

Transferencia embrionaria en días 5/6 resulta altamente eficiente en relación a día 3 en un programa de ovodonación

Embryonic transfer on days days 5/6 is highly more efficient in relation to day 3 in an ovodonation program

Tersoglio AE, Sibuet ME, Tersoglio S

Centro de Estudios en Reproducción Humana - Mendoza - Argentina

Resumen

Objetivos: evaluar los resultados de ovodonación con transferencias embrionarias en clivaje día 3 (D3) versus blastocisto días 5/6 (D5/6) evaluados por tasa de implantación, embarazo clínico, embarazo evolutivo y nacido vivo por transferencia.

Material y metodo: Estudio retrospectivo, longitudinal y analítico. Sobre un total de 98 ciclos de los que fueron asignados 85, correspondiendo 53 transferencias a D3 y 32 a D5/6.

Resultados: Perfil, características e indicaciones no muestran diferencias significativas excepto por un mayor número de pacientes <44 años en D3. Calidad embrionaria a la transferencia en D3 y D5 resultan similares tanto en SEM máximo como en SEM promedio (13.58 ± 1.30 vs. 13.96 ± 1.13 y 12.93 ± 1.08 vs. 13.4 ± 1.24 con $p=0.16$ y 0.06 respectivamente). Tasas de implantación, de embarazo clínico, de embarazo evolutivo, nacido vivo por parto y de nacimiento en D3 vs. D5/6 resultan significativamente mayores en el segundo grupo (14 vs. 39%, $p<0.001$; 29 vs. 54, $p<0.02$, 19 vs. 51, $p<0.002$, 19 vs. 54, $p=0.005$ y 10 vs. 34, $p<0.001$). La frecuencia acumulada por ciclo/paciente en relación a embarazo clínico muestra valores de 52%, 62% y 64% en relación a ciclos repetidos 2, 3 y 4 veces respectivamente. Una alta incidencia de hipertensión inducida por el embarazo fue observada [5/9 (55%) vs. 11/13 (85%)] entre ambos grupos.

Conclusiones: La transferencia en blastocisto se muestra significativamente superior en los resultados que la transferencia en clivaje en un programa de ovodonación

Palabras claves: Reproducción asistida. Blastocisto. Transferencia embrionaria.

Summary

Objectives: To evaluate the results in ovodonation with embryonic transfer in cleavage stage day 3 (D3) versus blastocyst stage days 5/6 (D5/6) evaluated by rate of implantation, clinical pregnancy, ongoing pregnancy, live birth rate and birth rate by transfer.

Correspondencia: Dr. Tersoglio Alberto
C.E.R.H. Argentina S.A.
Huarpes 95 - Cdad - Mendoza - Argentina (5500)
E-mail: cerh@cerhsa.com.ar

Materials and methods: *retrospective, longitudinal and analytic at study. Of a total of 98 cycles of which 85 were assigned, corresponding to 53 transfers on D3 and 32 on D5/6.*

Results: *Profile, characteristics and indications do not show significant differences except for a higher number of patients <44 years in D3. Embryonic quality on the transfer D3 and D5 turn out to be similar both in maximum MES and in average MES (13.58±1.30 vs. 13.96±1.13 and 12.93±1.08 vs. 13.4±1.24 with p=0.16 and 0.06 respectively). Rates of implantation, clinical pregnancy, ongoing pregnancy, live birth rate and birth rate in D3 vs. D5/6 turn out to be significantly higher in the Blastocyst group (14 vs. 39 %, p <0.001; 29 vs. 54, p <0.02, 19 vs. 51, p <0.002, 19 vs. 54, p=0.005 and 10 vs. 34, p <0.001). The frequency accumulated by cycle / patient in relation to clinical pregnancy shows values of 52%, 62% and 64% in relation to cycles repeated 2, 3 and 4 times respectively. A high frequency of hypertension induced by the pregnancy was observed [5/9 (55 %) vs. 11/13 (85 %)].*

Conclusions: *The transfer in blastocyst stage proves to be significantly superior to the transfer at cleavage stage in a program of ovodonation.*

Key Words: ART. Blastocyst. Embryo transfer

INTRODUCCIÓN

Más de 20 años han transcurrido desde el primer nacimiento por embriodonación (1). Habiéndose reportado el primer embarazo por ovodonación en 1983 por Trounson y col (2). Al inicio, las indicaciones estuvieron limitadas a pacientes jóvenes con fallo ovárico total, obteniéndose altas tasas de embarazo (3). En 1993 fue extendida a mujeres menopáusicas, observándose una reducción significativa en términos de tasa de embarazo en mujeres > 40 años (4, 5). Un aumento de complicaciones obstétricas han sido observadas, siendo la más frecuente la hipertensión asociada al embarazo, aceptándose como patogénesis una inadecuada inmunoprotección de la unidad feto placentaria por un déficit en la exposición a antígenos no maternos (6-8). Excelentes resultados han sido señalados en fallo ovárico primario aunque asociados a una alta incidencia de desórdenes hipertensivos con retardo de crecimiento intrauterino (9). Una condición especial es el Síndrome de Turner por la alta incidencia de malformaciones cardiovasculares (25-50%) y el riesgo de muerte materna por ruptura o disección aneurismática de la aorta, complicación presente en el 2%, factores que obligan a una extensiva evaluación previa (10, 11). El fallo ovárico prematuro se define como la amenorrea debida al cese de la función ovárica antes de los 40 años, ocurriendo en el 10 al 28% de las pacientes con amenorrea primaria y en el 4-18% de las amenorreas secundarias (12). Un índice de masa corporal > 26 ha sido señalado como un factor negativo, aún cuando trabajos recientes no encuentran diferencias significativas en la tasa de implantación, embarazo evolutivo y aborto en presencia

de sobrepeso (13-15). Se ha señalado como factores limitantes la patología uterina, la dificultad en la transferencia, el grosor endometrial disminuído y la calidad de los embriones transferidos, considerándose estos últimos como los factores más predictivos (16, 17). Numerosos trabajos muestran la transferencia en blastocisto como la opción de elección tanto por los mayores resultados obtenidos (evaluados por embarazo evolutivo y/o nacido vivo por intento) como por el menor número requerido de embriones transferidos que lleva a la ausencia de embarazos triples (18-20).

El objetivo del presente trabajo es comparar los resultados en ovodonación con transferencia embrionaria en días 5-6 (D5/6) y en clivaje en día 3 (D3). Los resultados son evaluados por tasa de implantación, de embarazo clínico, de embarazo evolutivo y nacido vivo por transferencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Estudio retrospectivo, analítico y lineal. Sobre un total de 98 ciclos transferidos en fresco con ovodonación, en el período 2000 a 2005 realizados en el Centro de Estudios en Reproducción Humana - Mendoza - Argentina. Fueron excluídos por presentar ovario único (n=2) y criotransferencias (n=7). De los 85 ciclos asignados correspondientes a 52 pacientes, 53 ciclos son transferidos en día 3 y 32 ciclos son transferidos en días 5/6 (Fig. 1). La edad de las receptoras con menos de 39 años representó el 50%, entre 40-44 años el 27% y > 45 años el 22%, con una media de edad de $39,35 \pm 6$ (26-51); siendo la edad de

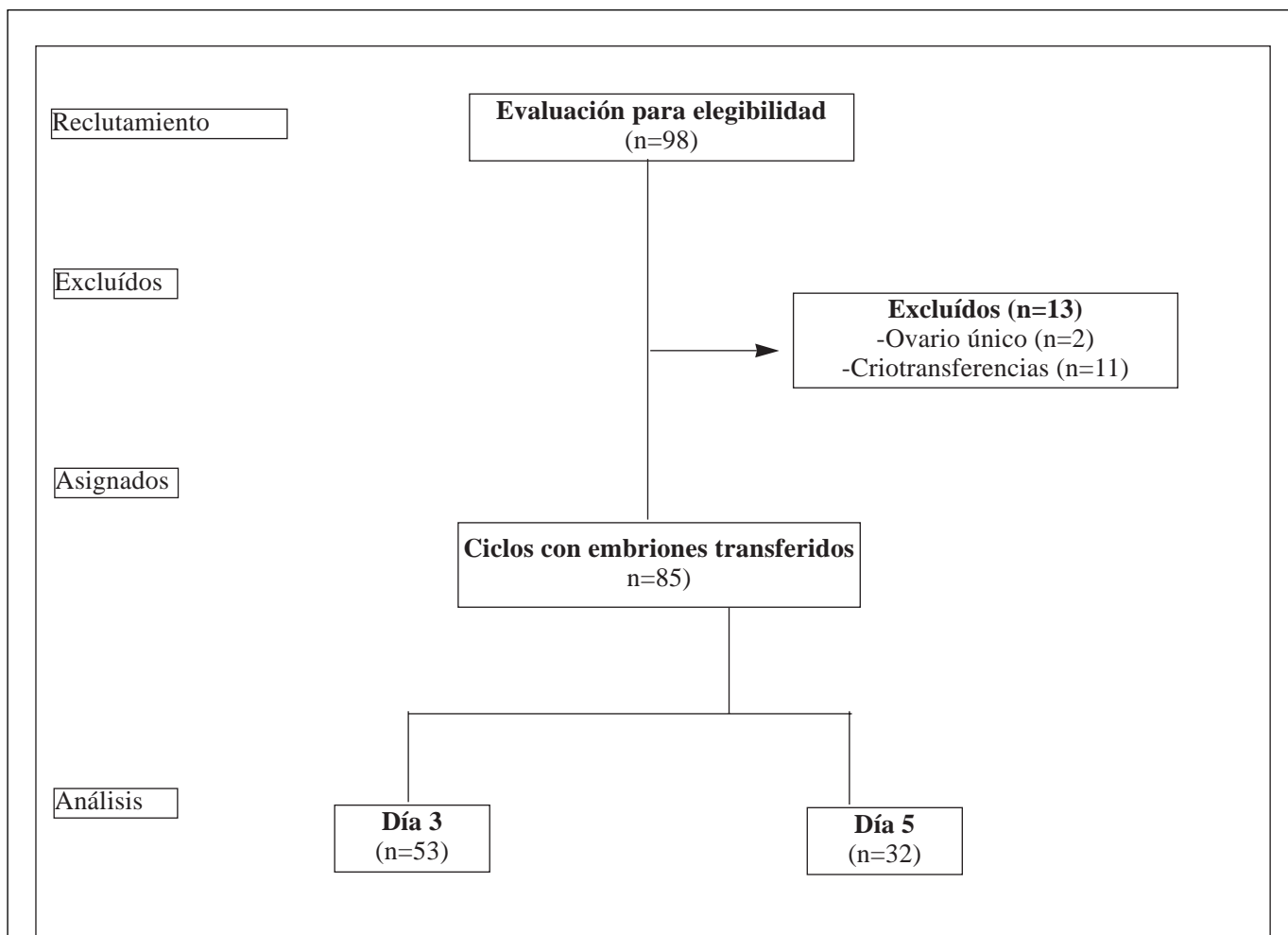


Figura 1
Flujograma

las donantes de $26,86 \pm 3$ (21-32). Con respecto a indicaciones, 58 ciclos correspondieron a fallo ovárico, de los cuales 5 eran primarios y 53 secundarios; y con ovarios funcionantes 27 ciclos de los cuales 11 fueron por fallos repetidos de FIV y en 6 por edad >44 años.

Selección de donantes

Las donantes de ovocitos fueron anónimas, de no más de 33 años, normoovuladoras e intensamente evaluadas en su reserva ovárica por FSH, E2, conteo de folículos antrales, volumen ovárico, screening completo de enfermedades de transmisión sexual, examen físico completo, hábitos, fenotipo, evaluación psicológica y screening genético externo que incluyó antecedentes familiares y cariotipo de acuerdo a las normas ASRM (21). En todos los casos las pacientes fueron evaluadas por seguimiento previo para determinar su capacidad ovulatoria.

Régimen de estimulación en donantes

La hiperestimulación ovárica fue llevada a cabo bajo régimen de aGnRH, acetato de leuprolide en ciclo anterior por dosis única de 3,75 mg o en dosis diaria de 0.5 mg/día. Una donante por receptora fue la condición habitual a fin de disminuir los riesgos de síndrome de hiperestimulación ovárica. Constatado el bloqueo por determinación de E2 < 35 pg/ml y ausencia de folículos > 10 mm se inició la estimulación con FSHr (Gonal F, Lab Serono Argentina) de acuerdo a nomograma en dosis habituales de 150 UI/día por vía SC (22).

Una descarga de hCG fue administrada cuando al menos 2 folículos alcanzaron 18 mm con recuperación ovocitaria a las 35 hs. En caso de niveles de E2 ≥ 3000 pg/ml y/o número alto de folículos secundarios que nos oriente sobre riesgo de síndrome de hiperestimulación se continuó con 500 μ gr de leuprolide.

de por un lapso no menor de siete días, con controles seriados ecográficos y hormonales. Desde el año 2005, en presencia de riesgo, preferimos el uso antagonistas GnRH (Cetrotide, Lab Serono, Argentina) en dosis diaria de 0.25 mg/cada dos días por un período de 10 días post captación.

Receptoras

En caso de persistencia de actividad folicular fue aplicado un esquema largo de aGnRH. En lo posible, el reemplazo hormonal se inicia 3-4 días previos al inicio de la estimulación de la donante tanto por vía oral como transdérmica. Para la primera, utilizamos 17 β Estradiol (Ronfase, Lab Pfizer, Argentina) o Valerianato de estradiol (Progynova, Lab Schering, Argentina) en dosis progresivas alcanzando un máximo de 8 mg/día, para la segunda, parches de estradiol hasta una dosis de 300 a 400 μ g/día (Trial Sat, Lab Beta) de acuerdo al grosor endometrial (un mínimo de 8 mm) y el aspecto trilaminar (23, 24). En día 15 se asocia a progesterona natural por vía IM 50 mg/día la que en el momento de la transferencia es aumentada a 100 mg/día, ambos, estrógenos y progesterona son mantenidos hasta el día 12-14 postransferencia. En presencia de embarazo, el esquema es mantenido hasta el día 100 de embarazo; pudiéndose optar por en el reemplazo progestacional de 600 mg/día de progesterona micronizada (Utrogestan 200, Lab Pfizer, Argentina), (Laboratorios Seid, España) y a partir del día 15 por 4 días se indica tetraciclina 250 mg/día y 4 mg de metilprednisolona.

Inseminación, cultivo embrionario y transferencia embrionaria

A cada receptora se asignó una sola donante. En todos los casos fueron utilizados medios secuenciales (VitroLife, Suecia y MediCult, Dinamarca). El semen fue evaluado de acuerdo a los criterios de la OMS (1983). Los casos que lo requirieron fueron sujetos a ICSI. La calidad embrionaria frecuentemente cambia, y por lo tanto el análisis estático no es predictivo, lo que hace necesario el uso de scores múltiples (25). La morfología embrionaria en días 3 a la transferencia fue evaluada considerando: a) clivaje (definido por el número de blastómeros), sincronía y simetría; b) multinucleación (porcentaje de blastómeros multinucleados por embrión) y c) la presencia de fragmentos cuantificados por la proporción en relación al volumen embrionario. (26). Los embriones con \geq 6 células en día 3, con mitosis uniformes en el tiempo (sincrónicas), blastómeros de igual tamaño (simétricos)

cas) y ausencia de fragmentación y multinucleación resultaron con un score óptimo de 15. En días 5-6 con un diseño propio basado en estudios previos, se evaluó a) grado de expansión del blastocele; b) trofoectodermo de acuerdo a la celularidad y cohesión y c) por estructura, apariencia, celularidad del macizo celular interno. Asignando el máximo score a aquellos con expansión completa, aumento manifiesto de volumen y zona adelgazada, con trofoectodermo en apariencia de mosaico y un embrioplasto bien diferenciado, con buena celularidad y de forma levemente ovoide (27, 28). Se considera de excelente calidad un SEM de 15 y óptimo 13-14. Los embriones excedentes fueron llevados a criopreservación tanto en 4 a 6 células (Freeze-Kit, Vitrolife, Suecia) como en blastocisto (G-Freezekiy Blast, Vitrolife, Suecia). La transferencia fue realizada con catéter blando (Frydman Ultrasoft, CCD Francia y Wallace, Smiths Medical, UK) bajo control ecográfico, en número no mayor de tres en D3 y habitualmente dos en D5/6 excepto en fallos repetidos donde el número aumenta a tres. En todos los casos de transferencia en blastocisto, por lo menos un embrión presentaba expansión completa. A los doce días postransferencia se realiza β HCG cuantitativa, la que fue considerada positiva ante un aumento >20 mUI a las 48 hs de la primera determinación. Embarazo clínico fue definido como la presencia de saco y embrión con actividad embriocárdica y embarazo evolutivo el que supera las 12-14 semanas con viabilidad embrionaria.

Análisis estadístico

Las comparaciones fueron analizadas usando un software estadístico (InfoStat, versión 2004, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina). En ambos grupos de transferencia D3 y D5/6 todos los datos posibles fueron presentados con la media (X) y su Desviación Estándar (\pm DS). En el caso de distribución de variables continuas fueron evaluadas por el test de Kolmogorov-Smirnov y t test para muestras independientes. En el caso de distribución anormal fueron analizadas con el test de Mann-Whitney, las proporciones y su significancia fueron calculadas por Chi², y evaluados con una confianza del 95% ($p < 0.05$). La frecuencia acumulada de embarazo clínico se presenta en relación a número de ciclos.

RESULTADOS

El perfil y características de las pacientes con transferencia en D3 y D5/6 muestran diferencias en

relación al grupo de edad < 39 años y de 40-44 años (63 vs 37%, $p > 0.01$ y 65 vs 35% $p < 0.04$) respectivamente. En edad > 45 años ambos grupos no presentan diferencias con $p=0.75$. En ambos el índice de masa corporal (IMC), tiempo de esterilidad, FSH Basal (FSH_b), miomatosis uterina, grosor endometrial, reemplazo hormonal por vía oral o por vía transdérmica no muestran diferencias ($p=0.18, 0.59, 0.25, 0.28, 0.48, 0.65$ y 0.50 respectivamente) (Tabla 1).

vs D5 (13.58 ± 1.30 vs 13.96 ± 1.13 y 12.93 ± 1.08 vs 13.40 ± 1.24 con $p=0.16$ y 0.06 respectivamente) (Tabla 3). Las tasas de implantación, de embarazo clínico y de embarazo evolutivo en D3 vs D5/6 resultan significativamente mayores en el segundo grupo (14 vs 39% $p < 0,001$; 29 vs. 54 $p < 0.02$; 19 vs. 51 $p < 0,002$). La tasas de nacido vivo y de nacimiento para D3 vs D5/6 fue de 9/46 (19%) vs. 13/24 (54%) $p=0,005$ y 11/111 (10%) vs 18/53 (34%) $p < 0.001$. La

Tabla 1
Perfil, características de las pacientes y forma de reemplazo hormonal

VARIABLES	DÍA 3 (52)	DÍA 5 (33)	P	
		38,98±6,22 (26-50)	39,93±5,84 (25-51)	0,48
<39 años		27/43 (639)	16/43 (37)	0,01
40-44 años		15/23 (65)	8/23 (35)	0,04
> 45 años		10/19 (53)	9/19 (47)	0,75
Índice masa corporal		24(19,6-37,29)	23,18 (19,56-32)	0,18
Tiempo de esterilidad		8,84±3,58 (3-18)	8,42±3,52 (3-18)	0,59
FSH basal (mUI/ml)		42,85±18 (18,74-95)	47,68±19,57 (18,74-86)	0,25
Patología uterina previa (miomatosis)		23/41 (56)	18/41 (44)	0,28
Grosor endometrial día HCG		9,21±1,49 (7-13)	9,42±1,14 (8-13)	0,48
Terapia hormonal de reemplazo oral		27/52 (52)	20/33 (61)	0,50
Terapia hormonal de reemplazo transdérmico		25/52 (48)	13/33 (39)	0,50

Con respecto a indicación de ovodonación en D3 vs D5/6 tanto para fallo ovárico primario como secundario y en presencia de ovarios funcionantes no se observan diferencias significativas en ambos grupos (Tabla 2).

La embriología y datos de transferencia muestran diferencias significativas en D3 vs D5 en relación a ICSI (73 vs. 27% $p < 0.0002$) y número de embriones transferidos (2.46 ± 0.60 vs. 2.18 ± 0.72 $p=0.05$). No se observan diferencias en los SEM máximo de embriones transferidos y en los SEM promedio en D3

tasa de embarazo múltiple en dobles en días 3 vs 5/6 resultó 7 vs. 22% $p=0,34$ y en trípletos de 7 vs. 11 % $p=1$ (Tabla 4). Los resultados en relación a edad <43 años y >44 años evaluados por tasa de implantación, tasa embarazo bioquímico, tasa de embarazo clínico, tasa embarazo evolutivo, tasa de nacido vivo y tasa de embarazo/parto múltiple no revela diferencias significativas (Tabla 5). Cuando se analiza en términos de frecuencia acumulada por ciclo / paciente en relación a embarazo clínico se observan valores de

Tabla 2
Indicación de donación ovocitaria

	DÍA 3 (52)	DÍA 5 (33)	p
Fallo ovárico	34/52 (65) ^a	24/33 (73) ^c	0,63
Primario	4/34 (12) ^e	1/24 (4) ^g	0,39
Cariotipo normal	1 / 2 (50)	1 / 2 (50)	1
Cariotipo anormal	3/3 (100)		
Secundario	30/34 (88) ^f	23/24 (96) ^h	0,39
Posquirúrgica	6/6 (100)		
Menopausia prematura	15/28 (53)	13/28 (46)	0,60
Menopausia	9/19 (47)	10/19 (53)	0,75
Ovarios funcionantes	18/52 (35) ^b	9/33 (27) ^d	0,60
Baja respondedora	6/10 (60)	4/10 (40)	0,41
Falla previa IVF	6/11 (54)	5/11 (45)	0,69
≥ 44 años	6/6 (100)		

Tabla 3
Embriología y datos de transferencia

VARIABLES	DÍA 3 (52)	DÍA 5 (33)	p
Ovocitos en M2	4,25±2,5(1-12)	4,51±2,06(2-10)	0,61
FIV	28/52(54)	24/52(46)	0,44
ICSI	24/33(73)	9/33(27)	0,0002
2 PN	4,03±2,35(1-12)	4,30±1,82(1-9)	0,58
Tasa de fertilización (%)	210/221(95)	138/153(90)	0,09
Tasa de blastulación (%)		72/138(52)	
Nº total de embriones transferidos	(130)2,46±0,60(1-3)	(72)2,18±0,72(1-3)	0,05
SEM máximo de embriones transferidos	13,58±1,30(11-15)	13,96±1,13(11-15)	0,16
SEM promedio de embriones transferidos	12,93±1,08(11-15)	13,40±1,24(11-15)	0,06

Tabla 4
Resultados según día de transferencia

	DÍA 3 (52)	DÍA 5 (33)	p
Tasa de implantación (%)	18/130 (14)	28/72 (39)	<0,001
Tasa de embarazo bioquímico (%)	21/52 (29)	20/33 (61)	0,07
Tasa de embarazo clínico (%)	15/52 (29)	18/33 (54)	0,02
Tasa de aborto clínico (%)	5/15 (33)	1/18 (5)	0,07
Tasa de embarazo evolutivo (%)	10/52 (19)	17/33 (51)	0,002
Tasa de nacido vivo (%)	9/46 (19)	13/24 (54)	0,005
Tasa de nacimiento	11/111 (10)	18/53 (34)	<0,001
Embarazos en evolución	1	4	
Tasa embarazo/parto múltiple (%)	2/15 (13)1	6/18 (33)	0,24
Doble	1/15 (7)	4/18 (22)	0,34
Triple	1/15 (7)	2/18 (11)	1

Tabla 5
Resultados según edad

	≤ 43 años (58)	≥44 años (27)	p
Tasa de implantación (%)	28/133 (21)	18/69 (26)	0,47
Tasa de embarazo bioquímico (%)	28/58 (48)	13/27 (48)	1
Tasa de embarazo clínico (%)	21/58 (36)	12/27 (44)	0,48
Tasa de aborto clínico (%)	4/21 (19)	2/12 (17)	1
Tasa de embarazo evolutivo (%)	17/58 (29)	10/27 (37)	0,61
Tasa de nacido vivo (%)	13/45 (29)	9/22 (41)	0,40
Tasa de nacimiento	16/102 (16)	12/55 (22)	0,38
Embarazos en evolución	4	1	
Tasa embarazo/parto múltiple (%)			
Doble	4/21 (19)	2/12 (17)	1
Triple	1/21 (5)	1/12 (8)	1

52, 62 y 64% en relación a ciclos repetidos por 2, 3 y 4 veces respectivamente (Fig. 2).

Los resultados perinatales son presentado en relación a D3 y D5/6 en términos de proporciones: parto pretérmino en D3 vs D/5-6 [2/9 (22%) y 5/13 (38%), p=0,65]; hipertensión inducida por el embarazo [5/9 (55%) vs. 11/13 (85%) p=0,17]; Retardo de crecimiento intrauterino [2/9 (32%) vs. 2/13 (18%), p=1]; sangrado primer trimestre (1/13 en D5/6) y presencia de Síndrome Antifosfolípídico [1/9 (13%) vs. 2/9 (16%), p=1] (Tabla 6).

DISCUSIÓN

Múltiples factores se han descrito asociados a los resultados en ovodonación, una edad mayor de 45 años en los recipientes se relaciona con una disminución de la tasa de implantación y embarazo clínico generalmente asociado con leiomioma y sinequias (30). Por otro lado en un estudio sobre 899 ciclos en ovodonación en fresco no se encontraron diferencias entre los recipientes menores de 39 años y los mayo-

res de 40 años. En nuestra población se observa una incidencia significativamente mayor de pacientes < 39 años en relación con las de 40 a 44 años, siendo la distribución en las > 45 años similares en ambos grupos. El sobrepeso y la obesidad ha sido ampliamente señalados como factores negativos, en nuestra población un especial énfasis se ha dado al tratamiento previo del mismo modificando condiciones de vida, actividad física y tratamiento en caso de necesidad; ello explica una aceptable homogeneidad en el IMC. Un aspecto de interés es el reemplazo hormonal, las ventajas de la administración transdermal tanto en mantener niveles estrogénicos constantes como la de mantener una relación estradiol/estróna similar a la del ciclo natural la ha convertido en nuestra opción primaria (31). Las variables en relación a las características de las pacientes y reemplazo muestran una distribución homogénea en ambos. Con respecto a indicaciones, ambos grupos no presentan diferencias entre ellos, es de resaltar un aumento significativo del número de casos de falla ovárica en relación a ovarios funcionantes y de la secundaria sobre la primaria. Una mayor y significativa incidencia en día 3 de ICSI

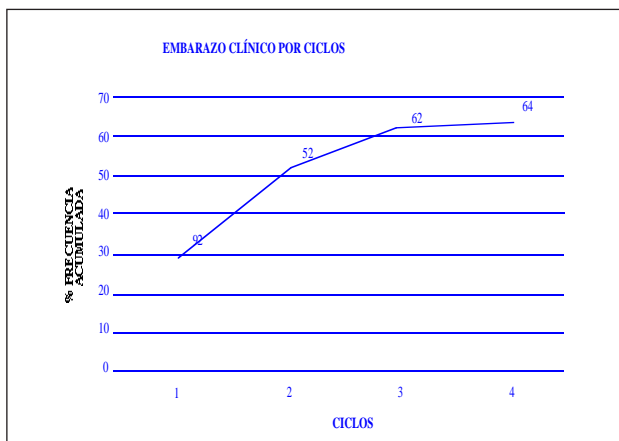


Figura 2

Frecuencia acumulada de embarazo clínico por ciclo de repetición

es observado, probablemente por presentar este grupo una mayor frecuencia de factor masculino asociado. Un número significativamente menor de embriones es transferido en D5/6 de acuerdo a protocolo.

La transferencia en blastocisto resulta significativamente mayor en relación a día 3 en cuanto a tasa de implantación, embarazo clínico, evolutivo, tasa de nacido vivo y de nacimiento, conclusión concordante con numerosos trabajos que avalan la superioridad de la transferencia en blastocisto en ovodonación (19, 32, 33). Ambos grupos no presentan diferencias en relación a embarazos múltiples, a pesar de esperar una disminución en D5/6 dada la condición de restricción en el número de embriones transferidos. Una disminución evidente de la tasa de aborto clínico es observada en día 5/6 (5%), en relación a día 3 (33%). Un posterior análisis en relación a edades <43 años vs >44 años y resultados no muestran diferencias entre ambos grupos.

En el curso del año 2006 se inició un programa de transferencia en blastocisto en estadio de hatching y hatched, con un notable incremento en la tasa de embarazo clínico, cuando por lo menos un embrión fue transferido en este estadio [6/8 (75%)]. En los blastocistos una mayor velocidad de expansión y de denudación ha sido demostrado que se asocia a una alta capacidad implantatoria y diferencia a los blastocistos que logran embarazo de los que no lo logran (34, 35). Un aspecto interesante del hatched es la adquisición de motilidad por el trofooctodermo que resulta de la formación de proyecciones móviles que expresan actividad fagocítica, proceso que se registra alrededor de las 140 hs y es dependiente de un activo transporte de aminoácidos, considerándose la transferencia activa de aminoácido como etapa clave (36, 37).

En cuanto a los resultados perinatales, la tasa de prematuridad tanto en D3 como en D5 no muestran diferencias significativas (22 y 38% respectivamente), con una ausencia de mortinatos y con un sola muerte neonatal a los 10 días por prematuridad. Hipertensión asociada a embarazo se presentó en un 75%, con una incidencia mayor en D5/6 vs. D3 [11/13 (85%) vs. 5/9 (55%) p=0,17]; duplicándose la frecuencia en las > 45 años. Retardo de crecimiento intrauterino se presentó con una frecuencia del 32% en D3 y del 18% en D5/6, no observándose un aumento en las > 45 años. SAF se asoció tanto en D3 y D5/6 en un 11 y 16 % respectivamente con una mayor frecuencia en pacientes < 39 años. Numerosas comunicaciones avalan la alta incidencia de hipertensión materna y sus complicaciones en ovodonación, señalándose una alterada inmunoprotección a nivel de la unidad fetoplacentaria debido a la brevedad de la exposición de antígenos no maternos asociado a una disminución del PP14 (6, 7, 9, 11, 38).

Tabla 6
Resultados perinatales

	Resultados de acuerdo a día de transferencia		Resultados de acuerdo a edad del recipiente		
	DÍA 3	DÍA 5	<39 años	40-44 años	>45 años
Parto pretérmino	2/9 (22)	5/13 (38)	3/7 (43)	1/7 (14)	3/7 (43)
Parto de término	7/9 (78)	8/13 (62)	6/15 (40)	3/15 (20)	6/15 (40)
Muerte fetal intrauterina					
Muerte neonatal		1/13 (8)			
Hipertensión inducida del embarazo	5/9 (55)	11/13 (85)	4/22 (18)	4/22 (18)	8/22 (36)
Diabetes Mellitus Gestacional		1/13 (8)			1/22 (4)
Retardo de crecimiento intrauterino	2/9 (32)	2/13 (18)	2/22 (9)		2/22 (9)
Sangrado		1/13 (8)			1/22 (4)
Síndrome antifosfolipidico	1/9 (11)	2/13 (16)	2/22 (9)		1/22 (4)

Como conclusión, el presente trabajo señala un significativo aumento de los resultados con transferencia en blastocisto asociado a una menor tasa de abortos y una alta tasa de hipertensión inducida en el embarazo, esta última en íntima relación con la edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Lutjen P, Trounson A, Lenton J.:** The establishment and maintenance of pregnancies using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984; 307:174-5.
- Trounson A, Lenton J, Besanko M.:** Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *Br Med J* 1983; 286: 835-9.
- Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA.:** Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990; 53:870-4.
- Antinori S, Versaci C, Gholami GH, Panci C, Caffa B.:** Pregnancy: Oocyte donation in menopausal women. *Hum Reprod* 1993; 8:1487-90.
- Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Kogosowski A, Yovel I, Lessing J.:** Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod* 1998;13, 1819-24.
- Marcus SF, Brinsden P.:** In vitro fertilization and embryo transfer in women aged 40 years and over. *Hum Reprod Update* 1996; 2:459-68.
- Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford A, Tomlinson A, Philips S, Allgar V, Walter J.:** The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 199; 14, 2268-73.
- Söderström-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O.:** Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in vitro fertilization pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13, 483-90.
- Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillén JJ, Coll O.:** Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 2006; 21: 829-32.
- Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH.:** Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003; 80:498-501.
- Cornet D, Alvarez S, Antoine JM, Tibi CH, Mandelbaum J, Plachot M, Salat-Baroux J.:** Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod* 1999; 5:291-3.
- Goswami D, Conway GS.:** Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005; 11:391-410.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1999.**
- Wattakumtornkul S, Damarico MA, Hall SAS, Thornhill AR, Tummon IS.:** Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril* 2003; 80:336-40.
- Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT.:** Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. 2005; 83:1629-34.
- Zenke V, Chetkowski RJ.:** Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril* 2004; 82:850-6.
- Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L.:** Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril* 2001; 76:92-7.
- Licciardi F, Berkeley AS, Krey L, Grifo J, Noyes N.:** A two-versus-three-embryo transfer: the oocyte donation model. *Fertil Steril* 2001; 75:510-13.
- Schoolcraft WB, Gardner D, Phil D.:** Blastocyst culture and transfer increases the efficiency of oocyte donation 2000; 74:482-6.
- García-Velasco JA, Isaza V, Caligara C, Pellicer A, Remohí J, Simón C.:** Factors that determine discordant outcome from shared oocytes. *Fertil Steril* 2003; 80:54-60.
- Guidelines for oocyte donation.:** The American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2004; 82S1, 513-5.
- Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Andersen AN.:** A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod* 2003; 18:781-7.
- García-Velasco J, Isaza V, Caligara C, Pellicer A, Remohí J, Simón C.:** Factors that determine discordant outcome from shared oocytes. *Fertil Steril* 2003; 80:54-60.
- Damarico MA, Hammitt DG, Galanits TM, Session DR, Dumesic DA.:** Pronuclear stage cryopreservation after intracytoplasmic sperm injection and conventional IVF: implications for timing of the freeze. *Fertil Steril* 1999; 72:1049-54.
- De Placido G, Wilding M, Strina I, Alviggi E, Alviggi C, Mollo A, Varicchio MT, Tolino A, Schiattarella C, Dale B.:** High outcome predictability after IVF using a combined score for zygote and embryo morphology and growth rate. *Human Reproduction* 2002; 17:2402-09.
- Ludwig M, Schöpfer B, Hasani SA, Diedrich K.:**

Clinical use of a pronuclear stage score following intracytoplasmic sperm injection: impact on pregnancy rates under the conditions of the German embryo protection law. *Hum Reprod* 2000; 15: 325-329.

27. **Gardner DK, Phil D, Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, Schoolcraft W.:** Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertility and Sterility* 1998; 69:84-88.
28. **Richter K, Harris D, Daneshmand S, Shapiro B.:** Quantitative grading of a human blastocyst: optimal inner cell mass size and shape. *Fertility and Sterility* 2001; 76:1157-67.
29. **Tersoglio AE, Sibuet ME, Tersoglio S.:** Evaluación de la eficacia del score embrionario múltiple en relación a resultados expresados en parto con nacido vivo. *Revista Ibero Americana de Fertilidad* 2005; 22:273-83.
30. **Torner JP, Grainger DA, Frazier LM.:** Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an análisis of the US nacional experience 1996-1998. *Fertil Steril* 2002;78:1038-45
31. **Devroey P, Pados G.:** Preparation of endometrium for egg donation. *Hum Reprod Update* 1998; 4:856-61.
32. **Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT.:** Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcomes in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005; 83:1629-34.
33. **Aizpurua J, Zulategui J, Bellver J, Bosch E, De Los Santos M, Pellicer A.:** Single blastocyst: A reasonable option in oocyte donation. *Fertil Steril* 2001; 75:510-13.
34. **Yoon HG, Yoon SH, Son WY, Im kS, Lim JH.:** High implantation and pregnancy rates with transfer of human hatching day 6 blastocysts. *Fertil Steril* 2001; 75:832-33.
35. **Shapiro BS, Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST.:** A comparison of day 5 and day 6 blastocyst transfers. *Fertil Steril* 2001; 75:1126-30.
36. **VanWinkle LJ, Tesh JK, Shah A, Campione AL.:** System Bo,+aminoacid transport regulates the penetration stage of blastocyst implantation with possible long-term developmental consequences through adulthood. *Hum Reprod Update* 2006; 12:145-57.
37. **Martin PM, Sutherland AE, Van Winkle LJ.:** Amino Acid Transpor Regulates Blastocyst Implantation. *Biol of Reprod* 2003; 69 (4):1101.15.
38. **Johnson MR, Brooks A, Norman-Taylor JQ, Grudzinkas JG, Wren ME, Murugni P, Chard T, Abdalla H.:** Serum placental protein 14 concentrations in the first trimester of ovum donation pregnancies. *Hum Reprod* 1993; 8:485-7.