,6-97,8), una tasa que sólo era ligeramente superior (aproximadamente 0,4% por embrión transferido) que en casos donde se habían necesitado entre 10 y 15 embriones. Se observó una disminución clara en la probabilidad de obtener un recién nacido por embrión adicional transferido entre pacientes con un historial amplio de fracasos previos.



La figura A representa la TARN según la edad de la receptora, indicando que todas las curvas casi se solapan y son estadísticamente comparables, sin que se detecten tendencias apreciables. En ambos extremos -- pacientes menores de 35 años y mayores de 40 -- los resultados son muy parecidos (<5 EmbR, 10, 15, 20 y >25 EmbR).

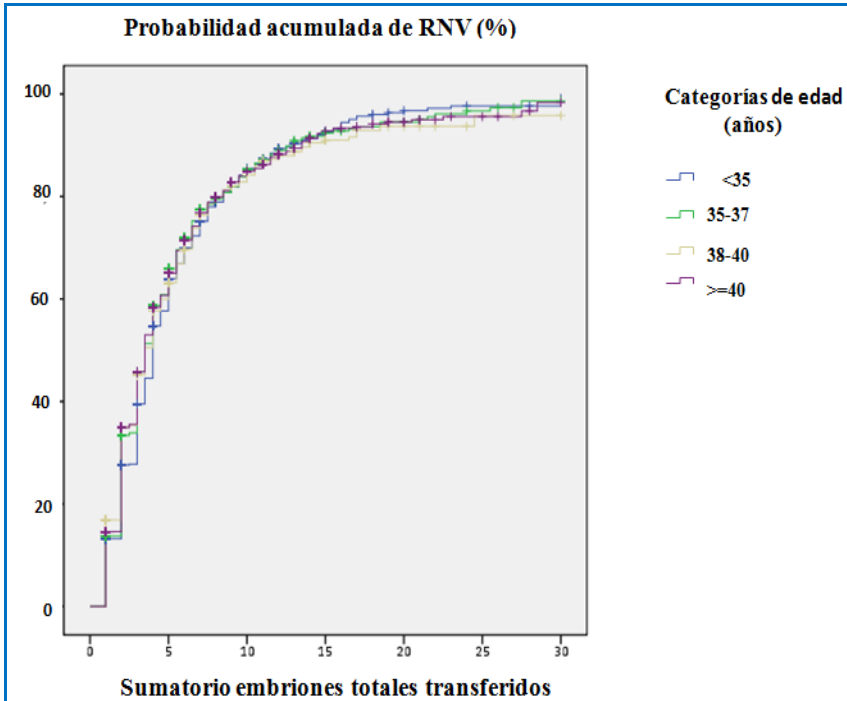


Fig. A.

Desglosados por la indicación de la DO (**figura B**), los resultados también son comparables. Los resultados de la DO no varían, independientemente de la etiología de la infertilidad, y los resultados en cuanto al EmbR son equivalentes. Además, las curvas parecen sugerir que casi todas las pacientes, independientemente de su edad y de la etiología de la infertilidad, tenían una probabilidad extremadamente elevada de obtener un recién nacido después de tratamientos repetidos con la DO.

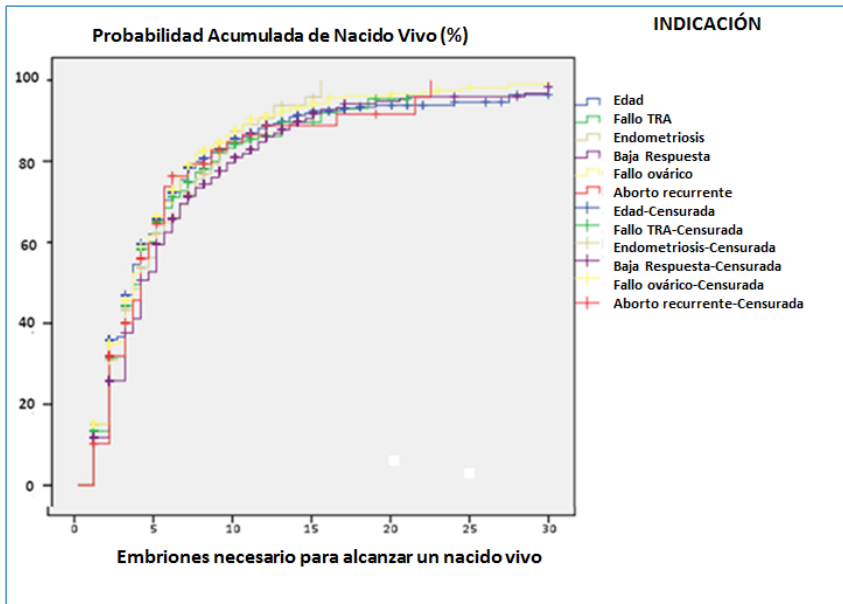


Fig. B.

Los efectos de la transferencia embrionaria los días 2-3 comparados con la de los días 5-6 se representan de la **figura C**, la transferencia de blastocitos obtuvo mayor número de recién nacidos, si bien los resultados a largo plazo en ambos grupos eran comparables.

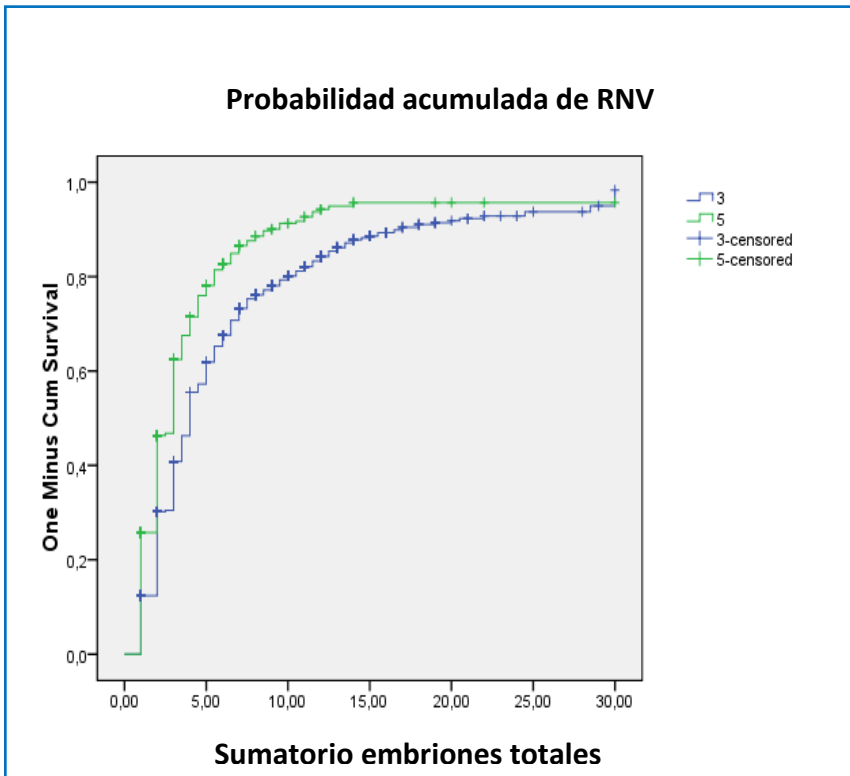
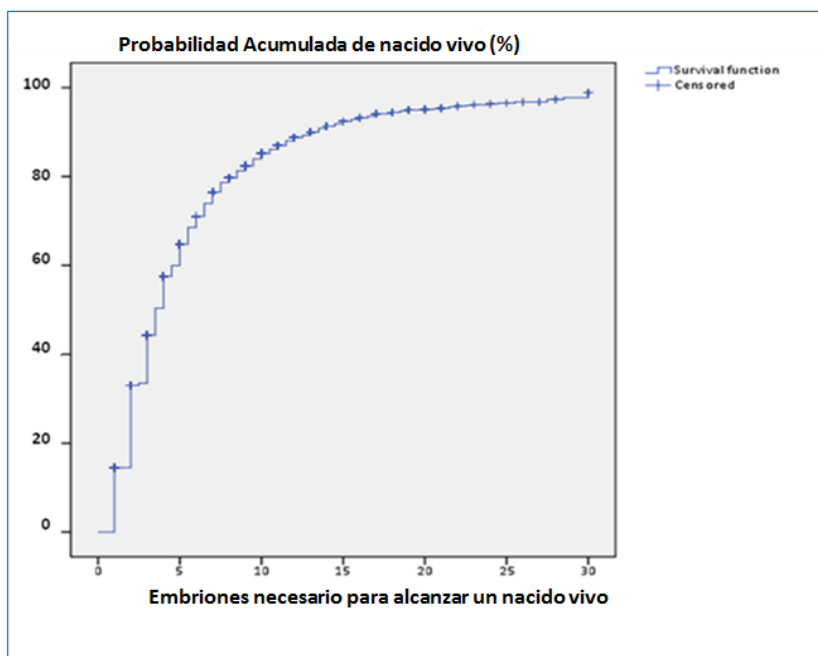


Fig. C.

La figura siguiente muestra un análisis por separado de sólo las pacientes que todavía no habían logrado su primer recién nacido, obteniéndose resultados muy similares, lo cual sostuvo un poder estadístico muy elevado incluso con la exclusión de aproximadamente el 8% de los casos.



DISCUSIÓN

El presente trabajo de tesis doctoral describe el comportamiento de las TRA y evalúa los resultados obtenidos en la donación de ovocitos en ciclos sucesivos, en la cohorte más grande jamás analizada con al menos 9.000 parejas y más de 35.000 TEs.

El objetivo de esta investigación ha sido recaudar información más exacta para apoyar la labor de asesoramiento de pacientes con tratamientos fallidos. De esta manera, se espera establecer nuevos criterios para el asesoramiento de los pacientes, tal y como hemos hecho en el caso de pacientes que reciben tratamiento de FIV con sus propios ovocitos (Garrido et al. 2011). Nuestro análisis demuestra que el éxito con la DO normalmente se puede alcanzar con la transferencia de hasta cinco embriones. Parejas que no obtienen un recién nacido dentro de este rango presentan una probabilidad disminuida, aunque todavía razonable, de ver cumplidos sus sueños con el aumento del número de EmbN a 10. Posteriormente, la probabilidad de obtener un recién nacido sólo aumenta en un 1,4% por cada embrión adicional; a partir de 15 EmbN, cada nueva transferencia únicamente aumenta la TARN por solo el 0,4%. A partir de ese punto, la curva se estabiliza y es poco probable que tratamiento posterior tenga éxito.

Es importante destacar que si bien nuestros hallazgos indican que la probabilidad de obtener un recién nacido aumente conforme aumente el número de TEs en ciclos consecutivos, no apoyan el uso de la estimulación ovárica indiscriminada para la

recuperación de ovocitos de donantes ni la transferencia de múltiples embriones por ciclo, ya que estas prácticas pueden conllevar a problemas como el síndrome de hiperestimulación ovárica o embarazos múltiples. Somos de la opinión que los efectos secundarios no deseados de estas prácticas han de considerarse más importantes que los beneficios clínicos potenciales asociados con hacer disponibles más embriones o la realización de más transferencias.

Nuestros resultados son alentadores ya que indican que la edad ejerce poca influencia en la receptividad endometrial, aunque ha de subrayarse que no se aceptan mujeres mayores de 50 años en nuestro programa. De manera similar, la indicación de la DO no afectó los resultados generales. La ventaja de este método novedoso para el análisis de datos reside en que permite medir los resultados de la TRAs en un estudio de seguimiento y trazar curvas de supervivencia donde la variable “tiempo” se sustituye por la de “oportunidades para obtener un recién nacido (embriones)”. También, a diferencia de trabajos anteriores (Elizur et al. 2006) (Malizia et al. 2009), ha permitido evaluar no sólo cada TE, sino también el número total de embriones transferidos, un parámetro clave de éxito, como partes separadas del proceso global de tratamiento.

Este enfoque también ha permitido distinguir entre pacientes que recibieron el mismo número de transferencias, pero con la colocación de distintos números de embriones en cada una de ellas, parámetros que pueden tener un efecto muy importante

sobre el éxito del tratamiento. Lo que es más, estos datos cubren más de los seis ciclos a los que se limitaron otros trabajos anteriores (Malizia et al. 2009). En este estudio se han podido analizar casos donde se han efectuado más de nueve TEs, lo cual ha permitido determinar el momento en el cual los resultados se estancan y así establecer límites superiores reales para la DO.

Como previsto, el número de ciclos necesarios para obtener un recién nacido mostró una tendencia ascendente conforme aumentaba el número total de embriones necesarios para alcanzar el objetivo, desde aproximadamente una sola estimulación ovárica cuando el número total de EmbN era de 1 a 5 hasta casi 9 cuando era necesario transferir más de 25 embriones. Cabe subrayar que los casos que necesitaron el mayor número de embriones transferidos para obtener un recién nacido también fueron aquellos que registraron la mayor tasa de abortos espontáneos, corroborando datos publicados sobre las tasas de éxito de la FIV utilizando los ovocitos de las pacientes mismas (Garrido et al. 2011). Más interesante todavía es destacar que, bajo el supuesto que todas las pacientes recibieron ovocitos de calidad similar, las diferencias en el número de embriones necesarios para obtener un recién nacido que se observan parecen ser debidas más bien a parámetros de receptividad uterina y a características del esperma. Este último factor podría ser él que subyace detrás de las diferentes tasas de éxito detectadas entre alguna de las parejas, ya que un descenso en el número de embriones criopreservados en paralelo con un

aumento en el EmbN constituye un indicador de mala calidad embrionaria. Nuestro centro está investigando este tema en mayor profundidad.

Este estudio tiene diversas limitaciones. El primero de ellos es que no se hizo un desglose por transferencias simples, dobles o triples si bien la política de nuestro centro es limitar en la medida posible el número de embriones colocados en cada intento. En segundo lugar, no se tomó en cuenta la calidad embrionaria debido a las dificultades asociadas a la cuantificación numérica de este parámetro. El análisis se limitó a considerar el número de embriones transferidos, tratándose de un parámetro numérico objetivo, y tomando en cuenta que para siquiera ser objeto de transferencia el embrión ha de presentar unos criterios mínimos de calidad.

Este estudio demuestra que la FIV con la DO constituye un procedimiento con una alta tasa de éxito y que la TARN aumenta con intentos consecutivos hasta estabilizarse, si bien la indicación de la DO y la edad de la paciente no influyen en los resultados. Los hallazgos de este estudio proporcionan información precisa que se puede utilizar para asesorar a pacientes de manera individualizada sobre la posibilidad de que obtengan un recién nacido a raíz del número de TEs que ya han recibido, tomando en cuenta el número total de embriones transferidos. La capacidad de discernir el punto de la curva de tratamiento en el que se encuentra cada paciente en cada

momento será de gran utilidad para apoyar a las parejas en la toma de la decisión más difícil del proceso de las TRAs, continuar con el tratamiento, aceptar no tener hijos o adoptar.

CONCLUSIONES

La relación entre la tasa acumulada de nacido vivo y el número de embriones proporciona información pragmática y definida sobre el éxito de la donación de ovocitos, muy útil para los pacientes, que buscan orientación, en cuanto a sus probabilidades de alcanzar un nacido vivo, no viéndose influenciada ni por la edad de la receptora ni por la etiología de la infertilidad, pero si hay diferencias dependiendo del día de la transferencia embrionaria.

BIBLIOGRAFÍA

AIMAN, J.; and SMENTEK, C. Premature Ovarian Failure. *Obstetrics and Gynecology*, Jul, 1985, vol. 66, no. 1, pp. 9-14. ISSN 0029-7844; 0029-7844.

AL-INANY, H., et al. Optimizing GnRH Antagonist Administration: Meta-Analysis of Fixed Versus Flexible Protocol. *Reproductive Biomedicine Online*, May, 2005, vol. 10, no. 5, pp. 567-570. ISSN 1472-6483; 1472-6483.

ANDERSEN, A. N., et al. Assisted Reproductive Technology in Europe, 2003. Results Generated from European Registers by ESHRE. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20070430, Jun, 2007, vol. 22, no. 6, pp. 1513-1525. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

BELLVER, J., et al. Female Obesity Impairs in Vitro Fertilization Outcome without Affecting Embryo Quality. *Fertility and Sterility*, 20090126, Feb, 2010a, vol. 93, no. 2, pp. 447-454. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

BELLVER, J., et al. GnRH Agonist Administration at the Time of Implantation does Not Improve Pregnancy Outcome in Intrauterine Insemination Cycles: A Randomized Controlled Trial. *Fertility and Sterility*, 20090606, Aug, 2010b, vol. 94, no. 3, pp. 1065-1071. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

BODRI, D., et al. Cumulative Success Rates Following Mild IVF in Unselected Infertile Patients: A 3-Year, Single-Centre Cohort Study. *Reproductive Biomedicine Online*, 20140124, May, 2014, vol. 28, no. 5, pp. 572-581. ISSN 1472-6491; 1472-6483.

BUDAK, E., et al. Improvements Achieved in an Oocyte Donation Program Over a 10-Year Period: Sequential Increase in Implantation and Pregnancy Rates and Decrease in High-Order Multiple Pregnancies. *Fertility and Sterility*, 20070228, Aug, 2007, vol. 88, no. 2, pp. 342-349. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

CAMPO, S.; CAMPO, V. and BENAGIANO, G. Infertility and Adenomyosis. *Obstetrics and Gynecology International*, 20111226, 2012, vol. 2012, pp. 786132. ISSN 1687-9597.

COOPER, T. G., et al. World Health Organization Reference Values for Human Semen Characteristics. *Human Reproduction Update*, 20091124, May-Jun, 2010, vol. 16, no. 3, pp. 231-245. ISSN 1460-2369; 1355-4786.

COROLEU, B., et al. Effect of using an Echogenic Catheter for Ultrasound-Guided Embryo Transfer in an IVF Programme: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20060323, Jul, 2006, vol. 21, no. 7, pp. 1809-1815. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

DAYA, S. Life Table (Survival) Analysis to Generate Cumulative Pregnancy Rates in Assisted Reproduction: Are we Overestimating our Success Rates?. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20050324, May, 2005, vol. 20, no. 5, pp. 1135-1143. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

DE BRUCKER, M., et al. Cumulative Delivery Rates in Different Age Groups After Artificial Insemination with Donor Sperm. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20090415, Aug, 2009, vol. 24, no. 8, pp. 1891-1899. ISSN 1460-2350; 0268-1161.

DE MOUZON, J., et al. Assisted Reproductive Technology in Europe, 2006: Results Generated from European Registers by ESHRE. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20100622, Aug, 2010, vol. 25, no. 8, pp. 1851-1862. ISSN 1460-2350; 0268-1161.

DOMÉNECH, J. M. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 1: Descripción de datos cuantitativos. Barcelona, Spain: Signo, 2006.

DOODY, M. C. Drop-Out Behaviour and Fertility Table Analysis of Pregnancy Rates. *Human Reproduction (Oxford, England)*, Jun, 1993, vol. 8, no. 6, pp. 886-889. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

DUNSON, D. B.; BAIRD, D. D. and COLOMBO, B. Increased Infertility with Age in Men and Women. *Obstetrics and Gynecology*, Jan, 2004, vol. 103, no. 1, pp. 51-56. ISSN 0029-7844; 0029-7844.

ELIZUR, S. E., et al. Cumulative Live Birth Rate Following in Vitro Fertilization: Study of 5,310 Cycles. *Gynecological Endocrinology* :

The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, Jan, 2006, vol. 22, no. 1, pp. 25-30. ISSN 0951-3590.

ENGMANN, L., et al. Cumulative Probability of Clinical Pregnancy and Live Birth After a Multiple Cycle IVF Package: A More Realistic Assessment of overall and Age-Specific Success Rates?. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Feb, 1999, vol. 106, no. 2, pp. 165-170. ISSN 0306-5456.

European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), et al. Assisted Reproductive Technology in Europe, 2002. Results Generated from European Registers by ESHRE. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20060403, Jul, 2006, vol. 21, no. 7, pp. 1680-1697. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

FEDORCSAK, P., et al. Impact of Overweight and Underweight on Assisted Reproduction Treatment. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20040819, Nov, 2004, vol. 19, no. 11, pp. 2523-2528. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

GAMIZ, P., et al. The Effect of Pronuclear Morphology on Early Development and Chromosomal Abnormalities in Cleavage-Stage Embryos. *Human Reproduction (Oxford, England)*, Nov, 2003, vol. 18, no. 11, pp. 2413-2419. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

GARRIDO, N., et al. Cumulative Live-Birth Rates Per Total Number of Embryos Needed to Reach Newborn in Consecutive in Vitro Fertilization (IVF) Cycles: A New Approach to Measuring the Likelihood of IVF Success. *Fertility and Sterility*, 20110531, Jul, 2011, vol. 96, no. 1, pp. 40-46. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

GERMOND, M., et al. What is the most Relevant Standard of Success in Assisted Reproduction?: The Cumulated singleton/twin Delivery Rates Per Oocyte Pick-Up: The CUSIDERA and CUTWIDERA. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20040909, Nov, 2004, vol. 19, no. 11, pp. 2442-2444. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

GNOTH, C., et al. Final ART Success Rates: A 10 Years Survey. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20110609, Aug, 2011, vol. 26, no. 8, pp. 2239-2246. ISSN 1460-2350; 0268-1161.

GRIESINGER, G., et al. GnRH Agonist for Triggering Final Oocyte Maturation in the GnRH Antagonist Ovarian Hyperstimulation Protocol: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, 20051027, Mar-Apr, 2006, vol. 12, no. 2, pp. 159-168. ISSN 1355-4786; 1355-4786.

GRIESINGER, G., et al. Oral Contraceptive Pill Pretreatment in Ovarian Stimulation with GnRH Antagonists for IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, 20071203, Oct, 2008, vol. 90, no. 4, pp. 1055-1063. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

HAAN, G., et al. Results of IVF from a Prospective Multicentre Study. *Human Reproduction (Oxford, England)*, Jul, 1991, vol. 6, no. 6, pp. 805-810. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

HAMMADIEH, N., et al. Ultrasound-Guided Hydrosalpinx Aspiration during Oocyte Collection Improves Pregnancy Outcome in IVF: A Randomized Controlled Trial. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20080313, May, 2008, vol. 23, no. 5, pp. 1113-1117. ISSN 1460-2350; 0268-1161.

HULL, M. G. Effectiveness of Infertility Treatments: Choice and Comparative Analysis. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, Nov, 1994, vol. 47, no. 2, pp. 99-108. ISSN 0020-7292; 0020-7292.

HULL, M. G., et al. Expectations of Assisted Conception for Infertility. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, Jun 6, 1992, vol. 304, no. 6840, pp. 1465-1469. ISSN 0959-8138.

HUM Aidan, P., et al. GnRH Agonist (Buserelin) OrhCG for Ovulation Induction in GnRH Antagonist IVF/ICSI Cycles: A Prospective Randomized Study. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20050310, May, 2005, vol. 20, no. 5, pp. 1213-1220. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

KE, H., et al. Cumulative Live Birth Rate After Three Ovarian Stimulation IVF Cycles for Poor Ovarian Responders According to the Bologna Criteria. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences = Hua ZhongKeJi Da*

XueXueBao.YiXue Ying De Wen Ban = *HuazhongKejiDaxueXuebao.YixueYingdewen Ban*, 20130617, Jun, 2013, vol. 33, no. 3, pp. 418-422. ISSN 1672-0733; 1672-0733.

KOLIBIANAKIS, E. M., et al. Among Patients Treated for IVF with Gonadotrophins and GnRH Analogues, is the Probability of Live Birth Dependent on the Type of Analogue used? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, 20060818, Nov-Dec, 2006, vol. 12, no. 6, pp. 651-671. ISSN 1355-4786; 1355-4786.

KUWAYAMA, M., et al. Highly Efficient Vitrification Method for Cryopreservation of Human Oocytes. *Reproductive Biomedicine Online*, Sep, 2005, vol. 11, no. 3, pp. 300-308. ISSN 1472-6483; 1472-6483.

LI, H. W., et al. Cumulative Live-Birth Rate in Women with Polycystic Ovary Syndrome Or Isolated Polycystic Ovaries Undergoing in-Vitro Fertilisation Treatment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 20131214, Feb, 2014, vol. 31, no. 2, pp. 205-211. ISSN 1573-7330; 1058-0468.

LINTSEN, A. M., et al. Can Differences in IVF Success Rates between Centres be Explained by Patient Characteristics and Sample Size?. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20091016, Jan, 2010, vol. 25, no. 1, pp. 110-117. ISSN 1460-2350; 0268-1161.

LIU, X. R., et al. The Optimal Duration of Progesterone Supplementation in Pregnant Women After IVF/ICSI: A Meta-Analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*, 20121213, Dec 13, 2012, vol. 10, pp. 107-7827-10-107. ISSN 1477-7827; 1477-7827.

LUKE, B., et al. Cumulative Birth Rates with Linked Assisted Reproductive Technology Cycles. *The New England Journal of Medicine*, Jun 28, 2012, vol. 366, no. 26, pp. 2483-2491. ISSN 1533-4406; 0028-4793.

MAHESHWARI, A., et al. Adenomyosis and Subfertility: A Systematic Review of Prevalence, Diagnosis, Treatment and Fertility Outcomes. *Human Reproduction Update*, 20120322, Jul, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 374-392. ISSN 1460-2369; 1355-4786.

MALIZIA, B. A., et al. The Cumulative Probability of Liveborn Multiples After in Vitro Fertilization: A Cohort Study of More than 10,000 Women. *Fertility and Sterility*, 20121108, Feb, 2013, vol. 99, no. 2, pp. 393-399. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

MALIZIA, B. A.; HACKER, M. R. and PENZIAS, A. S. Cumulative Live-Birth Rates After in Vitro Fertilization. *The New England Journal of Medicine*, Jan 15, 2009, vol. 360, no. 3, pp. 236-243. ISSN 1533-4406.

MATORRAS, R. Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad. ADALIAFARMA, S. L. ed., Madrid: , 2007. *Embarazo Múltiple*, pp. 395-400.

MELO, M., et al. GnRH Agonist Versus Recombinant HCG in an Oocyte Donation Programme: A Randomized, Prospective, Controlled, Assessor-Blind Study. *Reproductive Biomedicine Online*, Oct, 2009, vol. 19, no. 4, pp. 486-492. ISSN 1472-6491.

MIN, J. K., et al. What is the most Relevant Standard of Success in Assisted Reproduction? the Singleton, Term Gestation, Live Birth Rate Per Cycle Initiated: The BESST Endpoint for Assisted Reproduction. *Human Reproduction (Oxford, England)*, Jan, 2004, vol. 19, no. 1, pp. 3-7. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

NYBOE ANDERSEN, A., et al. Assisted Reproductive Technology and Intrauterine Inseminations in Europe, 2005: Results Generated from European Registers by ESHRE: ESHRE. the European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20090218, Jun, 2009, vol. 24, no. 6, pp. 1267-1287. ISSN 1460-2350; 0268-1161.

OLIVENNES, F., et al. The use of GnRH Antagonists in Ovarian Stimulation. *Human Reproduction Update*, May-Jun, 2002, vol. 8, no. 3, pp. 279-290. ISSN 1355-4786; 1355-4786.

OLIVIUS, K., et al. Cumulative Probability of Live Birth After Three in Vitro fertilization/intracytoplasmic Sperm Injection Cycles.

Fertility and Sterility, Mar, 2002, vol. 77, no. 3, pp. 505-510. ISSN 0015-0282.

QUAAS, A.; and DOKRAS, A. Diagnosis and Treatment of Unexplained Infertility. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, Spring, 2008, vol. 1, no. 2, pp. 69-76. ISSN 1941-2797; 1941-2797.

REMOHI, J., et al. Pregnancy and Birth Rates After Oocyte Donation. *Fertility and Sterility*, Apr, 1997, vol. 67, no. 4, pp. 717-723. ISSN 0015-0282; 0015-0282.

REMOHI, J., et al. The use of Gonadotrophin-Releasing Hormone Analogues in Women Receiving Oocyte Donation does Not Affect Implantation Rates. *Human Reproduction (Oxford, England)*, Sep, 1994, vol. 9, no. 9, pp. 1761-1764. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

REMOHI, J.; VIDAL, A. and PELLICER, A. Oocyte Donation in Low Responders to Conventional Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization. *Fertility and Sterility*, Jun, 1993, vol. 59, no. 6, pp. 1208-1215. ISSN 0015-0282; 0015-0282.

ROQUE, M., et al. Fresh Embryo Transfer Versus Frozen Embryo Transfer in in Vitro Fertilization Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, 20121003, Jan, 2013, vol. 99, no. 1, pp. 156-162. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

SAUER, M. V.; and KAVIC, S. M. Oocyte and Embryo Donation 2006: Reviewing Two Decades of Innovation and Controversy. *Reproductive Biomedicine Online*, Feb, 2006, vol. 12, no. 2, pp. 153-162. ISSN 1472-6483; 1472-6483.

SOARES, S. R.; and MELO, M. A. Cigarette Smoking and Reproductive Function. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, Jun, 2008a, vol. 20, no. 3, pp. 281-291. ISSN 1040-872X; 1040-872X.

SOARES, S. R., et al. Clinical Factors Affecting Endometrial Receptiveness in Oocyte Donation Cycles. *Fertility and Sterility*, Mar, 2008b, vol. 89, no. 3, pp. 491-501. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

Society for Assisted Reproductive Technology; and American Society for Reproductive Medicine. Assisted Reproductive Technology in the

United States: 2001 Results Generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertility and Sterility*, 2007;20(2), Jun, 2007, vol. 87, no. 6, pp. 1253-1266. ISSN 1556-5653; 0015-0282.

SPEROFF L, Fritz M. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad*. España: LWW España, 2006.

STERN, J. E., et al. Live Birth Rates and Birth Outcomes by Diagnosis using Linked Cycles from the SARTCORS Database. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2013;20(7), Nov, 2013, vol. 30, no. 11, pp. 1445-1450. ISSN 1573-7330; 1058-0468.

STOLWIJK, A. M.; WETZELS, A. M. and BRAAT, D. D. Cumulative Probability of Achieving an Ongoing Pregnancy After in-Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection According to a Woman's Age, Subfertility Diagnosis and Primary Or Secondary Subfertility. *Human Reproduction (Oxford, England)*, Jan, 2000, vol. 15, no. 1, pp. 203-209. ISSN 0268-1161.

THURIN-KJELLBERG, A.; OLIVIOUS, C. and BERGH, C. Cumulative Live-Birth Rates in a Trial of Single-Embryo Or Double-Embryo Transfer. *The New England Journal of Medicine*, Oct 29, 2009, vol. 361, no. 18, pp. 1812-1813. ISSN 1533-4406.

TIITINEN, A.; HYDEN-GRANSKOG, C. and GISSLER, M. What is the most Relevant Standard of Success in Assisted Reproduction?: The Value of Cryopreservation on Cumulative Pregnancy Rates Per Single Oocyte Retrieval should Not be Forgotten. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2004;19(11), Nov, 2004, vol. 19, no. 11, pp. 2439-2441. ISSN 0268-1161; 0268-1161.

TROUNSON, A., et al. Pregnancy Established in an Infertile Patient After Transfer of a Donated Embryo Fertilised in Vitro. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, Mar 12, 1983, vol. 286, no. 6368, pp. 835-838. ISSN 0267-0623; 0267-0623.