

Ovodonación: situación actual en la medicina pública

Oocyte donation: current situation in public medicine

Lima-Couy I*, Caballero O, Moreno X, Casañ E, Moreno L, Ferrer E, Raga F, Dolz M, Bonilla-Musoles F

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario, Facultad de Medicina. Valencia. España

* Con una beca CAPES de doctorado del Gobierno del Brasil. Facultad de Medicina de Ribeirao Preto (SP), Brasil.

Resumen

En base a los resultados obtenidos en 61 receptoras y en 127 ciclos de transferencia de ovodonación - estudiadas de acuerdo a etiología, edad, número de embriones transferidos e intentos realizados, se discute la situación actual del problema en sus vertientes médicas, éticas y en la sanidad pública española.

En el periodo de enero de 1998 a febrero de 2002, en el Centro de Reproducción Asistida del Hospital Clínico de Valencia, obtuvimos una tasa de embarazo clínico del 33,9% (43/127) y de implantación del 20% (71/355), en los ciclos de ovodonación. La media de edad de las receptoras fue de $36,7 \pm 6,15$ años con una media de embriones transferidos por paciente de $2,8 \pm 0,98$. Las tasas de aborto, de gestación evolutiva y de parto fueron del 14%, 86% y 65,1%, respectivamente. La tasa acumulativa de embarazo clínico después de un máximo de 5 tentativas fue de 70,5%. Hubo 28 partos y 9 gestaciones siguen en curso. Fueran 16 partos simples y 12 gemelares, obteniéndose 40 nacidos vivos, de los cuales 23 son varones y 17 mujeres.

Palabras claves: Ovodonación. Gestación. FIV. Receptora

Summary

Based on the results obtained in 61 receptors, in 127 transfer cycles of oocyte donation - studied according to etiology, age, number of embryos transferred and attempts - the current situation of this technology, with special mention to the medical, ethical and in public health centers problems are discussed.

Correspondencia: Prof. F. Bonilla-Musoles.
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico Universitario, Facultad de Medicina
Valencia. España
Bonilla_fer@gva.es

In the period of January of 1998 to February of 2002, in the Assisted Reproduction Center of the Clinical Hospital of Valencia, we obtained a clinical pregnancy rate of 33.9% (43/127) and a implantation rate of 20% (71/355), in the cycles of oocyte donation. The average of age of the recipients was 36.7 ± 6.15 years with an average of embryos transferred by patient of 2,8. ± 0,98. The abortion, evolutionary gestation and delivery rates were 14%, 86% and 65.1%, respectively. Accumulated clinical pregnancy rate after a maximum of 5 attempts was 70,5%. There were 28 deliveries and 9 gestations are in course. They were 16 simpletons and 12 twins deliveries, achieving 40 live births, of which 23 are men and 17 women.

Key words: Oocyte donation. VF. Pregnancy. Recipient

INTRODUCCIÓN

La donación ovocitaria es una variante de la técnica de fertilización in vitro (FIV) en que el gameto femenino procede de una donación. La primera gestación obtenida por esta técnica finalizó en aborto y data de 1983 (1), siendo la primera en llegar a término al año siguiente por el mismo grupo de investigación (2).

Tras establecerse protocolos adecuados de preparación endometrial, esta técnica se ha mostrado enormemente eficaz en series con más de 500 casos, con índices de gestación que alcanzan del 29,3 al 86,1% (3-8). El hecho de lograrse estos índices en mujeres menopáusicas disparó la técnica hasta límites insospechados, y se llegó a la idea de que la edad reproductiva de la mujer sólo dependería del declive de la calidad ovocitaria independiente de la edad del útero (9), si bien hoy conocemos que tanto útero como oocitos son importantes.

Uno de los hallazgos más interesantes fue constatar que mujeres con 45 años o más eran capaces de concebir y que el útero en menopausia respondía a la terapia hormonal sustitutiva e implantaba y desarrollaba gestaciones a término igual que lo hace el de la mujer joven (10-11).

Las mujeres con fallo ovárico precoz fueron las primeras beneficiadas, ampliándose posteriormente las indicaciones (bajas respondedoras, abortadoras de repetición, etc.). La situación se ha complicado en los últimos años ya que ha aparecido la nueva avalancha de pacientes que tras someterse a ciclos de FIV y fracasar varios ciclos, optan por ella al conocer que un 40% jamás concebirán (12).

El mayor problema con el que se tropieza en instituciones públicas españolas son las donaciones que, por ley, deben ser altruistas al estar prohibida cualquier transacción económica con fluidos orgánicos. Así pues, es comprensible porqué se ha prodigado tan poco en la sanidad pública española.

INDICACIONES PARA LA RECEPCIÓN DE OOCITOS

Mujeres sin función ovárica:

A) Menopausia: forman hoy uno de los grupos más amplios de receptoras. Diversas condiciones sociales - tales como la incorporación de la mujer al campo laboral, retraso de la edad al matrimonio, descendencia programada muy tardía, mejores condiciones de vida y más larga expectativa de vida - han motivado que sean muchas las mujeres que lo soliciten.

B) Fallo ovárico primario: integran este grupo fundamentalmente mujeres con disgenesias gonadales por una alteración numérica o estructural de los cromosomas (13). Son susceptibles de beneficiarse aquellas con fenotipo femenino y desarrollo interno de órganos sexuales femeninos, sobre todo con útero conservado o hipoplásico, tales como los síndromes de Turner y el de Swyer o disgenesia gonadal pura.

C) Fallo ovárico precoz o prematuro: debe aceptarse como tal cuando éste acontece antes de los 40 años (aunque desde un punto de vista estricto se considera cuando la menopausia se presente dos desviaciones por bajo de la media de la población), siendo que casi el 50% hoy de las receptoras sufren este cuadro.

Se sabe que del 1 al 3% de la población femenina experimentará una menopausia precoz. Son mujeres con baches amenorreicos variables, o que entran en amenorrea, con cifras altas de gonadotropinas (FSH y LH > 20 mUI/ml) (6).

Las principales causas del fallo ovárico precoz son:

- 1- Idiopática: en la mayoría de casos no llega a establecerse una etiología
- 2- Genética: cromosomas en anillo, etc.
- 3- Transtornos inmunológicos: Síndrome de Di George, etc
- 4- Síndromes autoinmunes

- 5- Trastornos enzimáticos: galactosemia, déficit de 17 (-hidroxilasa y defecto en la secreción de gonadotropinas.
- 6- Factores infecciosos: parotiditis, rubeola, etc
- 7- Factores ambientales: tabaquismo, exceso de ejercicio
- 8- Factores iatrogénicos: cirugía ovárica, quimio y la radioterapia.

Mujeres con función ovárica

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

Este grupo se beneficia con las nuevas técnicas de diagnóstico preimplantatorio, con transferencia sólo de aquellos preembriones que muestran cariotipo normal. Sin embargo, la escasa disponibilidad de laboratorios dotados de la técnica, su complejidad y su costo, hacen que se recurra a ovodonación en nuestro país, ya que la Sanidad pública española no dispone de centros al respecto.

B) Fallos repetidos de FIV:

- baja o nula respuesta a la estimulación ovárica:

Son muchas las mujeres a las que se les cancela el ciclo de inducción FIV repetidamente por baja respuesta (las llamadas "low responder"), y que transferidas a programas de inseminación ante esta respuesta resultan en permanentes fracasos. Se las define cuando la respuesta ovárica no supera los 3 o 4 folículos y los niveles de estradiol séricos no superan los 400-600 pg/ml. No responden ni ante diversos regímenes de estimulación. En general, son pacientes con cifras en el límite superior de normalidad de gonadotropinas y que con ecografía vaginal tridimensional muestran escasa reserva folicular con folículos primarios ligeramente más grandes de lo normal, muestra de la sobrecarga persistente de FSH que reciben.

- fallo repetido en la captación de oocitos:

Es una eventualidad muy poco frecuente, pues sólo puede ser debida a una mala técnica en la captación ecográfica o por la falta de administración de la HCG o la LH recombinante. En esta última eventualidad los cumulus oophorus no se despegan del resto de la granulosa. Otra posibilidad es que los ovarios

sean inaccesibles a la punción ecográfica o la laparoscópica (pacientes con cirugías por cáncer o por infecciones, pelvis congeladas, ovarios transplantados, etc).

- fallos repetidos de fecundación:

Incluso tras ICSI, muestran con evidencia la mala calidad ovocitaria, que muchas veces apreciamos al observarlos al microscopio.

- fallos repetidos en la implantación:

Cuando ocurre con embriones de muy buena calidad debe hacer pensar en un defecto endometrial.

C) *Abortos de repetición*: recientemente (9) han aparecido series de ovodonación con buenos resultados (75% de gestaciones y 85% de embarazos a término) en mujeres con tres o más abortos tras FIV. Estos casos han querido ser justificados basados en: la mala calidad de los oocitos, debido a alteraciones cromosómicas y que éstas serían más frecuentes, como ya ha sido demostrado, en procedentes de mujeres de edad más avanzada (se evitaría así el factor oocitario); al posible defecto del déficit de progesterona (insuficiencia de cuerpo lúteo) por el soporte de esta hormona que recibe la receptora.

D) *Edad*: las posibilidades de éxito de todas las técnicas de reproducción asistida (RA) son inversamente proporcionales a la edad de la mujer, disminuyendo su calidad ovocitaria y aumentando las alteraciones cromosómicas y número de abortos. En algunas grandes estadísticas, jamás hubo una gestación procedente de FIV por encima de los 45 años con oocitos propios (14). A estas pacientes debería informárseles sobre la posibilidad de la ovodonación directa o de recurrir a ella tras el fracaso de FIV.

SELECCIÓN DE DONANTES Y RECEPTORAS

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

Tanto por la menor dotación ovocitaria a estas edades como por el mayor riesgo cromosómico, está internacionalmente aceptado que las donantes deben ser mujeres sanas, tener menos de 35 años y ser mayores de 18 años. La discusión sobre una posible disminución de la reserva folicular en mujeres jóvenes donantes está hoy superada, ya que de forma fisiológica a lo largo de la vida no tendrán más allá de 400 a 440 ovulaciones y en cada ciclo de foliculogénesis se instaura el crecimiento de unos 400 a 500 folículos

primordiales y primarios. Las pautas de hiperestimulación no han mostrado disminuir esta reserva (15).

No existe límite legal de edad establecido para las receptoras, si bien se recomienda, a partir de los 40 años, individualizar cada caso en función de la experiencia previa y del pronóstico (16). Así pues, tanto donante cuanto receptora deben ser seleccionadas cuidadosamente, informadas y exploradas meticulosamente antes de entrar en el programa, siendo primordial:

- Garantizar una información completa de forma que la decisión de donación altruista esté basada en un conocimiento exacto de todo el proceso, incluyendo las implicaciones morales, éticas y legales que ello conlleva. Así, deberán conocer que no tendrán derecho legal alguno, en un futuro, sobre el nuevo ser y firmarán un consentimiento informado del proceso.

- Detallada historia familiar y personal de enfermedades consuntivas y defectos genéticos

- Examen físico general

- Examen ginecológico, incluyendo ecografía, que muestre tamaño uterino y endometrial y elimine quistes ováricos en la receptora.

- Debe estudiarse en las donantes HIV I y II, HBsAg, Hepatitis C, cariotipo, fibrosis cística, RPR, gonococcia, citomegalovirus, anemia de células falciformes y talasemia.

- A las receptoras debe practicarse una citología, grupo y Rh, Hb, HIV I y II, HBsAg, Hepatitis C, RPR, inmunidad a la rubéola y en las mayores de 40 años glucemia.

VÍAS DE DONACIÓN

Voluntarias: Son pacientes sanas, sin infertilidad que - a través de medios de comunicación, sociedades u otras pacientes sometidas a FIV llegan a conocer estos programas y donan oocitos de forma altruista y anónima. Su deseo es ayudar a parejas estériles que de otro modo no podrían concebir. En nuestro país son la excepción no así en otros países como en Inglaterra donde son la base de estos programas (10).

Donación cruzada: Una receptora lleva a un familiar o conocido para donar oocitos a otra receptora, manteniéndose así el anonimato por ambas partes. En nuestro centro hubo un caso perteneciente a este grupo que aportó una familiar como donante.

Donantes procedentes de programas de RA: Forma el grupo mayoritario del que nos surtimos en nuestro Hospital Clínico en Valencia. Son pacientes altamente respondedoras del grupo de FIV-ICSI que

obtuvieron en la aspiración folicular más de 15 oocitos de buena calidad y quieren donar - de forma voluntaria, anónima y altruista - parte de los oocitos captados. De acceder, forman un grupo ideal pues ya están o van a ser sometidas a medicación inductora y aspiración folicular y en general, muestran una gran comprensión y solidaridad hacia el grupo de pacientes de ovodon, por tratarse también de mujeres estériles.

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

Donantes conocidas: generalmente familiares muy próximos o amigas de la receptora que se prestan generosamente a la ovodonación selectiva. Aunque no es infrecuente la situación, en nuestro país no es posible llevarse a cabo, pues el anonimato es obligatorio. Puede crear, igualmente, graves problemas éticos y quizás legales al conocerse donante y receptora y la procedencia genética del recién nacido.

La ovodonación retribuida: (legal, por ejemplo en USA, justificada por el derecho a compensar el tiempo, esfuerzo y riesgos a los que se someten) (17), donde la donante recibe medicación gratuita y una retribución entre 1000 y 2000 US dólares a cambio de donar todos los oocitos que puedan ser extraídos. Plantea serios problemas éticos y médicos pues se tiende siempre a la gran hiperestimulación que permita la obtención de un elevado número de oocitos donables para varias receptoras.

La ovodonación compartida: mediante la realización de FIV a pacientes que no disponen de medios económicos, que donarán parte de los oocitos obtenidos y en los que la receptora asume todo o parte del gasto del proceso.

La donación por pacientes sometidas a otros tipos de cirugía (histerectomías, etc. , aunque mayormente son ligaduras tubáricas). Esta donación ofrece la ventaja de proceder de mujeres que han mostrado su fertilidad, pero se someten a inducción de la ovulación y captación folicular a cambio de no abonar la cirugía a la que se someten o bien no respetar las listas de espera en grandes hospitales. Esta práctica está prohibida por ir contra la donación altruista y estar inducida por las ventajas que recibirá económicas o asistenciales.

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

PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO

Pauta en la donante:

Inducción de la ovulación utilizando el protocolo largo, independientemente del tipo de paciente que se trate, iniciando el día 21 de la fase lútea del ciclo previo con agonista de la GnRH subcutáneo (leuprolide 1mg/día, Procrin; Abbott SA. Madrid) o más comúnmente con el nasal (buserelina 300 a 600 µgr/día, Suprefact o nafarelina 400 a 800 µgr/día, Synarel) que se reducen a la mitad una vez iniciado el despeno menstrual. Se continua con el agonista (que no será retirado hasta el día de la prueba de embarazo al haberse demostrado que facilita la implantación) (18) y se inicia la administración de FSH recombinante (r-FSH) a dosis de 200-225 UI/día subcutaneas (Puregon; Organon o Gonal F, Serono, Madrid). El primer control hormonal y ecográfico se realiza el día 6 de medicación, a partir del cual se individualiza la dosis de acuerdo a respuesta.

En los últimos meses, sin embargo, hemos utilizado en varios ciclos el antagonista de GnRH (cetrotide: Cetrotide, Serono, Madrid) con dosis diarias de 0, 25µgr durante 3 a 5 día tras seis de estimulación con r-FSH, cuando ya son evidentes folículos de 15 mm.

Administramos hCG (Profasi 10000 UI, Serono) o HCG recombinante (Ovitrelle Serono, Madrid) cuando se logra un folículo de 18 mm o dos de 17 mm, teniendo en cuenta que con el antagonista los valores de estradiol que se alcanzan son más bajos. La captación folicular se practica a las 36-38 horas mediante punción ecoguiada.

La recomendación de la congelación de los embriones y su transferencia meses después (para evitar la transmisión de HIV, mantener el anonimato y lograr una mejor sincronía endometrial) es difícil llevarlo a cabo por las escasas donaciones existentes (5). Se sabe que con oocitos recién donados es prácticamente imposible transmitir el HIV. Por último, el índice de éxitos es mayor en oocitos recién obtenidos que en embriones congelados.

Pauta en la receptora:

Aunque la transferencia puede llevarse a cabo en ciclo natural y en la correspondiente fase lútea inicial, es difícil realizarla por la sincronización que se precisa. La transferencia se lleva a cabo pues, en un ciclo de reemplazamiento hormonal en el que se emplea una combinación de estrógenos (valerianato de estradiol-VE) y progesterona (progesterona micronizada).

Hoy son numerosos los regímenes que han sido propuestos. Generalmente se emplea protocolos con dosis crecientes de VE (19). Solamente en pacientes con función ovárica, se desensibiliza la hipófisis con agonista para evitar la interferencia de las gonadotropinas endógenas y de la propia progesterona.

Nuestro protocolo de terapia hormonal sustitutiva se inicia el día en que acontece el despeno hemorrágico- en caso de haber empleado la desensibilización-administrándose, durante 6 días, 2 mg/día de VE seguidos de 4 mg/día durante 4 días y de 6 mg/día otros cuatro días. En teoría, el endometrio debe estar suficientemente proliferado, pero puede elevarse la dosis de VE si se precisara, hasta alcanzar un grosor endometrial igual o mayor de 8 mm y de observar una concentración sérica de estradiol > 250 pg/ml. A partir de entonces, mantenemos las dosis a la receptora hasta que existe donación y en tanto en cuanto no aparezca hemorragia de privación. De presentarse ésta, se recurre a la administración de 15mg de medroxiprogesterona acetato (Progevera) durante 5 días para descamar el endometrio y se inicia un nuevo ciclo sustitutivo.

Estudios ya clásicos (4) han mostrado que se han logrado gestaciones hasta 108 días post iniciar la sustitución con VE, ya que no se alteran ni la morfología ni los receptores endometriales (20, 21). La cuestión sobre cuanto tiempo puede estar mantenido el endometrio con estrógenos sin producir un detrimento endometrial, parece ser largo. Estudios morfológicos, han mostrado que, variando la duración de la estimulación con VE en mujeres con fallo ovárico, no se afectó adversamente el desarrollo de la capacidad implantatoria del endometrio en varias semanas. Sin embargo, otros (21) concluyen que la edad óptima para la donación estaría entre 12 y 19 días, ya que si bien la morfología endometrial no se altera, la receptividad funcional es menos permisiva y se alteraría con estas manipulaciones. Parece sin embargo unánime la opinión de que hasta un periodo de cinco semanas no habría alteración de la capacidad funcional (22), pudiendo extenderse por dos meses (23).

El día en que se va a producir la aspiración folicular en la donante, la receptora es suplementada con 200 mg/12h vía vaginal de progesterona micronizada que se mantiene durante 14 días hasta el análisis de gestación. En caso de confirmarse un embarazo, la dosis de VE se eleva a 8 mg/día y se mantiene estrógeno y progesterona hasta la semana 12. En caso de administración de agonista, éste se mantiene hasta el día de la prueba de embarazo. De ser positiva se suprime.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las comparaciones entre grupos han sido analizadas utilizando el SPSS (Statistical Software, Inc, Chicago 2001) para PC. Las variables dicotómicas se analizaron mediante χ^2 de Pearson para diferentes categorías. El P valor utilizado para indicar significación estadística fue de $P < 0,05$.

RESULTADOS

En el presente trabajo comentamos la literatura mundial y comparamos con 127 ciclos de transferencia realizados en 61 receptoras en el periodo de enero de 1998 a febrero de 2002.

1-Índice de cancelaciones

El número de ciclos iniciados fue de 152, habiéndose cancelado 25 (16,4%) por tres motivos: la receptora sangró mientras se esperaba la donación ($n=9$); los oocitos donados no eran suficientemente maduros o no se obtuvo un número de oocitos suficiente para donación ($n=9$) y no hubo fertilización o ésta fue deficiente (triploidias, fragmentación, etc.) ($n=7$).

2-Número de oocitos donados y tasa de fertilización

Un total de 744 oocitos fueron donados, con una media de $5,8 \pm 1,81$ oocitos donados por ciclo. Obtuvimos 503 embriones con una tasa de fertilización de 67,6%. Esta tasa es algo baja si se compara con FIV convencional y puede deberse a una peor calidad oocitaria, en líneas generales, debido que las donantes sean pacientes estériles y éstas pueden tener algún problema ovocitario.

3-Número de embriones transferidos

Fueron transferidos 355 embriones, siendo la media de embriones transferidos por paciente de $2,8 \pm 0,98$. Un 67% de las transferencias se realizó con 3 o más embriones (Tabla 1). Según el Registro Español de FIV/ICSI en 1999 (24), 85,2% de transferencias en los ciclos de ovodonación en España, ocurrieron con 3 o más embriones

Observamos también en esta tabla que las mejores tasas de gestaciones se encuentran en el grupo de pacientes que transfieren 4 embriones (53,8%) ($P=0,496$).

Tabla 1

Porcentaje de ciclos de transferencia y embarazos clínicos con respecto al número de embriones transferidos

Nº de Embriones Transferidos	Nº de Ciclos (%)	Embarazos clínicos/transfer (%)*
1	13 (10,2)	3 (23,0)
2	29 (22,8)	9 (31,0)
3	64 (50,5)	22 (34,4)
4	13 (10,2)	7 (53,8)
5	8 (6,3)	2 (25,0)
Total	127 (100,0)	43 (100,0)
* $P=0,496$		

4-Resultados globales

La media de edad de las receptoras fue de $36,7 \pm 6,15$ años.

De los 127 ciclos de transferencias, hubo 14 gestaciones bioquímicas, 1 embarazo ectópico (1,7%) y 43 embarazos clínicos. La tasa de embarazo clínico por transferencia fue del 33,9% (43/127).

Las tasas de aborto por transferencia y por embarazo clínico han sido del 4,7% (6/127) y 14% (6/43). Las tasas de gestaciones evolutivas por transferencia y por embarazo clínico han sido del 29,1% (37/127) y 86% (37/43) respectivamente. De las 37 evolutivas, 9 siguen en curso y 28 dieron a luz. Por lo tanto, las tasas de partos por transferencia y por gestaciones clínicas, hasta ahora, han sido del 22% (28/127) y 65,1% (28/43), respectivamente.

La tasa de implantación fue del 20% (71/355).

5-Gestaciones según etiología de la infertilidad de la receptora

En nuestro material, la indicación más frecuente fue menopausia precoz (FOP), y luego menopausia y baja respondedora. La Tabla 2 muestra las tasas de embarazos por grupo etiológico. Observamos una tendencia a mejores resultados en pacientes con función ovárica, principalmente las con fallo de fecundación en ciclos FIV convencional. Pero, no hemos hallado diferencias significativas, probablemente por haber un número pequeño de casos en cada grupo ($P=0,056$).

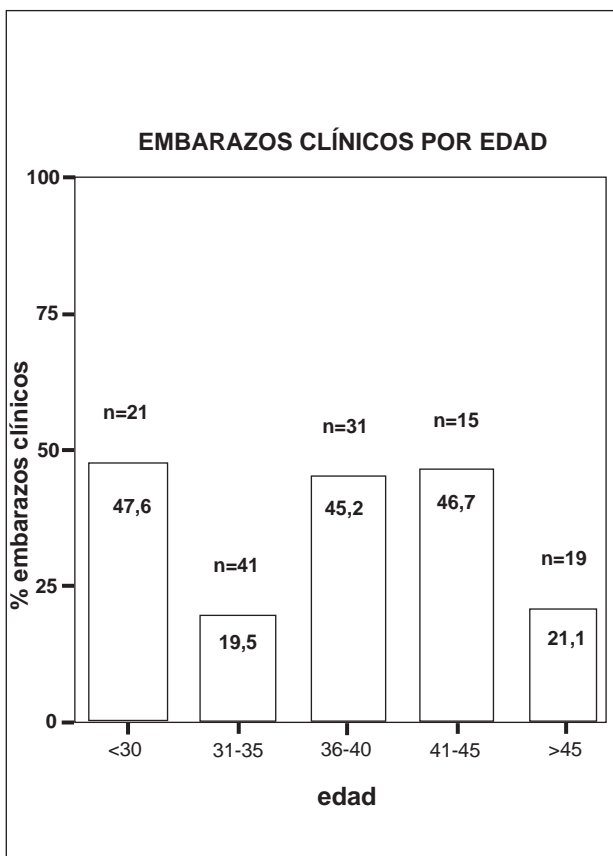
6-Tasas de embarazo por edad

La Gráfica 1 muestra los resultados por edad de la receptora. El grupo de edad de 31-35 años, presentó

Tabla 2
Tasas de embarazo clínico y número de embriones transferidos por etiología de la infertilidad

Indicación ovodonación	Nº Mujeres	Nº Ciclos transferidos	Nº embriones transferidos	Embarazos Clínicos/Ciclo*
Fallo ovárico				
Disgenesia gonadal	2	2	6	2 (100,0)
FOP	21	39	120	11 (28,2)
Menopausia	11	26	73	8 (30,8)
Esterilidad iatrogénica	1	6	16	0 (0,0)
<i>Subtotal</i>	35	73	215	21 (28,8)
Sin fallo ovárico				
Enfermedad genética	1	2	5	1 (50,0)
Baja respondedora	10	22	66	7 (31,8)
Fallo fecundación	8	14	36	9 (64,3)
Fallo implantación	9	16	33	5 (31,3)
<i>Subtotal</i>	27	54	140	22 (40,7)
TOTAL	63	127	355	43 (33,9)

* P=0,056



Gráfica 1: Porcentaje de embarazos clínicos en función de la edad

los peores resultados ($P < 0,05$) comparado con los demás grupos, excepto en el grupo de pacientes con más de 45 años. Ello puede ser debido a que los grupos de edad son heterogéneos y que el grupo de 31 y 35 años -que es el más grande ($n=41$)- recoge varios diagnósticos que podrían empeorar los resultados, como son: FOP, factor masculino severo, mala receptividad endometrial, endometriosis. Motivos todos ellos que, en su conjunto, harían de este grupo el que presenta los peores resultados.

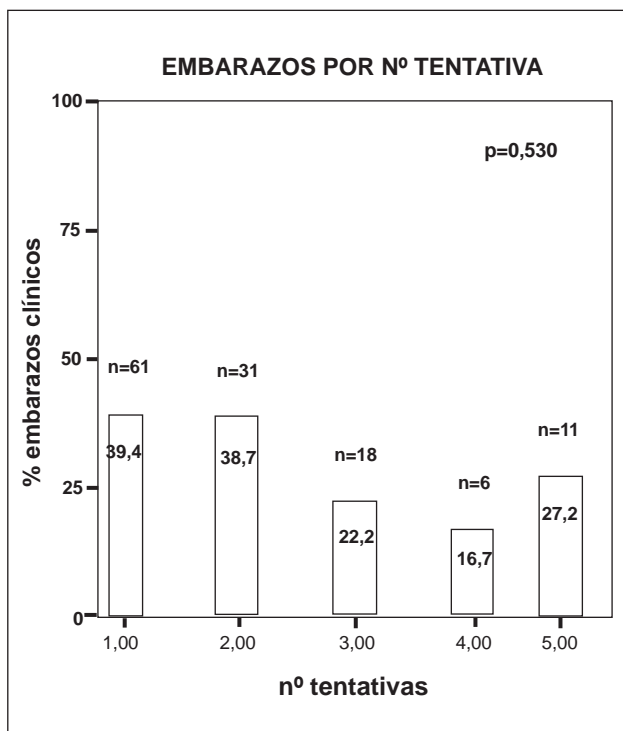
7-Tasa de embarazos por número de tentativas

La Gráfica 2 muestra los resultados según el número de tentativas. Se observa un descenso en las tasas de embarazos a partir de la tercera tentativa. Las diferencias no son significativas ($P=0,53$) probablemente por el número pequeño de casos en cada grupo, dificultando una comparación estadística.

Al final del tiempo de estudio, en el total de 61 receptoras, hubo 43 gestaciones clínicas (70,5%) (tasa acumulativa), siendo 5 el número máximo de tentativas.

8-Gestaciones múltiples

El número de embarazos múltiples ha sido de 25, equivalente a 58,1% de las pacientes con gestación clínica (25/43). De ellos, ocurrieron 17 partos (12 gemelares y 5 feto único), 2 abortos y 6 siguen en curso.



Gráfica 2: Porcentaje de embarazos clínicos por número de tentativas

9-Resultados obstétricos

Han ocurrido 28 partos, siendo 16 partos simples y 12 gemelares, obteniéndose 40 nacidos vivos, de los cuales 23 son varones y 17 mujeres.

La edad gestacional al parto varió entre 30 y 40 semanas siendo 11 pretérmino de los cuales 8 fueron gestaciones gemelares.

El peso medio al nacer fue de $2802,14g \pm 439,65g$ para los fetos procedentes de gestaciones únicas y de $1997,50g \pm 495,89g$ para los fetos procedentes de las gestaciones gemelares.

La incidencia de patología obstétrica está enseñada en la Tabla 3, siendo la patología más frecuente el retardo de crecimiento intrauterino.

La cesárea fue realizada en 27 pacientes y solamente una tuvo un parto espontáneo.

DISCUSIÓN

Situación en centros públicos españoles

Hasta donde hemos podido conocer (24), en España existen 7 centros públicos que la practican, dos de ellos simultáneamente de forma pública y pri-

Tabla 3
Incidencia de patología obstétrica

PATOLOGÍAS	CASOS (n)	%
RCIU	5	17,8
DG	1	3,5
OLIGOAMNIOS	2	7,1
HTA	1	3,5
AMENAZA DE ABORTO	2	7,1

vada: Hospitales Clínico de Barcelona y Fundación Jimenez Díaz de Madrid, y el resto públicos: la Santa Creu y San Pablo de Barcelona, Hospitales Clínicos de La Laguna, Tenerife, Valencia y Virgen de Las Nieves de Granada.

El total de ciclos de recepción de ovocitos practicados en España (24) en 1999 fue de 1273 con 1128 transferencias, siendo relatada una tasa de embarazo por ciclo de 35,3%.

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

Cancelación del programa

Nuestro índice de cancelación no difiere de los aportados en grandes series que oscilan del 13 al 20% (7, 19, 25).

Aunque cada día se concede menos importancia a los valores de estradiol alcanzados, se observó que cuando en la donante el valor es < 70 pg/ml el día 5 de la estimulación ovárica, los resultados son pobres (25%) alcanzando el 58% cuando superan estas cifras (25).

Resultados generales

En el estudio de Remohi (5) en 397 mujeres con 627 transferencias y un total de 2340 embriones transferidos se implantaron 430 (índice de implantación del 18,3%). De ellos, 325 resultaron en un embarazo clínico y 221 con fetos a término. Hubo otros 33 partos pretérmino, que sobrevivieron, por lo que sumados a los anteriores dan una tasa de gestación del 53,4% con un índice de partos del 42,6%.

Las Tablas 4 y 5 enseñan los resultados de otras publicaciones. Como puede observarse no todos los resultados han sido tan alentadores. Sin embargo, cuando se han incluido en grandes estadísticas todas las causas de ovorecepción los índices de éxito descienden a un 20% (28), 22% (6) y nunca superan un

Tabla 4
Resultados de otras publicaciones

Procedencia	Status	Pacientes	Transferencias	Emb. clin/ transferencia	Nacidos vivos/ ciclo
Inglaterra(26)	Frescos	917	882	259 (29,4%)	201 (22,8%)
Inglaterra(26)	Congel.	298	331	64 (19,3%)	48 (14,5%)
Bourn Hall(6)	Congel.	104	107	37 (34,6%)	29 (27,9%)
Israel(3)	Frescos	423	1001	194 (22,2%)	(17,8%)
España(5)	Frescos	397	627	345 (51,1%)	(42,6%)
USA(27)	Frescos		4783	2327 (48,7%)	

35%, es decir los resultados no difieren de otras técnicas de RA (29). Así mientras se informa de índices de embarazo del 56% (20) y del 67% (8) en casuísticas cortas de mujeres jóvenes amenorreicas.

Resultados por número de embriones transferidos:

Cuando se transfieren embriones de buena calidad, el índice de éxitos aumenta, y es tanto mayor cuanto mayor es el número de embriones transferidos. No solamente se ha observado un aumento de gestaciones, sino también de embarazos múltiples, especialmente trillizos (6).

Resultados por número de tentativas:

Estudios han mostrado que a partir de 5 tentativas de FIV se alcanza un plateau de fracasos ya sucesivos (30, 31). Así pues, aun no habiendo unanimidad, sería este el límite de fracasos para ofertar la ovodonación.

Un estudio (5) muestra los índices de éxito tras 1 a 4 tentativas. Los índices acumulativos de parto alcanzan un sorprendente 88, 8%, lo que casi garantiza a la paciente sometida a 4 o más tentativas que tendrá un hijo (Tabla 6).

Tampoco todos están de acuerdo (6) y de hecho se ha observado un declive significativo del índice de embarazos con el número de transferencias fracasadas

Resultados según la causa de esterilidad

Los resultados serían buenos independientemente de la causa de esterilidad. La presencia o ausencia de función ovárica tampoco parece ser un obstáculo, ni tampoco la propia administración de GnRH en ciclo de estimulación largo parece modificar la situación (5, 32).

Edad de la receptora

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

Mientras para unos autores las tasas de embarazo no variaron con la edad, (5, 33-35) para otros, fueron inferiores (22, 36). Los registros de la Sociedad Española de Infertilidad (SEF) en 1999 (24), muestran un descenso en las tasas de embarazos en función de la edad, pasando de 42,8% por ciclo en las menores de 30 años a un 26,5% en las mayores de 45 años. Parece evidente, que con el paso de los años, especialmente por encima de los 50 existe una tendencia a menores índices de éxito que sugiere que la receptividad endometrial disminuye para siempre.

Si las estadísticas se limitan a mujeres jóvenes amenorreicas y con cariotipo normal, los resultados son buenos (36%) (6), incluso si se incluyen pacientes con fallos previos FIV. Lo mismo acontece cuando se limitan las estadísticas a la primera transferencia de ovodonación (35,1%), y si se suman los éxitos de las mujeres mencionadas junto con la primera ovodonación los embarazos ascienden al 52,2%. Esto no es el caso para todas las receptoras en general.

Más aún, existen evidencias de que el éxito acompaña a un periodo más o menos largo de amenorrea tanto natural como artificialmente provocada. Estudios comparando la fertilidad de mujeres con ciclos y sin ciclos con edades inferiores a 50 años han mostrado que aquellas en amenorrea tendrían mayores índices de éxito implantatorio (5, 23). Aunque se desconoce el mecanismo de la mayor fertilidad, se han invocado las siguientes posibles etiologías: (a) se piensa que un periodo de descanso uterino puede restaurar la función completa de estructuras celulares sensibles a los esteroides, tales como los pinópodos

Tabla 5
Resultados de los hospitales clínicos universitarios de Tenerife y Valencia

	TENERIFE* 1999-2002	VALENCIA 1998-2002
Nº De Pacientes		61
Nº De Ciclos	86	127
Media De Edad	36,9	36,7
Nº Oocitos Donados	539	744
Oocitos Donados/Paciente	5,90	5,8
Oocitos Donados M II	507	
Oocitos Donados M II/Paciente	5,5	
Oocitos Fertilizados	434	503
%Fertilización	89,7	67,6
Embriones Divididos	332	
% División Embrionaria	84,4	
Embriones Grado I-II	309	
%Embriones Grado I-II	83,6	
Nº Transferencias (2 Embr Grado I-II)	86	
Nº Embarazos	35	43**
% Embarazos	40,7	33,9
Nº Abortos	5	6
Tasa Acumulativa (%) Hasta 5 Tentativas		70,5
Ectopicos		1
Nº Embriones Congelados	42	
*Datos suministrados por el Profesor Carlos Alberto Betencourt		
** Tasa de embarazo clínico por ciclo de transferencia		

(37). Se corregiría así la respuesta estrogénica tras periodos largos de constantes ciclos menstruales; (b) la progesterona que se suministra tras la recepción corregiría el defecto de una maduración anormal del endometrio, muy común, ya que la receptividad anormal podría estar motivada por la disminución de los receptores de estrógenos. Estos, al ser estimulados, producen la aparición de receptores de progesterona.

Por el contrario, parece disminuir el índice de implantación en hiperestimulaciones severas especialmente en mujeres afectas de ovarios poliquísticos (38), quizás por la alteración endometrial que produce el hiperestrogenismo mantenido (23), aunque tampoco hay unanimidad (29), ya que se han logrado índices altos con niveles suprafisiológicos de estradiol.

La cuestión de la edad de la receptora continua siendo muy controvertida. Mientras algunos autores dicen debe atribuirse a la edad de los oocitos (20, 8) otros (5, 35) no observan diferencia alguna, suponiendo que el origen estaría en el envejecimiento endometrial. Un estudio Doppler prospectivo de vasos

uterinos (39) mostró en mujeres gestantes con ovodon que no aparecieron cambios en la perfusión uterina por la edad, lo que hablaría de un factor oocitario exclusivo. A similares resultados han llegado también otros autores (8, 40).

Sin embargo, uno de los trabajos pioneros en Doppler (41) y nosotros (42) hemos encontrado flujos vasculares disminuidos tanto en estas mujeres receptoras como en mujeres estériles, y la medicación con vasodilatadores, estrógenos y derivados de las xantinas mejoraron los índices de embarazo. Estaría involucrada no sólo la vascularización, sino la presencia en la superficie celular endometrial de un menor número de receptores de estradiol (43), un aumento en el contenido de colágeno, y una reducción del número de células en el estroma (44).

Aunque son numerosos los autores que defienden el factor oocitario como causa de fracasos de ovodonación en mujeres mayores (6, 45-47), es difícil mantener esta teoría ya que estos proceden de donadoras

Tabla 6
Resultados de un estudio según el número de tentativas (5)

Tent	Ciclos	Embarazos	Tasa acumulativa	Nacidos vivos	Tasa acumulativa
1	397	212 (53,4)	53,4	169 (42,6)	42,6
2	140	70 (47,0)	75,3	52 (34,9)	62,6
3	53	26 (46,4)	86,8	21 (39,6)	77,4
4	28	17 (60,7)	94,8	12 (42,8)	88,8

jóvenes, por lo que es de suponer que el factor mala receptividad endometrial es importante.

La endometriosis

Se ha pensado siempre que la endometriosis sería un verdadero obstáculo tanto para la FIV como para la recepción de oocitos. Si bien lo es lo primero para las endometriosis avanzadas, pues afectaría la calidad ovocitaria, no lo es como receptoras pues no alteraría la receptividad endometrial (5), más aun, se beneficiarían de largas temporadas de tratamiento con agonistas (48, 49).

Se ha llegado incluso a proponer la eliminación enzimática de la pelúcida de los blastocistos en casos de fracasos reiterados (50).

Pacientes sometidas a terapéuticas por neoplasias malignas

En pacientes sometidas a quimio y/o radioterapia se describen peores resultados (28, 51), especialmente si la radioterapia afectó directamente a la pelvis menor.

Complicaciones obstétricas

Los riesgos durante la gestación aumentan claramente en mujeres de edad avanzada, y el ovodón es un ejemplo de ello. Debe añadirse la alta incidencia de gestaciones gemelares por lo cual hace que estos fetos sean considerados de alto riesgo y sea mayor el índice de cesáreas. La evolución del embarazo ha sido generalmente favorable, sin verse influida por la indicación por la que se hizo la ovorrecepción.

Abortos

Se ha descrito una incidencia aproximadamente doble de la normal (5, 52, 53). Los abortos serían más frecuentes a partir de los 40 años, donde la incidencia sería de un 30% o incluso superior (50%) (54) si se

compara con mujeres menores de 30 años. Remohi (5) aporta una incidencia del 20,3% (66/2340).

La mayor incidencia ha sido relacionada con una mayor senescencia uterina, (39), anomalías cromosómicas en los oocitos y quizás del propio semen (55). La posible senescencia uterina fue estudiada mediante un seguimiento progresivo en 76 mujeres gestantes con una tasa de gestación y aborto del 55,5% y 48% y del 46,6% y 4,7% respectivamente cuando tuvieron menos o más de 45 años. El seguimiento se realizó mediante ecografía vaginal y determinaciones hormonales. Los resultados mostraron un aumento de los niveles séricos de estradiol en el grupo de mujeres de menos de 40 años en la semana 8 en comparación con los obtenidos en semana 6. Mientras que en las de más de 40 años esta diferencia se situaba en la semana 10 respecto a la 8. Ello hizo pensar que sería el inicio de la autonomía en la producción de esteroides por parte de la placenta la causa de los abortos. Esta autonomía estaría retrasada en mujeres mayores de 40 años.

Los niveles de progesterona aumentaron significativamente en mujeres menores de 40 años, en la semana 10 respecto a la semana 8, mientras que en las mujeres mayores de 40 años, el incremento estuvo igualmente retrasado entre las semanas 12 y 14. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la β -HCG (56).

Igualmente la mayor incidencia de abortos aconteció entre las semanas 7 y 8 coincidiendo con el inicio fisiológico de la autonomía placentaria. Podría pues concluirse que esta mayor incidencia estaría en relación con un bajo aporte de esteroides propio de senescencia uterina quizás debido a una disminución de la perfusión, así como en el retraso del inicio de la producción autónoma de esteroides placentarios. La edad de la receptora no influiría en la capacidad de gestación, pero sí en el mantenimiento del embarazo.

Sorprendentemente esta mayor incidencia también ha sido relacionada con la senescencia de los espermatozoides. En un estudio retrospectivo de 345 ciclos (55), se valoró la calidad seminal de acuerdo a la edad masculina relacionándolo con el índice de éxi-

tos. La calidad seminal, las tasas de fecundación y embriones transferidos fue semejante en todos los grupos de edades establecidos. La mayor tasa de implantación se obtuvo en sémenes de varones jóvenes, aunque no fue significativa, pero se observó una clara tendencia al aumento de abortos en el grupo de varones de mayor edad. Aunque no pudieron obtenerse conclusiones definitivas, es posible que el mayor número de mutaciones autosómicas que se observan en el embarazo de estas mujeres sea debido en parte a espermatozoides anómalos procedentes de varones de edad avanzada.

Fetos que desaparecen

Esta eventualidad es común en gestaciones gemelares de cualquier tipo, y el ovodón no es una excepción. Acontece en el 3,2% de estas pacientes (5) y a ello debe añadirse la mayor incidencia de embrio-reducciones que suelen practicarse (4%).

Embarazos múltiples

La incidencia de embarazos múltiples es superior, y está estimada en un 20 a 30%. Igualmente el porcentaje de nacidos vivos en estos embarazos múltiples se estima es superior al 40%. El índice de complicaciones aumenta tanto por la mayor gemelaridad (28), como por el aumento de reducciones embrionarias que se practican (5). En una publicación, han relatado el nacimiento de 188 fetos únicos, 122 gemelos, 12 trillizos y 1 cuatrillizos (4).

Índice de cesareas y partos pretérmino

El índice de cesáreas es muy superior y esta condicionado por la mayor tasa de problemas obstétricos, la mayor edad de la madre, mayor incidencia de embarazos múltiples y la presión social, pues difícilmente se llega al fin del embarazo en estas situaciones. De ello, se deriva igualmente, parte de la mayor prematuridad cuya incidencia está aumentada y oscila entre el 10,2% (10) y el 13% (28). Igualmente se asocia a un incremento de roturas prematuras de membrana (5).

Embarazos ectópicos

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

Malformaciones

Son muy pocos los trabajos que las mencionan, y se informa que no aumentan respecto a la población gestante general. Un trabajo (5) en una muy amplia casuística refiere haber observado un síndrome de Poland, una espina bífida, un mielomeningocele, una focomielia y un retardo mental.

REFLEXIONES DE FUTURO

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

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

En el futuro, las técnicas de congelación de oocitos serán mejores y las tasas de oocitos vivos tras descongelación sin duda aumentarán; lo que significará que la pareja posiblemente no done oocitos hasta que se quede embarazada.

A no ser que en nuestro país la ley cambie y se remunere la donación, hoy impensable y a nuestro entender poco ético, seguirá sin haber disponibilidad. Sólo el cultivo de ovarios fetales abre expectativas de futuro.

El segundo problema es como debe realizarse la técnica de cara a donante y receptora. Debe considerarse siempre no causar perjuicio alguno ni a donante (mediante la selección de los mejores oocitos para la receptora) ni a la receptora (donándole los de peor calidad).

El éxito del programa es menor cuando los oocitos donados proceden de mujeres infértiles en vez de cuando proceden de mujeres fértiles donantes altruistas (57). La forma "ideal" de donación sería emplear donantes fértiles altruistas o en su caso randomizar los oocitos de donantes del programa FIV (9). Pero, aunque parezca demostrado que repetidos FIV no disminuyen ni la dotación ni la calidad de los ovocitos restantes (15), es un problema por dilucidar.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Trounson A, Leeton J, Besanko M et al.:** Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a do-

- nated embryo fertilized in vitro. *Brit Medj* 1983; 286: 835-9.
2. **Lutjen P, Trounson A, Leeton J et al.:** 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.
 3. **Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A et al.:** Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod* 1998; 13: 1819-24.
 4. **Remohí J, Gallardo E, Gutierrez A et al.:** Donación de ovocitos. En: *Reproducción Humana*. Et: Remohi, J; Simón, C; Pellicer, A; Bonilla - Musoles, F. Mac Graw - Hill Interamericana 1996; Madrid. pp 348-59.
 5. **Remohí J, Gartner B, Gallardo E et al.:** Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil. Steril* 1997; 67: 717-23.
 6. **Paulson RJ, Saber MV, Lobo RA.:** Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fert Steril* 1990; 53: 870-4
 7. **Human Fertilization and Embriology Authority.** Sixth Annual Report for the year 1995. London. HFEA, 1997.
 8. **Paulson RJ, Hatch IL, Lobo R et al.:** Cumulative conception and live births rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12: 835-9.
 9. **Ahuja KK, Simons EG, Fiamanya W et al.:** Egg-sharing in assisted conception: ethical and practical considerations. *Hum Reprod* 1996; 11: 1126-31.
 10. **Marcus SF, Brinsden PR.:** Oocyte donation. In: Brinsden, PR Editor: *A text Book of in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. Partheno. II Edition. London 1999; 343-54
 11. **Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC et al.:** Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65: 503-9.
 12. **Kogosowski A, Amit A, Barak Y et al.:** High initial values of B-subunits of human chorionic gonadotropin in ovum donation pregnancies indicate better implantation. *Fertil Steril* 1992; 57: 1354-5
 13. **Cornet D, Alvarez S, Antoine J et al.:** Pregnancies following ovodonation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod* 1988; 5: 291-3.
 14. **Templeton A, Morris JK, Parslow W.:** Factors that may affect outcome of in vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-60
 15. **Caligara C, Navarro J, Vargas G et al.:** The effect of repeated controlled ovarian stimulation in donors. *Hum Reprod* 2001; 11: 2320-3.
 16. **Actas de la VIII Reunión del grupo de interes en TRA del Sistema Nacional de Salud español.** Madrid. 7 de marzo 2002. Ministerio de Sanidad y Consumo
 17. **Robertson JA.:** Ethical and legal issues in human egg-donation. *Fertil Steril* 1989; 52: 353-6.
 18. **Raga F, Casañ E, Kruessel J et al.:** The role of gonadotropin-releasing hormone in murine preimplantation embryonic development. *Endocrinol* 1999; 140: 3705-12.
 19. **Remohi J, Vidal A, Pellicer A.:** Oocyte donation in low responders to conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993; 59: 1208-15.
 20. **Navot D, Bergh PA, Williams M et al.:** An insight into early reproductive processes though the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 408-14.
 21. **Younis JS, Murdel N, Ligovetzky G et al.:** The effect of a prolonged artificial follicular phase on endometrial development in an oocyte donation program. *J. In Vitro. Fert Embryo Transfer* 1991; 8: 84-8
 22. **Yaron Y, Botchan A, Amit A et al.:** Endometrial receptivity: the age-related decline in pregnancy rates and the effect of ovarian function. *Fertil Steril* 1993; 60: 314-8.
 23. **Borini A, Violini F, Bianchi L et al.:** Improvement of pregnancy and implantation rates in cyclic women undergoing oocyte donation after long-term down-regulation. *Hum Reprod* 1995; 10: 3018-21.
 24. **Matorras R, Balleascá JL, Viscosillas P et al.:** Registro FIV-ICSI. Sociedad Española de Fertilidad. Año 1999. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 19: 33-40.
 25. **Kavic S, Cohen MA, Sauer MV et al.:** Controlled ovarian hyperstimulation. Relationship of early serum E2 levels to the ultimate response of oocyte donors. *J Reprod Med* 2001; 46: 637-40.
 26. **Borini A, Dal Prato L, Bianchi L et al.:** Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 185-90.
 27. **Assisted reproductive technology in the United States:** 1998 results generated from American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fert Steril* 2002; 77: 18-27.
 28. **Pados G, Canus M, Van Steirteghem A et al.:** The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 538-42.
 29. **Levi AJ, Drews MR, Bergh PA et al.:** Controlled ovarian hyperstimulation does not adversely affect endometrial receptivity in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2001; 76: 670-4.
 30. **Tan SL, Doyle P, Maconochie N et al.:** Pregnancy and birth rates of live infants after in vitro fertilization in women with and without previous in vitro fertilization pregnancies: a study of eight thousand cycles at one center. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 34-40.
 31. **Aisalili M, Yuzpe A, Yummon I et al.:** Cumulative pregnancy rates and pregnancy outcome after in-vitro

fertilization:> 5000 cycles at one centre. Hum Reprod 1995; 10: 470-5

32. **Remohi J, Gutierrez A, Vidal A et al.:** The use of gonadotrophin-releasing hormone analogues in women receiving oocyte donation does not affect implantation rates. Hum Reprod 1994; 9: 1761-4.
33. **Check JH, Askari HA, Fisher CH et al.:** The use of a sheared donor oocyte program to evaluate the effect of uterine senescence. Fertil Steril 1994; 61: 252-6.
34. **Navot D, Drews MR, Bergh, PA et al.:** Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. Fertil Steril 1994; 61: 97-101.
35. **Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA.:** A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potential to women over 40. N Engl J Med 1990; 323: 1157-60.
36. **Flamigni C, Borini A, Violini F et al.:** Oocyte donation: comparison between recipients from different age groups. Hum Reprod 1993; 8: 2088-92.
37. **Edwards RG.:** Why are agonadal and post-menopausal women so fertile after oocyte donation. Hum Reprod 1992; 7: 733-4.
38. **Pellicer A, Valbuena D, Caño F et al.:** Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period. Fertil Steril 1996; 65: 1190-5.
39. **Guanes PP, Remohi J, Gallardo E et al.:** Age does not affect uterine resistance to vascular flow in patients undergoing oocyte donation. Fertil Steril 1996; 66: 265-70.
40. **Abdalla H, Leonard T.:** Cryopreserved zygote intrafallopian transfer of anonymous oocyte donation. Lancet 1988; 1: 835
41. **Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC.:** Decreased uterine perfusion: a cause of infertility. Hum Reprod 1988; 3: 955-9.
42. **Bonilla-Musoles F.:** Ecografía vaginal, Doppler y Tridimensión. Panamericana ed. Madrid. 2000
43. **Han Z, Kokkonen GC, Roth GS.:** Effect of aging on populations of estrogen receptor-containing cells in the rat uterus. Exp Cell Res 1989; 180: 234-42.
44. **Craig SS, Jollie WP.:** Age changes in density of endometrial stromal cells of the rat. Exp Gerontol 1985; 20: 93-7.
45. **Levrán D, Ben-Shlomo I, Dor J et al.:** Aging of endometrium and oocytes: observations on conception and abortion rates in an egg donation model. Fertil Steril 1991; 56: 1091-4.
46. **Meldrum DR.:** Female reproductive aging - ovarian and uterine factors. Fertil Steril 1993; 59: 1-5.
47. **Navot D, Bergh PA, Williams AM et al.:** Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. Lancet 1991; 337: 1375-7.
48. **Simon C, Gutierrez A, Vidal A et al.:** Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation. Hum Reprod 1994; 9: 725-9.
49. **Marcus S, Edwards RG.:** High rates of pregnancy after longterm down-regulation of women with severe endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:812-817
50. **Sampaio MA, Geber S.:** Births after transfer of zona-free blastocysts in oocyte donation cycles. J Assist Reprod Genet 2001; 18: 156-9.
51. **Sauer MV, Paulson RJ, Ary AA et al.:** Three hundred cycles of oocyte donation in the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. Assist Reprod Genet 1994; 11: 92-6.
52. **Legro RS, Wong IL, Paulson RI et al.:** Multiple implantation after oocyte donation: a frequent but inefficient event. Fertil Steril 1995; 63: 849-53.
53. **Cano F, Simo C, Remohi J et al.:** Effect of aging on the female reproductive system. Evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. Fertil Steril 1995; 64: 584-9.
54. **Rostszjem DA, Asch RH.:** Effect of aging on assisted reproductive technologies (ART): experience from egg donation. Semin Reprod Endocrinol 1991; 9: 272-9.
55. **Gallardo E, Simo C, Levi M et al.:** Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as model. Fertil Steril 1996; 66: 260-4.
56. **Devroey P, Camus M, Palermo G et al.:** Placental production of estradiol and progesterone after oocyte donation in patients with primary ovarian failure. Am J Obstet Gynecol, 1990; 162: 66-70.
57. **Abdalla HJ, Baber R, Kirkland A et al.:** A report on 100 cycles of oocyte donation: factors affecting the outcome. Hum Reprod 1990; 5: 1018-22.