

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

IN VITRO ERNALKETAREN ERAGINA HAURDUNALDIKO ERITASUN HIPERTENTSIBOAN

Berrikuspen bibliografikoa

Egilea /Autor:

ANE DONAZAR ORBEA

Zuzendaria / Director/a:

NEREA MARIN LACARTA

© 2020, Ane Donazar Orbea

Donostia, 2020ko apirilaren 20a

LABURPENA

In vitro ernalketa (IVE) ugalketa lagundurako teknika arrakastatsuen da gaur egun. Azken urteetan bere erabilera biderkatzearekin batera, teknika honen inguruko ikerketa gehiago argitaratu dira; hala nola, IVE-k konplikazio obstetrikotan izan dezakeen eraginari buruzkoak. Konplikazio horien artean, errebisio honen aztergaia haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa izan da; prebalentzia altuko eta prebentziorako aukerarik gabeko gaixotasuna. Orokorrean, haurdunaldi espontaneoekin alderatzerakoan IVE kasuetan arrisku altuagoa ikusi da, baita izozketa jasan duten enbrioak freskoekin alderatzerakoan, eta batez ere, obodonazioak oozito autologo bidezko IVE-ekin alderatzerakoan. Hala ere, jakina da IVE ziklo guztiak ez direla alderagarriak eta kasu bakoitzak hainbat ezaugarri barne hartzen dituela, non paziente bakoitzaren ezaugarri zehatzek, IVE-rako erabili den prozedura zehatzarekin bat eginez, egoera bakoitza berezi bihurtzen duten. Beraz, ikerketa egoki baterako aldagaien parekatze zailaren aurrean, eta arrisku faktore moduan eragin dezaketen aldagaiak izanik (amaren adina, GMI, antzutasuna, antzutasun kausa, ziklo artifizialen erabilera...) ez da egokia IVE kasuetan eman den arrisku hori teknika berari leporatzea. Bitartean, ondorio nagusia IVE bidezko haurdunaldietan eritasun hipertentsiborako arriskua esanguratsua izan dela onartuz, IVE haurdunaldiak arrisku altuko haurdunalditzat hartu eta maneiatu beharko lirateke.

AURKIBIDEA

1.	SARRERA	1
1.1.	In vitro ernalketa	1
1.1.1.	Definizioa.....	1
1.1.2.	Historia.....	1
1.1.3.	In vitro prozedura	1
1.1.4.	Epidemiologia eta arrakasta tasak	3
1.1.5.	Erabilera	5
1.1.6.	Konplikazio obstetrikiko eta perinataletan eragina	6
1.2.	Haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa	6
1.2.1.	Garrantzi klinikoa.....	6
1.2.2.	Sailkapena	7
1.2.3.	Arrisku faktoreak.....	8
2.	HELBURUAK	9
2.1.	In vitro ernalketak haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan duen eragina aztertzea	9
2.2.	Izoketa jasan duen enbrioia edo enbrioi freskoa erabiltzearen arteko aldea haurdunaldiko eritasun hipertentsiboari dagokionean.	9
2.3.	Emaille baten oozittoa erabiltzeak izan dezakeen eragina haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan	9
3.	MATERIALAK	9
4.	EMAITZAK	12
4.1.	In vitro ernalketak haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan duen eragina	12
4.2.	Izoketa jasan duen enbrioia edo enbrioi freskoa erabiltzearen arteko aldea haurdunaldiko eritasun hipertentsiboari dagokionean	16
4.3.	Emaille baten oozittoa erabiltzeak izan dezakeen eragina haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan	17
5.	EZTABAIDA	21
5.1.	In vitro ernalketak haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan duen eragina.....	21
5.2.	Izoketa jasan duen enbrioia edo enbrioi freskoa erabiltzearen arteko aldea haurdunaldiko eritasun hipertentsiboari dagokionean.....	22
5.3.	Emaille baten oozittoa erabiltzeak izan ddezakeen eragina haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan	23
6.	ONDORIOAK	24
7.	BIBLIOGRAFIA	26

1. SARRERA

1.1. IN VITRO ERNALKETA

1.1.1. Definizioa

In vitro ernalketa (IVE), bere izenak dioen bezala (*in vitro* = beiran), emakumearen gorputzetik kanpo ernalketa ahalbidetzen duen teknika da; gaztelaniaz FIV eta ingeleraz IVF siglen bidez ezaguna (1).

1.1.2. Historia

1978n, Ingalaterran, IVE bidezko lehenengo umea jaio zen. Honen arrakastak giza ugalkortasun teknikei bultzada eman zien. 1984an, Kalifornian, oozito emaile bidezko lehen umea jaio zen, eta urte horretan bertan, enbrioi izoztu batetik abiatutako lehen umea jaio zen Australian.

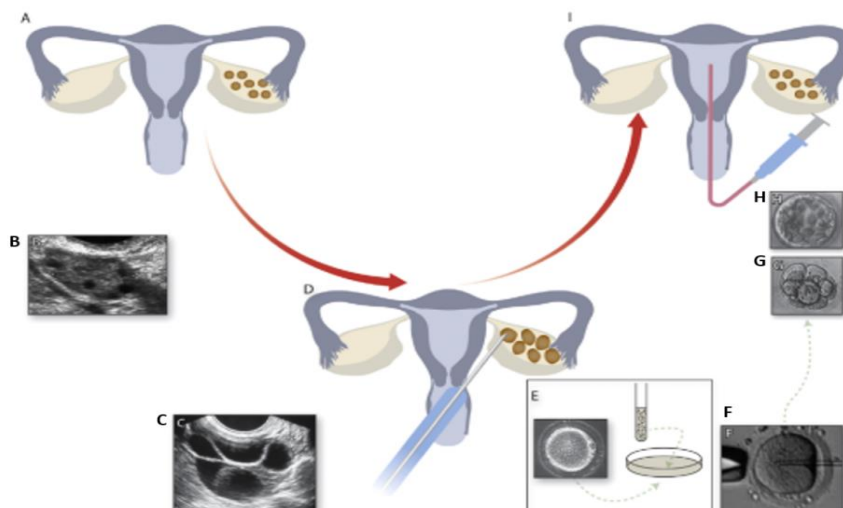
1.1.3. In vitro prozedura

Ezer baino lehen, aipatu ugalkortasun teknika ezberdinetan obulazioaren indukzioa egiten dela aurretik, ondoren egingo den prozedura errazteko; kasu honetan, *In vitro* ernalketa (**1.Irudia**). Folikuluen garapena kontrolatzen da eta oozito helduak lortu direnean HCG (*Human Corion Gonadotropin*) ematen zaio emakumeari obulazioa indultzeko. Ondoren puntzio folikularra egiten da oozitoak kanporatzeko.

Behin oozitoak kanpoan daudela, hauen ernalketa bi erataraz egin daiteke:

- **Konbentzionalki:** laborategiko plakan oozitoa eta milaka espermatozoide (250.000 inguru, aurretik hautatuak) elkarrekin ipiniz, ernalketa euren kabuz egin dezaten.
- **Espermatozoideen injekzio intrazitoplasmatiko bidez (ICSI):** espermatozoide bakar bat hartu eta zuzenean oozitoaren ooplasmari injektatzen da.

Ernaldu ostean, enbrioiaren 3-5 eguneko hazkuntza ematen da inkubagailuan emakumeari transferentzia egin aurretik. Hau bide transzervikaletik egingo da.



1. Irudia. IVE prozedura. (A) emakumearen ugalketa aparatu funtzionalaren irudia. (B) Ekografia transbagnal bidez ikusitako obulutegia, estimulatu gabea eta folikulu antral txikiekin. GnRH bidez obulutegiak estimulatzen dira, folikulu ugarien hazkuntza emanez. (C) Ekografia transbagnal bidez ikusitako obulutegia, hazkuntza bidean dauden folikulu ugarekin. Folikuluak hazten eta heltzen doazen heinean, estradiol gehiago jariatzen da. (D) Folikuluek tamaina zehatz bat lortzen dutenean ekografia transbagnalaz lagunduriko oozito ateratzea burutzen da, emakumearen sedaziopean. Oozito eta espermatozoidearen elkarketa laborategian burutzen da; (E) IVE konbentzional bidez edo (F) IVE-ICSI eran. Enbrioien hazkuntza (G) 3 egunetik (zortzi zelulako enbrioia) (H) bost egun artekoa (blastozisto mailako enbrioia) izan ohi da. (I) Hautatutako enbrioia umetokira transferitzen da.

Transferentziarako erabili ez diren eta kalitate onekoak diren enbrioiekin kriopreserbaziora jotzeko aukera dago. Hau izozketa teknika bat da, enbrio horiek denbora batean kontserbatu ahal izateko. Horrela, eskuragarri egongo dira pazienteak behar dituenetarako, beste estimulazio obariko baten beharrik izan gabe. Hasieran, enbrioien %20ak besterik ez zuen bizirauten izozte-desizozte prozedurek sortutako kalteak zirela eta. Egun, izozte tekniken garapenari esker, %90ak bizirauten du (2) .

Enbrioia bezala, oozito zein espermatozoideen izozketa ere burutu daiteke hauen kalitatea mantentzeko helburuarekin, etorkizun batean erabili ahal izateko.

IVE-n erabiliko diren gameto aukera ezberdinak daude:

- Norberaren oozitoak
 - Bikotekidearen semenarekin
 - Emailearen semenarekin

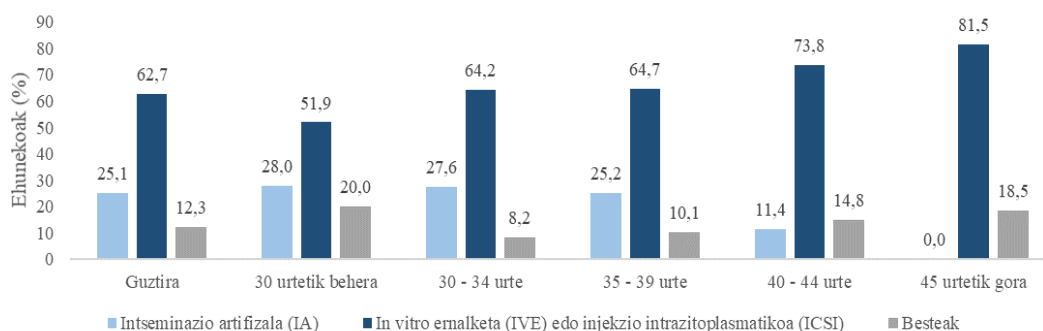
- Obodonazioa: emakume emaileari egingo zaio oozitoen erauzketa. Ondoren, IVE konbentzionaletan bezala laborategian espermatozoideekin elkartu eta ernalketa ematen da. Enbrioia heldu denean ama hartzaileari transferituko zaio.
 - Bikotekidearen semenarekin
 - Emailearen semenarekin
 - ROPA metodoa (*Recepción de Ovocitos de la Pareja*): bi emakumek osatutako bikoteetan. Baten oozitoak atera eta laborategian ernaldu ostean, enbrioia beste emakumearen umetokira transferitzen da bertan garatu dadin haurdunaldia.

1.1.4. Epidemiologia eta arrakasta tasak

ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embriology*)-ren arabera, 2014.urtean ugalketa lagunduko 110.000 ziklo egin ziren Espainian, Europako herrialdeen lehenengo postuan kokatuz. 2018. urterako, jada, Espainian jaiotako ume guztien %9a lagundutako tekniketara esker izan zen, INE (*Instituto Nacional de Estadística*)-ren datuen arabera. Lagundutako teknika hauen barnean, adin talde guztietan IVE teknika izan da erabiliena (**1.Taula**).

1.Taula. Lagundutako ugalketa egin duten emakumeak, erabilitako teknika eta adina.

Iturria: Instituto Nacional de Estadística (INE)



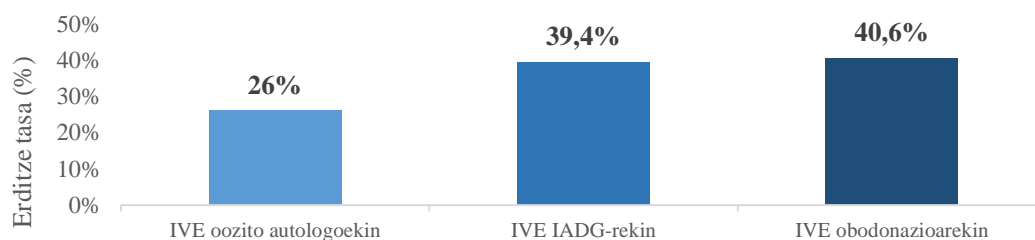
IVE teknika erabiliena izateaz gain, denbora laburrenean ziklo bakoitzeko haurdunaldi tasa handiena lortzen duen metodoa da, baita ekonomikoki garestiena ere (3).

SEF (*Sociedad Española de Fertilidad*)-ek, Espainian lagundutako teknika erabiltzen duten klinikak kontuan hartuta, 2017ko datuak argitaratu zituen, IVE teknikari buruz. Honakoak izan ziren urte hartako emaitzak, arrakasta tasa modu ezberdinetan adieraziz:

- **Haurdunaldi tasa:** %35,5 (transferentzia bakoitzeko)
- **Erditze tasa:** %26 (transferentzia bakoitzeko)
- **Erditze bakarraren tasa:** %84,2 (erditze guztiekiko)
- **Erditze bikien tasa:** %15,7 (erditze guztiekiko)

Hala ere, datu hauek orokorrak dira eta teknikaren arrakasta aukerak faktore askoren menpe daude, nagusiki: amaren adina (obodonazio bidezkoa bada baita emaiaren adina ere), oozito/espermatozoide zein umetokiaren kalitatea, eta ziklo bakoitzean transferitutako enbrioi kopurua, besteak beste. Ziklo bakoitzeko enbrioi bat baino gehiago transferitzearen arrazoia haurdunaldi tasa handitzea da. Honek, aldi berean, haurdunaldi anizkoitz bat emateko aukerak handitzen ditu, arrisku altuko haurdunaldia bihurtuz.

Gerta daiteke IVE ziklo errepikatuen ostean haurdunaldirik ez lortzea. Egoera horren aurrean, bikote bakoitzaren ezaugarrien arabera jokabidea hartuko da. Bestelako aukerak obodonazioa eta inplantazio aurreko diagnostiko genetikoa (IADG) izan daitezke. SEF-en arabera, haurdunaldi tasa eta ondorioz, erditze tasa, nabarmen handitu daitezke teknika hauei esker (**2.Irudia**).



2.Irudia. Erditze tasa IVE-n izandako jokabide ezberdinen arabera.

Obodonazioan, emai gazte eta osasuntsuen oozitoak erabiltzen dira, oso kalitate ona izan ohi dutenak. Obodonazioa gero eta gehiago erabiltzen ari den aukera da, aipatutako amatasuna atzeratzearekin lotuta doana. SEF-en datuen arabera,

haurdunaldia lortzen duen 40 urtetik gorako emakume espainiarren %68a (erdia baino gehiago), obodonazioari esker da. Izan ere, 40 urtetik gora gameto autologo bidezko IVE zikloen %22an soilik emango da haurdunaldia; ordea, obodonazio bidez %53ra igotzen da haurdunaldi tasa, SEF-en erregistro nazionalaren arabera.

Azkenik, antzutasun kasuan gizonaren adinak emakumearenak bezainbeste eragiten ez duen arren, arrakasta tasaren igoera txiki bat ematen da kasu horietan IVE teknika semen emailerekin erabiltzen denean, IVE arruntarekin alderatuz (4).

1.1.5. Erabilerak

Antzutasuna da IVE teknikara jotzeko arrazoi ohikoena. Hala ere, gaur egun gero eta gehiago erabiltzen ari da sexu berdineko bikoteetan edota guraso bakarreko kasuetan, seme-alaba biologikoak edukitzeko. Oro har, esan daiteke IVE teknika aukera bat izan daitekeela egoera zehatzen aurrean.

SEF-en arabera, 2010ean herrialde garatuetan adin ugalkorrean zeuden bikoteen %15ak haurdun gelditzeko arazoak zituela estimatu da (5), 2019. urtean jada %20a da eta etorkizunerako goranzko joera du (5).

Igoera horren barruan hainbat faktorek parte hartu dute: fisiologikoek, ingurugirokoek eta sozio-demografikoek. Azken honetan, aipagarria da amatasuna/aitatasuna atzeratzean eman den joera.

Adinari dagokionez, bereziki emakumearena da mugatzaile garrantzitsua, hau aurrera doan heinean ugalkortasun potentzialaren jaitsiera ematen delako, 35 urtetik aurrera nabarmena izanik. Hau datu garrantzitsua da, kontuan izanda INE-ren arabera, gaur egun, amatasun (1.umearena) adinaren batezbestekoa 32,2 urtekoa dela mundu mailan, eta 32,71 urtekoa Espainian, Europako bigarren adin atzeratuena Italiaren atzetik. Urteekin aldatzen joan den datua da, 1975ean amatasun adina 28,85 urtekoa baitzen. Populazio okzidentalean amatasuna atzeratzea da lehenengo antzutasun kausa. Zahartzearen eraginez obulazioaren akatsak ugariagoak dira, oozitoen kopurua txikia eta kalitatea okerragoa da, eta ondorioz, fetuaren anomalia kromosomikoak errazago emango dira, endometrioren funtzioa okertuz doa, patologia ginekologiko gehiago izaten dituzte eta ume-galtze espontaneo gehiago ematen dira; horrez gain,

haurdunaldia ematen den kasuan ere, morbiditate obstetrikoko eta perinatal handiagoa dute (6).

Herrialde garatuetan goruntz doan beste faktore bat obesitatea da. Gaur egun pandemiko kontsideratu daitekeen gaixotasun honek, pazientearen osasun pertsonalean eragiteaz gain, antzutasunean eragiten du, ebidentzia berriek adierazi duten bezala. Honek, GMI (Gorputz Masa Indizea) altuaren eta ugalkortasun pronostiko okerragoaren arteko korrelazioa erakutsi du. GMI altu batek bide ezberdinak kaltetu ditzake, hala nola: ardatz hipotalamo-hipofisiarioa, oozito kalitatea edota endometrioren funtzionalitatea (7).

1.1.6. Konplikazio obstetrikoko-perinataletan eragina

Medikuntza alorrean IVE, teknika berria da. Hau dela eta, ikerketak martxan dihardute teknika optimizatu eta gero eta arrakasta tasa altuagoak lortzeko, baita maila obstetrikoko eta perinatalean izan dezakeen inplikazioa ezagutzeko ere. Gaur egun badaude ikerketak IVE teknika eta konplikazio obstetrikoko-perinatalen arteko erlazioa baieztatzen dutenak (8)(9)(10). Hauetan azpimarragarria da haurdunaldiko eritasun hipertentsiboari eman zaion garrantzia.

1.2. HAURDUNALDIKO ERITASUN HIPERTENTSIBOA

Haurdunaldian hipertentsioaren diagnostikoa egin ahal izateko 2 neurketetan tentsio arterial sistolikoa (TAS) ≥ 140 edota tentsio arterial diastolikoa (TAD) ≥ 90 mmHg izan behar da; bi neurketen artean 6 orduko tartea utziz (11).

1.2.1. Garrantzia klinikoa

Hipertentsioa haurdunaldiko konplikazio mediko ohikoena da, haurdunaldien %10-15ean agertzen delarik. Maiztasunean ez ezik, bere garrantzia ama eta umekian eragiten dituen ondorioetan ere badago (12) (13).

Herrialde garatuetan, haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa haurdunaren lehenengo heriotza kausa da (12); OME (Osasunerako Mundu-Erakundea)-ren arabera haurdunen heriotzen %16aren errudun. Honek haurdunaldian zehar zein haurdunaldi osteko 42 egunera arteko heriotzak barne hartzen ditu.

Morbilitate aldetik, etorkizunera begira alterazio baskular eta metabolikoei hasiera eman diezaieke; modu horretan, haurdunaldiko hipertentsioa jasan ostean hipertentsio kronikoa izateko aukerak handituz. Pre-eklampsia/eklampsia aurrekariak dituzten emakumeek arrisku bikoitza dute garun-hodietako istripuak, arritmiak eta bihotz gutxiegitasunagatiko ospitaleratzeak izateko. Epe luzera begira, hamar bider arrisku altuagoa dute giltzurrun gutxiegitasun kronikoa jasateko (14).

Umekiari dagokionez, haurdunaldiko hipertentsioa morbi-mortalitate perinatalaren eragile garrantzitsua da. Hipertentsioaren ondoriozko plazentaren alterazioek umetoki arteriaren fluxu murrizketa dakarte, ondorioz umetoki barneko hazkuntza muga dezakete (UBHA). Honek, heriotza perinatalaren arrisku altua izanik, haurdunaldia behar baino lehenago bukatzeko indikazioa izango luke (15).

Gauzak horrela, egoeraren larritasuna ulertu behar da, haurdunaldiko hipertentsioaren intzidentzia handitzen ari delako eta gaur egun, ez dagoelako prebentziorako neurri eraginkorrik (15).

1.2.2. Sailkapena

SEGO (*Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*)-k sailkapen hau egiten du haurdunaldian aurki daitezkeen eritasun hipertentsibo motak bereizteko:

- **HTA kronikoa:** haurdunaldi aurretiko hipertentsioa edo 20.astea baino lehen diagnostikatu dena. 20.astetik aurrera diagnostikatu bada baino erditu osteko 12.astean mantentzen bada, multzo honetan sartuko da baita ere.
- **Haurdunaldiko hipertentsioa:** haurdunaldiko 20.astetik aurrera agertzen den hipertentsioa litzateke, erditu osteko lehenengo asteetan desagertzen dena.
- **Pre-eklampsia:** haurdunaldiaren 20. astetik aurrera agertzen den hipertentsioa, proteinuriarekin batera. Arina edo larria izan daiteke.
- **Pre-eklampsia larria:** preeklampsia batean tentsio arterial sistolikoa ≥ 160 mmHg denean edota tentsio arterial diastolikoa ≥ 110 mmHg denean, edo proteinuria larria denean (≥ 2 gramo 24 orduko gernuan). Pre-eklampsia larritzat onartu daiteke irizpide zehatzen aurrean ere (sintoma edo kalte multiorganikoa dagoenean) (**2.Taula**):

2. Taula. Pre-eklampsia larriaren irizpideak. Larritzat hartuko da hurrengo irizpideetatik bat edo gehiago baldin badago.

<ul style="list-style-type: none"> • TA sistolikoa ≥ 160 mmHg edo/eta TA sistolikoa ≥ 110 mmHg 6 orduko aldea duten bi neurketetan, pazientea atsedenean egonda • Proteinuria ≥ 2 gramo/24 orduko gernuan • Oliguria ≤ 500 ml/24 orduko gernuan • Cr plasmatikoa $>1,2$ mg/dL • Garuneko zein ikusmeneko alterazioak (hiperreflexia eta klonusa, zefalea larria, eskotomak, ikusmen lausotua, amaurosia). • Biriketako edema edo zianosisa • Epigastriko edo eskuineko hipokondrioko mina • Gibekeko froga funtzionalen alterazioa • Alterazio hematologikoak: tronbozitopenia, hodi barmeko koagulaziorreiatua, hemolisia • Fetuan eragina duten alterazio plazentarioak

- **Eklampsia:** pre-eklampsia duen paziente batean konbultsio toniko-klonikoak agertzen direnean eta bestelako zergatiak baztertu direnean. Pre-eklampsia konplikazio larriena da.
- **HTA kronikoari gehitutako pre-eklampsia:** zaila da honen diagnostikoa egitea baina hipertentsio kronikoa duen emakume batean aurretik pre-eklampsian aipatutako zeinuen edota sintoma multiorganikoen aurrean susmatu beharko da beti.
- **HELLP sindromea:** Mundu mailan %25eko heriotza-tasa duen sindrome multisistemiko larria bat da, pre-eklampsia larria duten gaixoen %10-25an gertatzen delarik, kasu batzutan tentsio normalarekin ere ager daitekeen arren. Kasu horietan diagnostikoa zaila izan daiteke (16).
 - H \rightarrow *hemolysis* (anemia)
 - EL \rightarrow *elevated liver enzyme* (transminasak altu)
 - LP \rightarrow *low platelets* (plaketopenia)

1.2.3. Arrisku faktoreak

Orain arteko literaturan hainbat arrisku faktore posiblez hitz egin da, horien artean nagusienak: pre-eklampsia aurrekari pertsonalak edo familiarak izatea, nuliparitatea, haurdunaldi anizkoitza eta adina (<19 eta batez ere $40<$). Bestetik, bigarren mailako

faktoreak: haurdunaldi aurretiko HTA, giltzurrun gutxiegitasuna, edo diabetesa izatea, gaixotasun autoinmuneak (LES edo antifosfolipido antigorputzen sindromea), haurdunaldi aurreko GMI altua ($30 <$) eta amaren arraza afroamerikarra izatea. Jatorri multifaktorialeko gaixotasun bezala definitu denez, oraindik ikertzeke daude gaixotasun honetan eragin dezaketen egoerak.

2. HELBURUAK

- 2.1. *In vitro* ernaketak haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan duen eragina aztertzea
- 2.2. Iozketa jasan duen enbrioia edo enbrio freskoa erabiltzearen arteko aldea haurdunaldiko eritasun hipertentsiboari dagokionean.
- 2.3. Emaila baten oozitza erabiltzeak izan dezakeen eragina haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan

3. MATERIALA ETA METODOAK

Literatura zientifikoan gaiari buruz argitaratutako ikerketak bildu eta hauen errebisio bibliografikoa egin da.

Informazioa biltzeko iturri ezberdinak erabili dira. Alde batetik, helburuei erantzuten dieten ikerketen bilaketarako honako datu baseez baliatu gara: Pubmed-medline, Embase, Tripdatabase, Cochrane library, KlinikalKey, UpToDate eta Dynamed. Horiez gain, informazio orokorra (definizioak, sailkapenak eta datu epidemiologikoak) eskuratzeko SEF, SEGO, ESHRE eta INE-ren web-orriak ere erabili dira. Bilaketa zuzenaz gain, erabilitako ikerketa batzuk beste artikulua batzuen aipamenetatik lortuak izan dira.

Datu baseen bilaketan hitz gakoak eta ingelerazko MeSH (*Medical Subject Headings*) terminoak erabili dira, AND eta OR antolatzaile boolerianoekin konbinatuz:

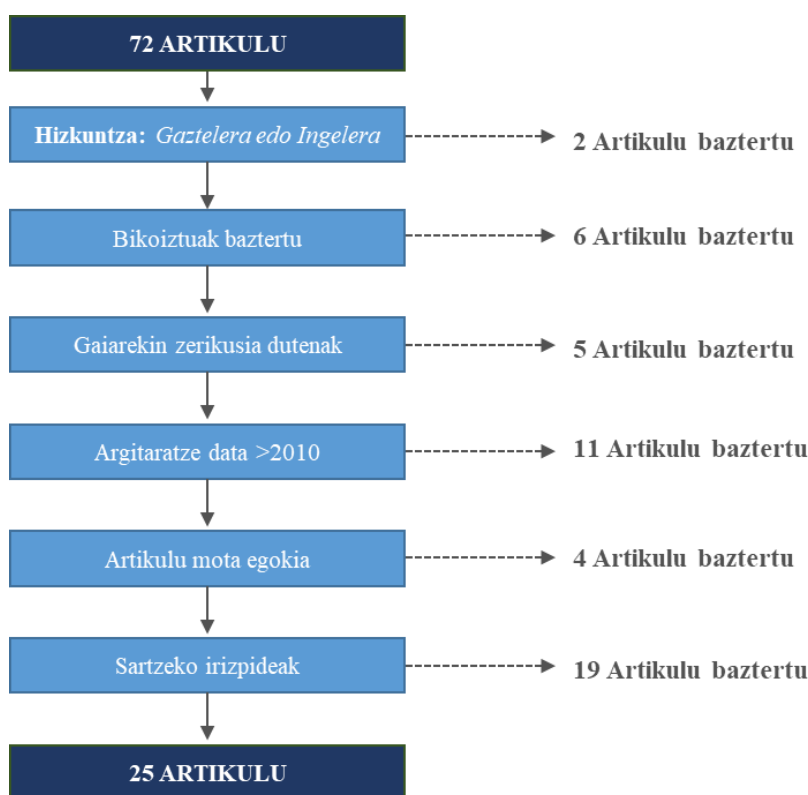
“In vitro fertilization”, “IVF”, “FIV”, “assisted reproductive technology”, “ART” “TRA”, “obstetric complications”, “obstetric outcomes”, “PIH”, “egg donation”, “frozen embryo transfer”, “frozen embryo”.

MeSH terminoak: “fertilization in vitro”, “assisted reproductive techniques”, “pregnancy outcome”, “pregnancy complications”, “pregnancy-induced

hypertension”, “gestational hypertension”, “pre-eclampsia”, “oocyte donation” “donor conception”.

Artikulu erabilgarrien lehenengo muga ipini da bilatzaileetako filtroak erabiliz: Pubmed-en “free full text”, “10 years”, “humans”; Cochrane-n “abstract”; Tripdatabase-n “systematic reviews”; ClinicalKey-en “systematic reviews”, “meta-analyses”.

Eskuratutako artikuluekin onartze/baztertze sailkapena egin da (**3.Irudia**).



3. Irudia. Diagrama. Artikuluen onartze/baztertze sailkapena

Lehenik eta behin, gaztelaniaz eta ingeleraz aurkitutako artikuluen izenburuak eta laburpenak irakurrita, bikoiztuak eta gaiarekin zerikusirik ez dutenak baztertu dira. Ondoren, argitaratze datei erreparatu zaie. 2010.urtean ipini da muga; izan ere, lagundutako ugalketa medikuntzaren alor gazte bat izanik, etengabeko berrikuntza ematen ari da teknika mota eta kalitatean, eta urte gutxiko epean emaitzetan alde

nabarmena egon daiteke. 2010. urtetik aurrerako artikuluetan, ikerketa egitean oinarritu ez direnak (kasu erreportaiak eta laburpenak) eta kasu serieak baztertu dira. Erabilgarriak izan diren ikerketa motak honakoak izan dira: kohorte erretrospektibo eta prospektiboak, metaanaliak eta errebisio bibliografiko zein sistematikoak. Azken hauekin errebisioan sartzeko /ez sartzeko irizpideak erabili dira; horretarako, CASPE txantiloien laguntzaz ebaluazio kritikoa egin da (**3.Taula**).

3. Taula. Errebisioan sartzeko /ez sartzeko irizpideak

SARTZEKO IRIZPIDEAK	EZ SARTZEKO IRIZPIDEAK
Gizakietan oinarritutako ikerketa	Animalietan oinarritutako ikerketa
Laginaren tamaina (n) egokia: >100	Laginaren tamaina (n) txikia: <100
Ikerketa obserbazionaletan paziente guztien jarraipen egokia egin izana	Paziente batzuen jarraipena galdu izana
Gaiarekin lotura izateaz gain ikerketaren helburuak bilatzen direnak izatea	Gaiarekin lotura izan arren ikerketaren helburuak beste batzuk izatea: - IVE motak beraien artean alderatzea - Konplikazio perinatalak soilik aipatzea - Konplikazio obstetrikokoak aipatzea baina haurdunaldiko HTA ez aipatzea
Parekatze egokia(*): - Taldeen artean - Talde bakoitzaren barnean	Parekatze falta edo desegokia

(*)Aldagaien parekatzea egokituz hartzeko honako datuak kontsideratu dira: ernalketarako teknika mota (IVE konbentzionala eta ICSI), gameto mota (autologo edo emailearena), enbrioi mota (aurreizoztua edo ez), enbrioi kopurua (bakarra edo bikiak), haurdunaldiaren data, amaren adina, arraza, GMI, tabakoa, komorbilitateak, paritatea, amaren fertilitate maila (fertila, subfertila edo infertila) eta konplikazio hipertentsibo mota (haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa orokorrean, haurdunaldiko hipertentsioa edo pre-eklampsia).

Kontrol taldeari dagokionez, helburuaren arabera kontrol talde egokiak dituztenak erabili dira (**4.Taula**):

4. Taula. Kontrol taldearen aukeraketa

IKERKETA HELBURUA	KONTROL TALDEA
IVE-ren eragina haurdunaldiko eritasun hipertentsiboan	Ernalketa naturala
Obodonazio kasuan	Oozito autologoak
Enbrioi izoztuen kasuean	Enbrioi ez-izoztuak

Bilaketa hasierako 72 artikulutik abiatuta, 25 erabili dira jarritako mugak direla medio. Aipatu, hauen artean lehentasuna eman zaiela ebidentzia maila altuena dutenei: errebisio sistematiko eta metaanlisi berriak.

4. EMAITZAK

4.1. IN VITRO ERNALKETAK HAURDUNALDIKO ERITASUN HIPERTENTSIBOAN DUEN ERAGINA

Hainbat ikerketek aztertu dute haurdunaldiko eritasun hipertentsiboaren arriskua *in vitro* bidezko ernalketan, haurdunaldi espontaneoekin alderatuta.

Zhu et al. (2016)-en kohortean (9), haurdunaldiko hipertentsioari dagokionean, arriskua estatistikoki esanguratsua da: aOR (*Odds Ratio* doitua) 2.58 (%95eko konfiantza tarte (KT) 2.11-3.15), $p < 0.001$. Haurdunaldi anizkoitzak (umeki bat baino gehiagokoak) barne hartu gabe aOR 1.99ra jaisten da, estatistikoki esanguratsua izaten jarraitzen duen arren, $p < 0.001$. Haurdunaldi anizkoitzen arteko konparaketan, ordea, IVE bidezko haurdunaldiek ez dute arrisku altuagoa adierazi ($p = 0.127$), beste ikerketa batzuek ere dioten bezala(8)(17). Pre-eklamsiari buruz, haurdunaldi bakarrak eta anizkoitzak bereizita aztertzerakoan, ez dago datu esanguratsurik; $p = 0.21$ eta $p = 0.471$ izanik.

2012ko errebisio sistematiko batean ere (10), pre-eklamsiarako arriskua ikerketa horren bigarren mailako ondorioa izan arren, IVE kasuen pre-eklamsiarako arrisku esanguratsua ezeztatzen du.

Venetis et al. (2015)-en errebisio sistematikoak (18), bildutako ebidentzian oinarrituta, IVE bidezko haurdunaldietan eritasun hipertentsiborako (haurdunaldiko hipertentsioa zein pre-eklampsia) arriskua altuagoa dela dio.

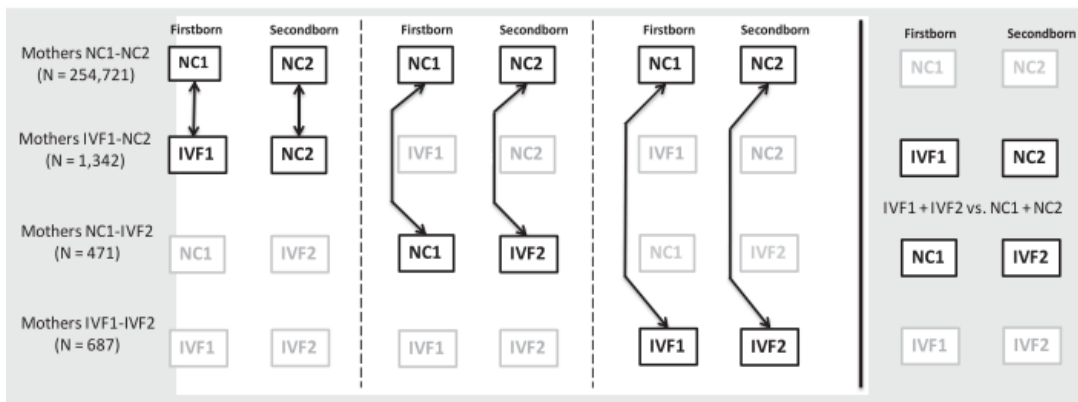
Arrisku hori fertilitate mailarekiko independentea den ikusteko, fertilitate mailaren araberrako parekatzea duen kohorte ikerketa bati erreparatu zaio, *Raatikainen et al.*(2012) (19). Ikerketa honek kontrol taldeko populazio subfertil dauka (haurdunaldi espontaneoak lortu arren 2 urte baina gehiago behar izan dituztenean). Kasu honetan, pre-eklampsia neurtzen da eta honetan ez dago ezberdintasun esanguratsu estatistikorik intzidentzien artean ($p=0.28$).

Nagata et al. (2019)-ek (20), haurdunaldi espontaneoekin alderatzen ditu hiru talde: obulazioaren indukzioa jasan duten haurdunaldi naturalak, IVE konbentzionalekoak, eta ICSI bidezkoak. Hauetatik, haurdunaldiko HTA izateko arrisku esanguratsua adierazi duten bakarrak ICSI eta batez ere IVE konbentzionala izan dira, azken honen aOR 1.41 izanik (%95eko KT 1.13-1.76), obulazioaren indukzioa jasan dutenak haurdunaldi espontaneoaren arrisku esangura berean jarritz.

Farhi et al. (2013) -en ikerketa aipagarria da (21). Ez du esangura estatistikorik aurkitu haurdunaldi espontaneo eta IVE bidezkoen artean, haurdunaldiko hipertentsioari dagokionez, emaitzak hauek izanik: IVE-ren arriskua orokorrean aOR 1.49 (%95eko KT 0.93-2.38), IVE konbentzionala aOR 1.63 (%95eko KT 0.89-2.99) eta ICSI-ren aOR 1.41 (%95eko KT 0.84-2.38).

Woo et al. (2017)-en kohorteak (22) IVE-ren eraginak aztertzen ditu haurdunaldi espontaneoekin alderatuta, baina kasu honetan emakume berdinean, pertsona ezberdinen komorbilitateen nahaslea ekiditeko. Ama berdinean ikertu ahal izateko, emakumeak ikerketa momentu bakoitzean zuen adina neurtu, eta batetik besterako adin ezberdintasuna erregresio modelo batekin kalkulatu da, adin desberdintasun esanguratsuak ez zirenak bakarrik onartuz. Haurdunaldiko hipertentsiorako arriskua esanguratsua izan da IVE kasuetan ($p=0.03$); pre-eklampsia kasuak, ordea, ez ($p=0.59$).

Seggers et al.(2016) kohortean (23), ama berdinen IVE eta espontaneo arteko konparaketaz gain ama ezberdinen arteko konparaketa egiten du; paritatearen araberrako konparazioa eginez, aldagai hau ere kontuan hartzeko (**4.Irudia**).



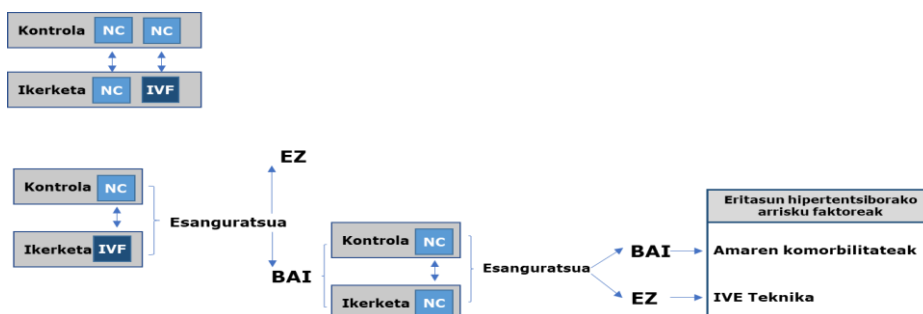
4.Irudia. Ezkerreko zutabe grisa: paritatearen eta ernalketa motaren arabera lau taldeak. Erdiko hiru zutabe txuriak: kontrol taldearekiko konparaketak dira, paritatearen arabera. Eskuineko zutabe grisa: anai-arreben konparaketa IVF1-NC2 eta NC1-IVF2 taldeak erabiliz, IVF guztiak NC guztiekiko alderatuz.

Seggers et al. 2016-tik ateratako irudia.

Ama ezberdinen arteko konparaketa:

Paritatea eta haurdunaldi motaren arabera lau ama talde sortzen dira (NC=ernalketa espontaneo, IVF=*in vitro* ernalketa): 1.NC-2.NC, 1.NC-2.IVF, 1.IVE-2.NC, 1.IVF-2.IVF., lehenengoa (1.NC-2.NC) kontrol taldea izanik. Gainontzeko ama taldeak kontrol taldearekin alderatzen dira, paritatearen arabera parekatuz: 1. umeak alde batetik, eta 2.umeak bestetik. Modu honetan, ikerketa taldearen ernalketa espontaneo eta IVE ernalketa, kontrol talde espontaneotik dagozkien umeekin alderatzen dira

1.umeen arteko zein 2.umeen arteko konparaketan, bietan, eritasun hipertentsiborako joera esanguratsua balitz, arriskua amaren komorbilitateei leporatuko litzaioke; ordea, soilik IVE taldea espontaneoarekin alderatzean ematen bada esangura, IVE-ri leporatuko litzaioke arriskua (**5.Irudia**). Eraitza horiek lortzeko, beraz, beharrezkoa da ama bakoitzaren bi konparaketak kontuan hartzea. Kasu honetan, konparaketa guztietan eritasun hipertentsiborako arriskua ez esanguratsua izan da.

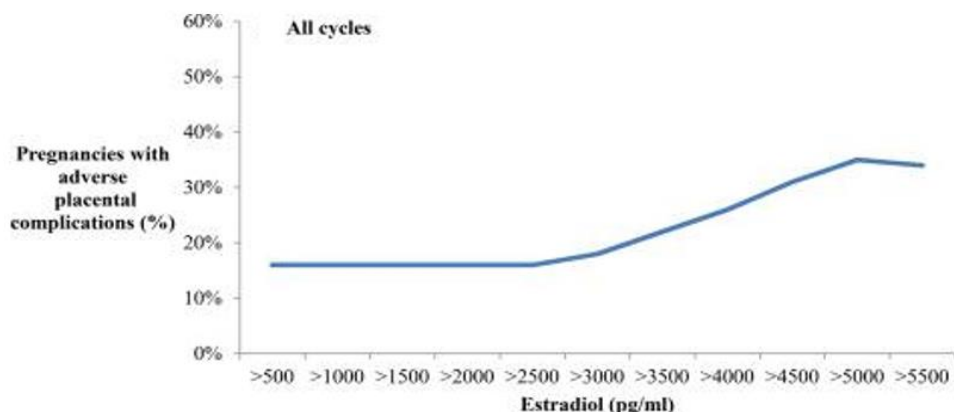


5.Irudia. Eritasun hipertentsiborako arrisku faktore eragileen estratifikazioa, ama bakoitzaren bi ernalketak kontuan hartuz.

Ama berdinean konparaketa:

Kasu honetan, ama berdinean modu ezberdinean ernaldutako emakumeak alderatzen dira, amaren komorbiditateak ez dezaten jokatu nahasle faktore bezala. Horretarako, aurreko lau taldeetatik soilik bi talde erabili dira, ama berdinean bi ernalketa mota ezberdin dituzten taldeak: 1.NC-2.IVF eta 1.IVF-2.NC. Espontaneo(NC) guztiak IVE guztiarekin alderatu dira, eta kasu honetan ere, arriskua ez da esanguratsua izan, aOR=0.89 (%95eko KT 0.66-1.20).

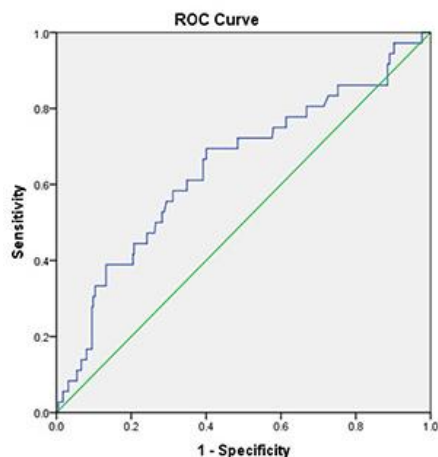
Bestalde, *Royster et al.* (2016)-en ikerketak (24), ICSI bidezko haurdunaldietan plazentazioarekin harremana duten konplikazioak (artean haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa), estradiol maila altuekin lotzen ditu: konplikazio plazentarioek estradiol pikoaren maila altuetan (>3.000 pg/mL) estatistikoki lotura esanguratsua adierazi dute OR 1.36 (%95eko KT 1.13-1.65) $p < 0.001$ (**6.Irudia**).



6.Irudia. Estradiol pikoaren eragina konplikazio plazentarioetan. Estradiol pikoaren 500 pg/mL -ko igoera bakoitzeko konplikazio plazentarioak emateko arriskuaren (%) adierazpena.

Royster et al., (2016)-en kohortetik hartutako grafika.

Estradiol maila altuak, konplikazio plazentarioen barruan, zehazki haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa aurreikusteko duen gaitasuna neurtzeko, ROC kurba aztertzen da: kurba azpiko eremua edo AUC (*Area Under Curve*) 0.65 (%95eko KT 0.54-0.74, $P < 0.05$) izanik (**7.Irudia**).



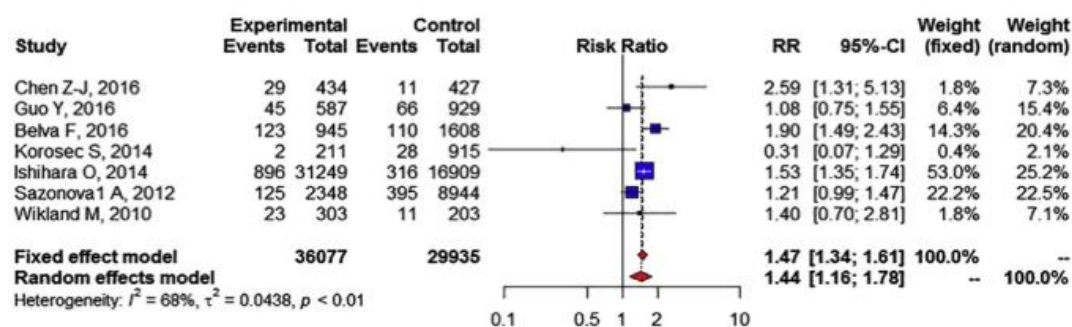
7. Irudia. Haurdunaldiko eritasun hipertentsiboen ROC kurba, estradiol maila altuen arabera. Estradiol maila altuak haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa aurreikusteko duen gaitasuna ebaluatzen duen ROC kurba.

Royster et al., (2016)-etik ateratako ROC kurba

4.2. IZOKETA JASAN DUEN ENBRIOIA EDO ENBRIOI FRESKOA ERABILTZEAREN ARTEKO ALDEA HAURDUNALDIKO ERITASUN HIPERTENTSIBOARI DAGOKIONEAN

Roque et al. (2019) errebisio sistematikoak (25), izozketa jasan duten enbrioien arriskua aztertzen du. Enbrioi freskoekin alderatzerakoan, ez da esanguratsua izan haurdunaldiko hipertentsioa, RR (arriku ratioa) 1.03 (%95eko KT 0.48-2.18); hiru ikerketetan aztertua eta ebidentzia maila baxuarekin (2/4). Pre-eklampsia arriskua ordea, RR 1.79 (%95eko KT 1.03-3.09); hiru ikerketetan aztertua eta ebidentzia maila moderatuarekin (3/4), emaitza estatistikoki esanguratsua izan da .

Sha et al. (2018) metaanalisian ere (26) enbrioi aurre-izoztuak freskoekin alderatzen dira. Ikerketa honen arabera, konplikazio obstetrik-perinatal batzuen aurrean izozketak babes efektua duen arren, haurdunaldiko hipertentsiorako arriskutsuagoa da, kalitate altuko zazpi ikerketa bat datozelarik hortan: aOR 1.44 (%95eko KT 1.16-1.78). Zazpi ikerketen artean heterogeneitate esanguratsua dago (I^2 %68) (**8.Irudia**). Ikerketa heterogeneoena baztertu eta 6 ikerketen arteko sentzibilitate analisia eginez, heterogeneotasun onargarria izan da ($p=0.62$).



8. Irdia. Forest plot. Haurdunaldiko hipertentsioa izozketa jasandako eta izozketa jasan gabeko enbrioien artean. *Sha et al.*, (2018)-etik ateratako irudia.

Shi et al. (2018)-en entsegu klinikoak (27), ziklo naturalak soilik aztertuz, ez du ezberdintasunik aurkitu izozketa jasandako eta enbrioi freskoen arteko pre-eklampsia arriskuan: RR (arrisku ratioa) 0.75 (%95eko KT 0.24-2.35), $p=0.62$. Ikerketa honekin bat dator *Korosec et al.* (2014) (28).

4.3. EMAILE BATEN OOOZITOA ERABILTZEAZ IZAN DEZAKEEN ERAGINA HAURDUNALDIKO ERITASUN HIPERTENTSIBOAN

Elenis et al. (2015)-en kohortek (29) gameto autologo bidezko IVE-ekin alderatzen ditu obodonazio bidezko IVE izan dutenak. Honetan, obodonazio bidezkoek haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa izateko arriskua aOR 1.66 (%95eko KT 0.54-5.08) dela adierazten du, emaitza estatistikoki ez esanguratsua izanik. Bestetik, obodonaziorako indikazioak aztertzean obulutegi erreserba baxua izan da arrazoi nagusia, konplikazio obstetrikoki gehien adierazi dituen izatearekin batera.

Bestalde, *Rodriguez-Wallberg et al.* (2019) -en kohortean (30), konparaketa berdina eginez, haurdunaldiko eritasun hipertentsiboaren arriskua lau bider handiagoa da obodonazio kasuetan, aOR 4,25 (%95eko KT 2,61-6,92). Zehazki, haurdunaldiko hipertentsioaren arriskua aOR 3,73 (%95eko KT 1,57-8,86) eta pre-eklampsiarena aOR 3,99 (%95eko KT 2,27-7,0), estatistikoki oso emaitza esanguratsuak izanik **(5.Taula)**.

5. Taula. IVE oozito autologo edo obodonazioa izatearen arabeko konplikazio obstetrikoen analisia. Rodriguez Wallberg et al.(2019)-etik modifikatutako taula.

	aOR	95% KT	p
Konplikazio obstetrikak ^a	1.94	1.42-2.66	<.001
Eritasun hipertentsiboak ^a	4.25	2.61-6.92	<.001
Haurdunaldiko hipertentsioa ^a	3.73	1.57-8.86	.003
Pre-eklampsia ^a	3.99	2.27-7.00	<.001

^aParekaketa: GMI nuliparitatea eta tabakoa

aOR: Adjusted odds ratio

KT: Konfiantza tartea

Kontrol taldea: Oozito autologo bidezko IVE konbentzional zein ICSI-ak

Kennedy et al. (2019) kohorteak (31) kontrol taldearekin (IVE gameto autologodunak) alderatuz emailea izan dutenen arriskua aztertzen du, eman den gameto motaren arabera azpisailkatuz. Haurdunaldiko eritasun hipertentsiborako arrisku esanguratsua adierazi duena obodonazioa izan da (aOR 2.67; 9%95eko KT 1.77–4.05). Enbrioi osoa emailearena izanda ere, estatistikoki esanguratsua adierazi da kontrol taldearekiko (aOR 2.35; %95eko KT 1.33–4.15). Espermatozoide emaile bidezko ernalketak ordea (aOR 1.31; %95eko KT 0.90–1.90), ez du esangura estatistikorik adierazi (**6.Taula**).

6. Taula. Haurdunaldiko eritasun hipertentsiboaren (HEH) arriskua gameto emaile motaren arabera. Kennedy et al.(2019)-etik modifikatutako taula.

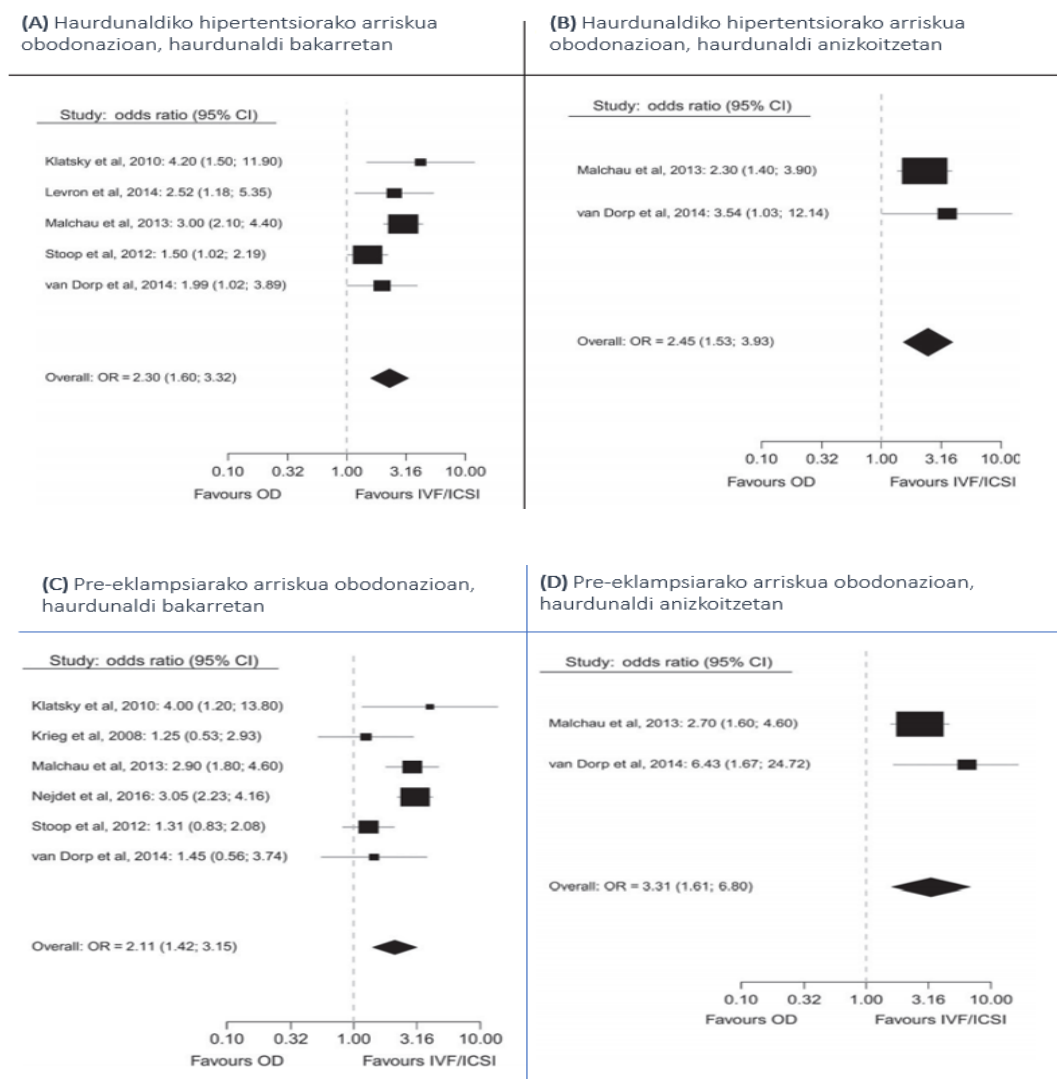
	Total	HEHN(%)	OR (95% CI)	aOR ^a (95% CI)
Kontrolak	3675	222 (6.0)		
Semen emaileak	478	37 (7.7)	1.30 (0.88-1.88)	1.31 (0.90-1.90)
Obodonazioak	276	140 (14.5)	2.64 (1.79-3.81)	2.67 (1.77-4.05)
Embrioi emaileak	122	16 (13.1)	2.35 (1.27-4.08)	2.35 (1.33-4.15)
Guztira	4551	315 (6.9)		

^aAldagai anitzeko analisia: amaren adina, GMI, ICSI eta paritatea

OR: Odds ratio

Storgaard et al. (2017)-en errebisioak (32) IVE obodonaziodunak IVE oozito autologodunekin alderatuz, eritasun hipertentsiborako arrisku altuagoa adierazi du (**9.Irudia**). Haurdunaldiko hipertentsioa ume bakarren kasuan aOR 2.30 (%95eko KT 1.60-3.32) eta haurdunaldi anizkoitzetan aOR 2.45 (%95eko KT 1.53-3.93) izan da.

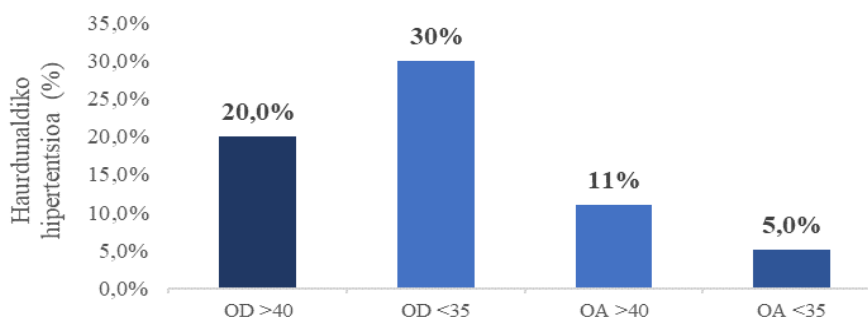
Pre-eklamsiaren kasuan, ume bakarren arriskua aOR 2,11 (%95eko KT 1,42-3,15) eta haurdunaldi anizkoitzen arriskua aOR 3,31 (%95eko KT 1,61-6,80) izan da. Ebidentzia gradu moderatua egon da ikerketa hauetan (3/4).



9. Irudia. Forest Plot. Obodonazio bidezko haurdunaldien eritasun hipertentsiorako arriskua ikerketen errebisioan: (A) eta (B) haurdunaldiko hipertentsioari buruz, eta (C) eta (D) pre-eklamsiari buruz. *Storgaard et al.*(2017) errebisiotik ateratako irudia.

Obodonazioak adinarekin duen lotura sendoa izan arren, errebisio honek aztertzen duen kohorte txiki batek, *Keegan et al.* (2007) (33), obodonazioen haurdunaldiko hipertentsioa autologoekin alderatzean, >40urte eta <35urte azpitaldeak banatuz, arrisku altuena obodonazioa izan dutenen <35 urteko taldean ikusi da, talde honen

%50-ak obulutegiko gutxiegitasun goiztiarra zuelarik. Hala ere, obodonazioen artean, ez da estatistikoki esanguratsua izan <35 eta >40 urteko taldeen konparaketa.



10.Irudia. Haurdunaldiko hipertentsiorako arriskua ume bakarreko haurdunaldietan. Oozozito emaile (OD) edo oozito autologoa (OA) den arabera, eta adinaren arabera (<35 urte edo >40 urte).

Haurdunaldiko eritasun hipertentsiborako arriskua konparatzean, IVE-rako aldagaiak bereiztean datza *Luke et al.* (2019) -en ikerketa (34). Izoztu gabeko gameto autologodun IVE-ak oinarritzat erabili dira, hauek haurdunaldi espontaneoekiko arriskurik ez dutela ikusi ostean aOR 1.04 (%95eko KT 0.99-1.08). IVE-en barruan, haurdunaldiko eritasun hipertentsiborako arriskua adierazi dutenak honakoak izan dira:

- Gameto autologoak erabili diren kasuan, soilik enbrioi izoztu bidezko IVE-ak aOR 1.30 (%95eko KT 1.20-1.40).
- Obodonazio kasuetan, bai izoztu aOR 1.70 (%95eko KT 1.47-1.96) zein ez izoztuek aOR 1.92 (%95eko KT 1.71-2.15) arrisku altuagoa adierazi dute era esanguratsuan.

Storgaard et al.-en errebisioan aipatzen den kohorte batek ere (35), behin obodonazioen pre-eklampsiarako arriskua erakutsita, hauen artean izozketa jasan dutenak jasan ez dutenekin alderatuz, adierazi du arriskua ez dela esanguratsu izan: aOR 0.50 (%95eko KT 0.21-1.10).

5. EZTABAIDA

5.1. IN VITRO ERNALKETAK HAURDUNALDIKO ERITASUN HIPERTENTSIBOAN DUEN ERAGINA

Hasteko, jakina da haurdunaldi anizkoitzek eritasun hipertentsiborako arriskua badutela berez. Horrek justifika dezake IVE bidezko haurdunaldi anizkoitzekiko aldea esanguratsua ez izatea.

Orokorrean, ebidentzia gehienak dio eritasun hipertentsiborako (batez ere haurdunaldiko hipertentsiorako) IVE-ren arriskua espontaneoena baina handiagoa dela; hala ere, fertilitate maila baxuko kontrol taldearekin parekatzean (19), arriskuak esangura galtzen du. Berdina gertatzen da ama berdineko ikerketetan (komorbilitate berdineko emakumea erabiltzean datzana), paritatearekiko parekatzea egin ostean, IVE eta haurdunaldi espontaneo alderatzerakoan (23). Beraz, pentsa daiteke fertilitate maila baxuak eta amaren komorbilitateek eritasun hipertentsiboan eragina izan dezaketela independenteki, batak zein besteak nahasle faktore moduan jokatuz.

Farhi et al. (2013) izan da faktore nahasleen kontrol egokienetarikoa izan duena: amaren adina, hezkuntza, aurrekari obstetrikokoak, HTA kroniko eta diabetes aurrekariak, GMI eta tabakoa kontuan hartuz. Kasu honetan oinarrituz, parekatze hobereana izan duten ikerketek ez dute esangurarik adierazi. Hala ere, nahasleak ekidite aldera parekatze hobereana bilatu arren, ezinezkoa izan da komorbilitate guztiak ekiditen dituen ikerketarik lortzea. Gainera, baliteke eritasun hipertentsiboa bultzatzen ez diren arrisku faktoreek ere parte hartzea. Hori dela eta, jasotako datuekin ezin zaio IVE teknika berari leporatu arriskua. Hala ere, konplikazio obstetrikoen eraginean, IVE teknikak izan dezakeen kalte-mekanismoa azaltzen duten hipotesiak daude literatura zientifikoan, laborategiko tekniken ondoriozko estres eta alterazio epigenetikoekin erlazionatzen dituenak (36) (37) (38).

Bestetik, *Royster et al.*-en ikerketan, ICSI bidezko haurdunaldiak estradiol maila altuekin asoziatzean, plazentaren konplikazioak jasateko arrisku altuagoa ikusi da. Honi azalpen bat ematen dion hipotesia honakoa litzateke: enbrioia inplantazio garaian estradiol maila supra-fisiologikoak izateak, plazentazio anomaloa eragiten duela, gerora emango diren konplikazio plazentarioak erraztuz (39).

5.2. IZOZKETA JASAN DUEN ENBRIOIA EDO ENBRIOI FRESKOA ERABILTZEAREN ARTEKO ALDEA HAURDUNALDIKO ERITASUN HIPERTENTSIBOARI DAGOKIONEAN

IVE bidezko haurdunaldietan, izozketa jasandako enbrioia arrisku handiagoa adierazi du orokorrean; baina hainbat ikerketetan (27)(28), soilik ziklo naturalean transferitutako enbrioia aztertuz, arrisku handiagorik ez dagoela ikusi da. Beraz, pentsa daiteke enbrioia transferentziarako ziklo artifiziala erabiltzea, estradiol maila altuagatik, eritasun hipertentsiborako arriskutsuagoa izan daitekeela, enbrioia izoztua izan den edo ez den faktorearekiko independenteki.

Izozketaren eragina ikertzean ere, faktore nahasle gehien ekidin dituzten ikerketak erabili dira, baita “enbrioia garapen maila transferentzia momentuan” bezalako faktoreak, nahiz eta azken hau, orokorrean, ez den arrisku handiagorekin erlazionatu (18). Kasu honetan, baita obodonazioen eragina ikertzean ere, interesgarria da ernalezintasun kausa zehatzarekiko parekatzea, ikerketa batzuetan (baina ez guztietan) egin den moduan. Izan ere, ernalezintasun kausa zehatzen atzean konplikazioak eragin ditzaketen faktoreak daude. Adibidez, obulutegi polikistikoen sindromea GMI altuarekin erlazionatua dago, eta honek, haurdunaldiko diabetesa errazten du. Era berean, ondorioztatu daiteke obulutegiko erreserba baxua izateak IVE ziklo artifiziala erabiltzera bultzatzen duela, honek eritasun hipertentsiboa erraztuz, esan bezala.

Nahasle faktoreak aparte, gizakian egindako ikerketa batzuk, izozketa jasandako enbrioietan alterazio ezberdinak aurkitu dituzte: bai maila molekularrean, zein blastozistoen gainazalean (40). Horrez gain, espresio genikoan ere ezberdintasunak aurkitu dira; artean, *BAX* genearen espresioan, apoptosi eta estres bideetan parte hartzen duena (41).

Xaguetan egindako ikerketa batean ikusi da izozketa prozesua jasandako oozitoetan angiopoietina maila baxuagoak daudela (42). Plazentaren baskularizaziorako odol-hodien hazkuntzarako faktore garrantzitsua izanik, honen gabezia plazentazioan arazoak espero daitezke, pre-eklampsiarako arriskua handituz (42).

5.3. OBODONAZIOAK IZAN DEZAKEEN ERAGINA HAURDUNALDIKO ERITASUN HIPERTENTSIBOAN

Obodonazio bidezko ernalketaren arriskua aztertzean, ikerketen emaitza ezberdinak lortu arren, ebidentzia handienekoek diote eritasun hipertentsiborako arrisku altuagoa dela obodonazioena, autologoekin alderatuz.

Kasu honetan, ume bakarrak bezala, haurdunaldi anizkoitzen arteko autologo-emaile konparaketa ere (IVE-OA eta IVE-OD artekoa) esanguratsua izan da; orokorrean, autologo-emaile arteko arrisku ratioa altua izan baita. Ikerketa batean ikusten da, adibidez, arrisku lauhoitza izan dela (30).

Amaren adin handia arrisku faktore nagusi bat dela jakina den arren, ikusi da arrisku altuena obodonazioa izan duten emakume gazteen azpitaldeak (<35 urte) izan duela; aldi berean, azpitalde horren kopuru handi batek (%50ak) obulutegiko gutxiegitasun goiztiarra duela aztertu da (33). Kasu honetan ere, pentsa daiteke obulutegiko gutxiegitasun baten aurrean ziklo artifiziala erabiltzeko beharra egon dela; aipatu bezala, honek ekar dezakeen arrisku altuagoarekin.

Ikerketa batzuk diotenez eritasun hipertentsiboan ematen den plazentaren garapen okerra erantzun immunologiko baten ondorioa da; oozito emailea erabiltzearen ondorioz, hartzailarentzako genetikoki ezezaguna den oozito/enbrioiaren HLA endometrioko hartzailen HLA-rekin elkartzean sortzen dena (43)(44)(45). Honekin batera, HLA konpatibilitate nabarmen handiagoa ikusi da bestelako ama-umekien artean obodonazio kasuetan ematen dena baino (46). Hipotesi hau indartuz, plazentako alterazio histologiko eta immunohistokimikoak aztertzen dituzten ikerketek adierazi dute plazentako patologia batzuk (bilitisa, deziduiti kronikoa, alterazio iskemikoak, etab.) ohikoagoak izan direla obodonazio kasuetan autologoetan baino (45)(47).

Obodonazio kasu askok izozketa jasan duenez, pentsa daiteke bata bestearen arriskua handitu dezakeen faktore nahasle izan daitezkeela. Horren aurrean, izozketa jasandako enbrioiak eta emaile bidezko oozitoak kontuan hartu dituzten ikerketetan honakoa ikusi da: obodonazio kasu guztietan izan da arrisku altuagoa, enbrioiak izozketa jasan edo ez. Ordea, oozito autologoak erabili direnean, izozketa jasandakoen arriskua

esanguratsua izan da jasan ez dutenekiko (26)(34). Beraz, ondorioztatu daiteke izozketa bera obodonazioarekiko arrisku independentea dela.

Eritasun hipertensiboen barnean, ikerketa gehienek haurdunaldiko hipertentsio eta pre-eklampsiaz hitz egiten dute; HELLP edo eklampsia bezalako eritasunak ez ohikoak izanik ez baita kasu kopuru nahikoa egon hauen arriskua balioztatzeko.

6. ONDORIOAK

IVE tratamendua jo aurretik amaren adina kontuan izan eta honen arabera aholku profesionala eman beharko litzateke; aukera optimoena eskainiz eta arriskuak azalduz. Haurdunaldi hauen kopuru garrantzitsu bat >40 urteko emakumeak dira, batez ere obodonazioan, non eritasun hipertentsiborako arriskua bereziki altua den: alde batetik adin nagusia jada arrisku faktore delako, eta bestetik, obodonazio kasuetan arrisku altuagoa ikusi delako adina kontuan izan gabe ere. Beraz, bi arrisku gehigarri lirateke. Gainera, posible da obodonaziora joko duen emakumeak obulutegi gutxiegitasuna izatea, ziklo artifizialerako tratamendu hormonal beharko duelarik, beste arriskurako faktore bat gehituz.

Bestalde, GMI altuak antzutasunean zein emaitza obstetrikoean duen eragina ikusita, gomendagarria da lagundutako ugalketarako inongo teknikarik eskaini aurretik pisu egoki bat izaten saiatzea, eta profesionalen aldetik, horretarako laguntza eskaintzea. IVE erabili behar den kasuan, espero daitezkeen arriskuez ere jakinarazi beharko da.

Urteekin joera aldatu den arren, enbrioien transferentzia kopurua kontrolatzea komeni da, enbrioi gehiago transferitzeak eritasun hipertentsiborako arriskua, beste arrisku batzuen artean, handitzen baitu.

Enbrioi izozketari dagokionez, konplikazio obstetrikiko eta perinatal batzuk gutxitzea lortu duen moduan (obulutegien hiper-estimulazio sindromea, jaioberrien pisu baxua, adin gestazionalerako tamaina txikia, aurrealdeko plazenta, plazentaren abrupzioa,...)(26), beste konplikazio batzuk maizago ikusi dira kasu hauetan (erditze osteko hemorragia, adin gestazionalerako ume handiak eta haurdunaldiko eritasun hipertentsiboa). Gauzak horrela, enbrioia izozteko erabakia pazientearen ezaugarriekiko indibidualizatu beharko litzateke, onurak arriskuak baino nagusiagoak izan daitezen. Gaur egun leku askotan nagusitzen ari den *freeze all* joera (ziklo batean

ernaltzea lortzen den enbrioi kopuru guztiaren izozketa), joera orokor bat izan ordez paziente bakoitzaren egoerara indibidualizatuz.

Laburbilduz, edozein kasutan, IVE erabilera eta IVE mota pazientearen ezaugarri zehatzen arabera indibidualizatu behar da.

Aipatu, ziklo artifizialen kontrol egokia bultzatzea komeni dela, ahal den heinean hormonak maila fisiologikoan mantenduz; behar den neurrian, behar den momentuan.

Lortutako emaitzak ikusita, eta IVE mota ezberdinen ondoriozko alterazioei buruz dauden hipotesiekin, gizakietan ikerketa sakonagoa beharko litzateke alterazio horiek ondorio obstetrikoekin (kasu honetan eritasun hipertentsiboarekin) izan dezaketen erlazioa eta kalte-mekanismoa ezagutzeko:

- IVE konbentzional eta ICSI-rako laborategi teknikek eragindako kalte mekaniko eta aldaketa epigenetikoaren inguruan, eta hauek plazentako konplikazioekin izan dezaketen harreman zuzenean.
- ICSI eta estradiol mailen arteko asoziazioan gehiago ikertu.
- Plazentaren ezaugarrien inguruan ikertu; izozketa jasandako enbrioiek edo emaile bidezko oozitoek parte hartu duten edo ez bereiziz eta alderatuz.
- Enbrioi izoztuen inguruan ikertu; hauen ezberdintasun molekular eta morfologikoen ikerketa, eta izan dezaketen kalte-mekanismoa.

Amaitzeko, faktore nahasleen eta benetako arrisku faktoreen ezagutzan ezjakintasuna egon arren, egun, ondorio nagusia izan da IVE bidezko haurdunaldiek badutela eritasun hipertentsiborako arrisku esanguratsua; beraz, arrisku altuko haurdunaldizat hartu eta maneiatu beharko lirateke.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Paulson R, Barbieri RL, Eckler K. Patient education: In vitro fertilization (IVF) (Beyond the Basics) - UpToDate. 2018;1-13. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.universidadeuropea.es/contents/in-vitro-fertilization-ivf-beyond-the-basics?search=reproduccion asistida&topicRef=7404&source=see_link#H13
2. Ledger WL. In vitro fertilization. *Curr Obstet Gynaecol*. 2002;12(5):269-75.
3. Gleicher N, Kuhnir VA, Barad DH. Unexplained infertility. *Lancet*. 2018;392(10157):1516-7.
4. Andrea Rodrigo, Gorka Barrenetxea, Manuel Muñoz ZS. Porcentajes de éxito de la fecundación in vitro (FIV). 2020;839:1-18. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/resultados-de-fiv/#fiv-convencional>
5. Fontes J, Navarro Espigares JL, Hernández E, Castilla JA. Farmacoeconomía de la Reproducción Humana: Evaluación Económica de las Técnicas de Reproducción Asistida [Internet]. 2011. 135-146 p. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/libros/libroBlanco.pdf>
6. Technologies AR, Committee R. Assisted Reproductive Technologies Review Committee Independent Review of Assisted Reproductive Technologies. Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/79D96DD80F01073ECA257BF0001C1ABB/\\$File/artrc_report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/79D96DD80F01073ECA257BF0001C1ABB/$File/artrc_report.pdf)
7. Barrios-De-Tomasi J, Barrios-De-Tomasi E, Vergara-Galicia J. Efecto de la obesidad en la reproducción femenina. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2013;44(3):8-18.
8. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014;174(1):64-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.011>
9. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology:

- A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6(October):1-11.
10. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(2):324-331.e8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.033>
 11. Martell Claros N. Gestational hypertension. *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2017;34:22-5.
 12. Moncloa AB, Valdivia EA, Valenzuela G. Redefinición de la hipertensión arterial SIMPOSIUM Redefinition of high blood pressure. 2018;64(2):191-6.
 13. Folk DM. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Overview and Current Recommendations. *J Midwifery Women's Heal.* 2018;63(3):289-300.
 14. Alvarez-Alvarez B, Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, García-Donaire JA. Trastornos hipertensivos en el embarazo: repercusión a largo plazo en la salud cardiovascular de la mujer. *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2017;34(2):85-92.
 15. CUMSILLE NUNEZ E. Hipertensión arterial y embarazo. *Bol Soc Chil Obstet Ginecol.* 1952;17(9):245-50.
 16. DynaMed. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets (HELLP) Syndrome. 2019;1-29. Disponible en: https://www.dynamed-com.proxy.queensu.ca/condition/hemolysis-elevated-liver-enzymes-low-platelets-hellp-syndrome#OVERVIEW_MANAGEMENT
 17. Domingues AP, Dinis SR, Belo A, Couto D, Fonseca E, Moura P. Impact of induced pregnancies in the obstetrical outcome of twin pregnancies. *Fertil Steril.* 2014;101(1):172-7.
 18. Venetis CA, Chambers GM. Maternal, pregnancy and neonatal outcomes following IVF pregnancies Acknowledgements. 2015;(June). Disponible en: www.saxinstitute.org.au
 19. Raatikainen K, Kuivasaari-Pirinen P, Hippeläinen M, Heinonen S. Comparison of the pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1162-9.

20. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Ayabe T, Ishizuka K, et al. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: A nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1-11.
21. Farhi A, Reichman B, Boyko V, Hourvitz A, Ron-El R, Lerner-Geva L. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2013;26(5):454-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.01.014>
22. Woo I, Hindoyan R, Landay M, Ho J, Ingles SA, McGinnis LK, et al. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108(6):993-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.014>
23. Seggers J, Pontesilli M, Ravelli ACJ, Painter RC, Hadders-Algra M, Heineman MJ, et al. Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: A population-based study using siblings. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;105(3):590-598.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.015>
24. Royster GD, Krishnamoorthy K, Csokmay JM, Yauger BJ, Chason RJ, DeCherney AH, et al. Are intracytoplasmic sperm injection and high serum estradiol compounding risk factors for adverse obstetric outcomes in assisted reproductive technology? *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(2):363-370.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.023>
25. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: A systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019;25(1):2-14.
26. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(2):330-342.e9. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.019>

27. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. *N Engl J Med*. 2018;378(2):126-36.
28. Korosec S, Ban Frangez H, Verdenik I, Kladnik U, Kotar V, Virant-Klun I, et al. Singleton pregnancy outcomes after in vitro fertilization with fresh or frozen-thawed embryo transfer and incidence of placenta praevia. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
29. Elenis E, Svanberg AS, Lampic C, Skalkidou A, Åkerud H, Sydsjö G. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: A retrospective cohort case study in Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2015;15(1):1-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0687-9>
30. Rodriguez-Wallberg KA, Berger AS, Fagerberg A, Olofsson JI, Scherman-Pukk C, Lindqvist PG, et al. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2019;35(4):314-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1528577>
31. Kennedy AL, Stern CJ, Tong S, Hastie R, Agresta F, Walker SP, et al. The incidence of hypertensive disorders of pregnancy following sperm donation in IVF: an Australian state-wide retrospective cohort study. *Hum Reprod*. 2019;34(12):2541-8.
32. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(4):561-72.
33. Keegan DA, Krey LC, Chang HC, Noyes N. Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil Steril*. 2007;87(4):776-81.
34. Luke B, Brown MB, Eisenberg ML, Callan C, Botting BJ, Pacey A, et al. In

- Vitro Fertilization and Risk for Hypertensive Disorders of Pregnancy: Associations with Treatment Parameters. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.003>
35. Nejdet S, Bergh C, Källén K, Wennerholm UB, Thurin-Kjellberg A. High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):879-86.
 36. Zandstra H, Van Montfoort APA, Dumoulin JCM. Does the type of culture medium used influence birthweight of children born after IVF? *Hum Reprod*. 2015;30(3):530-42.
 37. Behr B, Wang H. Effects of culture conditions on IVF outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115(SUPPL.):72-6.
 38. Song S, Ghosh J, Mainigi M, Turan N, Weinerman R, Truongcao M, et al. DNA methylation differences between in vitro-and in vivo-conceived children are associated with ART procedures rather than infertility. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2015;7(1):1-10. Disponible en: ???
 39. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C, Molinaro T, Barnhart KT. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2011;118(4):863-71.
 40. Chatzimeletiou K, Morrison EE, Panagiotidis Y, Vanderzwalmen P, Prapas N, Prapas Y, et al. Cytoskeletal analysis of human blastocysts by confocal laser scanning microscopy following vitrification. *Hum Reprod*. 2012;27(1):106-13.
 41. Shaw L, Sneddon SF, Brison DR, Kimber SJ. Comparison of gene expression in fresh and frozen-thawed human preimplantation embryos. *Reproduction*. 2012;144(5):569-82.
 42. Cho IA, Lee YJ, Lee HJ, Choi IY, Shin JK, Lee SA, et al. Angiopoietin-1 and -2 and vascular endothelial growth factor expression in ovarian grafts after cryopreservation using two methods. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(3):143-8.
 43. Pecks U, Maass N, Neulen J. Eizellspende - Ein risikofaktor für schwangerschaftshochdruck metaanalyse und fallserie. *Dtsch Arztebl*. 2011;108(3):23-31.

44. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The «immunologic theory» of preeclampsia revisited: A lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;211(4):383.e1-383.e5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.044>
45. van der Hoorn MLP, Lashley EELO, Bianchi DW, Claas FHJ, Schonkeren CMC, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):704-12.
46. Lashley LELO, Haasnoot GW, Spruyt-Gerritse M, Claas FHJ. Selective advantage of HLA matching in successful uncomplicated oocyte donation pregnancies. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2015;112:29-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.006>
47. Gundogan F, Bianchi DW, Scherjon SA, Roberts DJ. Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;93(2):397-404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.144>