

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Complicaciones obstétricas y perinatales del método ROPA (Recepción de Ovocitos de la Pareja)

Autor:

Jorge Mario Hernández Agudelo

Director:

Jose Roberto Matorras Weinig

© 2022, Jorge Mario Hernández Agudelo.

AGRADECIMIENTOS

El más sincero agradecimiento a mi tutor, el Dr. Roberto Matorras, jefe de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces y Catedrático de Obstetricia y Ginecología en la Universidad del País Vasco, no sólo por el tiempo dedicado a la supervisión y guía durante la elaboración de este trabajo, sino también por despertar en mí el interés por la ginecoobstetricia durante la carrera y abrirme las puertas al mundo de la investigación clínica.

Agradecer también a Silvia Pérez Fernández, bioestadística del instituto de investigación sanitaria Biocruces, por su inestimable colaboración en el análisis estadístico de este trabajo.

Por último, agradecer al grupo IVI por haberme facilitado y permitido trabajar con sus datos.

INDICE

1. <i>INTRODUCCIÓN</i>	1
1.1. GENERALIDADES SOBRE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	1
1.2. DONACIÓN DE OVOCITOS (OD)	5
1.3. INSEMINACIÓN CON SEMEN DE DONANTE (IAD).....	17
1.4. RECEPCIÓN DE OVOCITOS DE LA PAREJA (ROPA)	19
2. <i>HIPÓTESIS</i>	21
3. <i>OBJETIVOS</i>	22
4. <i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	23
4.1. SELECCIÓN DEL ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DEL MISMO	23
5. <i>RESULTADOS</i>	27
5.1. COMPARACIÓN ROPA VS IAD TOTAL CICLOS ANALIZADOS	28
5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TOTAL DE EMBARAZOS.....	29
5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SUBGRUPO DE MUJERES CON EMBARAZO SIMPLE.....	37
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SUBGRUPO DE MUJERES CON EMBARAZO GEMELAR.....	42
6. <i>DISCUSIÓN</i>	46
6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	51
6.2. CONCLUSIONES	51
7. <i>BIBLIOGRAFÍA</i>	53

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES SOBRE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

La reproducción asistida engloba el conjunto de técnicas encaminadas a lograr un embarazo en aquellos casos en los que este no puede ser conseguido de forma natural, ya sea debido a problemas de fertilidad o a otras diversas circunstancias como las derivadas de los cambios sociodemográficos existentes en la actualidad. (1)

1.1.1. Esterilidad e infertilidad

La esterilidad se define como la incapacidad de uno o ambos miembros de la pareja para la concepción natural en un plazo de 12 meses de relaciones sin protección, sin embargo, la OMS marca el límite en 24 meses, y el tiempo se acorta a 6 meses en caso de mujeres mayores de 36 años (2, 3). Puede ser secundaria en caso de que existan hijos previos apareciendo una imposibilidad para la concepción de forma sobrevenida o primaria en caso de no haber hijos previos, lo que podría ser indicador de la presencia de una patología congénita (Ej. Síndrome de Turner) o de problemas en el desarrollo sexual de uno de los miembros de la pareja (4).

Por otra parte, se hablará de esterilidad absoluta en aquellos casos en los que la concepción de forma natural es totalmente imposible para la pareja, mientras que se hablará de esterilidad relativa cuando no se trate de una imposibilidad completa para la fecundación (Ej. Problemas de ovulación, semen de baja calidad...). (4)

Cabe diferenciar la esterilidad de la infertilidad, ya que esta definición hace referencia a mujeres con capacidad para lograr la fecundación, pero que no pueden llevar el embarazo a término, es decir, se trata de abortadoras de repetición, condición más relacionada con patologías como el Síndrome Antifosfolípido. (5)

En lo referente a las causas de esterilidad, el factor masculino supone un 40%, siendo la principal causa un semen de mala calidad, mientras que las principales causas de esterilidad femenina son el factor tubárico (30%) y el factor ovárico (20%). El 10% restante se atribuye a causas idiopáticas. (4, 6) Además, la frecuencia de esterilidad femenina aumenta de forma proporcional a la edad de la mujer, alcanzando en mujeres mayores de 35 años tasas de embarazo en 12 meses de aproximadamente un 50%.

1.1.2. Técnicas de Reproducción Asistida

En lo relativo a los tratamientos de Reproducción Asistida en España, durante los últimos 5 años ha habido un aumento de casi un 30% en lo referente a utilización de estas técnicas, encontrándose que para el 2019 un 9% de los recién nacidos en España eran resultado de la aplicación de estas técnicas. (7)

Las técnicas de reproducción asistida han sufrido una gran transformación desde que en 1978, tras más de 10 años desde que consiguieran fertilizar por primera vez un óvulo humano en el laboratorio, Robert Edwards y Patrick Steptoe hicieron posible el primer nacimiento de un ser humano concebido por fecundación in vitro. Estos cambios no obedecen solo a cambios a nivel de aspectos técnicos en los diferentes métodos de reproducción asistida, sino que también engloban los cambios sociales que conllevan a cambios en las indicaciones para la aplicación de estas técnicas, como son la aparición de nuevos modelos familiares y la necesidad de solventar problemas médicos no necesariamente relacionados con la infertilidad, como son casos oncológicos, entre otros. (8)

El procedimiento con el que Edwards y Steptoe consiguieron esa primera fertilización in vitro empleaba un ciclo natural, sin gonadotropinas, con el que la tasa de éxito era del 1% (9). Con el paso del tiempo la técnica se fue perfeccionando, consiguiendo tasas de éxito muy superiores.

En cuanto a las distintas técnicas, actualmente se pueden enumerar:

- **Inseminación Artificial (IA):** se trata de depositar una muestra de semen dentro del aparato reproductor de la mujer, coincidiendo con el momento de la ovulación, consiguiendo una fecundación in vivo. Existen 2 variantes de esta técnica, por un lado la que utiliza semen de la pareja (IAC) y por otra la que utiliza semen de donante (IAD).
- **Fecundación In Vitro (FIV):** consiste en exponer el óvulo a los espermatozoides dentro de una placa de Petri para que este sea fecundado y de este modo conseguir un embrión que posteriormente se transfiere al útero.
- **Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI):** Variante de la FIV en la que los espermatozoides son inyectados directamente en el citoplasma del ovocito. Esta técnica es muy útil en los casos de infertilidad masculina por semen anormal, ya que en los casos de FIV con semen normal la tasa de fertilización es del 70% y la de embarazo del 35%, mientras que con semen anormal estas se reducen hasta el 5% en el caso de la tasa de fertilización y cae a un 2% en la de embarazo. El desarrollo de esta técnica estuvo precedida de otras variantes que consiguieron un aumento progresivo en las tasas de éxito, las cuales se muestran en la tabla 1: (10)

	Concepto	Tasa de fertilización	Tasa de embarazo
Manipulación de la zona pelúcida con aguja	Manipulación de la zona pelúcida con láser o hialuronidasa para facilitar el paso de los espermatozoides	7%	3%
Subzonal insemination – SUZI (Ng et al, 1991)	Inyección de los espermatozoides entre la zona pelúcida y la membrana citoplasmática	15%	7%
Intracitoplasmatic Sperm Injection – ICSI (Palermo et al, 1992)	Inyección de los espermatozoides directamente en el citoplasma.	70%	35%

Tabla 1. modificaciones de la FIV para casos de semen anormal

Se puede observar que por tanto la ICSI con semen anormal consigue unos resultados equiparables a la FIV con semen normal.

- **Criotransferencia:** técnica en la que los embriones congelados de otros ciclos de FIV son utilizados para conseguir un embarazo, sin necesidad de realizar un nuevo ciclo.
- **Embrioadopción:** como su nombre indica, consiste en adoptar embriones vitrificados sobrantes de otros ciclos de parejas que ya han cumplido su deseo reproductivo.

Según los datos publicados en el último registro de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE) para el año 2017 se realizaron en Europa un total de 940,503 ciclos de reproducción asistida, siendo la ICSI la técnica más utilizada con 391,379 ciclos realizados (41,6% del total), en comparación con los 165,379 ciclos de FIV. Además, cabe destacar que se realizaron un total de 69,378 ciclos por Donación de Ovocitos (OD). (11)

Por su parte, el último informe estadístico publicado de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) muestra que para el año 2019 en España un total de 38.509 pacientes fueron tratadas mediante FIV, siendo también la ICSI la técnica más utilizada superando el 87% del total de los casos (33.633 pacientes) en comparación con las 4.876 que se sometieron a FIV clásica. (7)

1.1.3. Aspecto legal

La reproducción asistida es un tema éticamente muy conflictivo. La legislación vigente en España que la regula es la siguiente: (12, 13)

- Ley 14/2006 de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.
- Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica: regula la investigación con embriones formados in vitro.
- Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la

distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

1.2. DONACIÓN DE OVOCITOS (OD)

1.2.1. Concepto

La ovodonación consiste en realizar una FIV con la particularidad de que el óvulo que se utiliza para ello procede de una donante. (14)

1.2.2. Indicaciones

Existen numerosas indicaciones para la realización de esta técnica, entre las que se encuentran:

- Edad materna avanzada
- Fallo ovárico primario (Sd. de Turner, Swyer, disgenesia gonadal pura) o secundario (menopausia, menopausia precoz)
- Respuesta ovárica inadecuada a la estimulación
- Fallos repetidos en FIV
- Abortos de repetición
- Reserva ovárica disminuida
- Enfermedades genéticas
- Antecedente de Quimioterapia/Radioterapia
- Enfermedades autoinmunes

1.2.3. Resultados

En cuanto a resultados, se puede afirmar que es una técnica con alta tasa de éxito, encontrando en los datos publicados en el último registro de la ESHRE tasas de embarazo del 49,2% por transferencia de embriones frescos y del 43,3% con embriones congelados de un total de 69,378 ciclos. (11)

Por su parte, según los datos de la SEF en 2019 se realizaron un total de 22,622 ciclos de recepción de oocitos, de los que 14,457 fueron en fresco y 8,165 desvitrificados, con una tasa de embarazo del 36.2%, una tasa de embarazo por transferencia del 54.1% y una tasa de Recién Nacido Vivo del 29.9%. (7) En este punto, cabe mencionar que la tasa de nacidos vivos tras OD depende de la edad de la donante, siendo independiente de la edad de la receptora. (15, 16)

1.2.4. Técnica

En cuanto al procedimiento, al tratarse de una FIV, se seguirán los mismos pasos que en la misma: (17)

1) **Supresión hipofisaria:** se realiza para reducir los niveles de Hormona Luteinizante (LH) y Hormona Folículo Estimulante (FSH), lo que permite que no se produzca pico endógeno de LH, pudiendo controlar mejor la respuesta ovárica y el momento de la ovulación de la paciente mediante posterior estimulación ovárica, condición necesaria de cara a una captación ovocitaria satisfactoria. Para ello se utilizan análogos de la GnRH, tanto agonistas como antagonistas.

i. Agonistas de la GnRH: Producen un aumento inicial de la liberación de FSH y LH previa al efecto supresor (efecto *flare-up*). Actualmente existen varias modalidades de uso (18).

1. **Protocolo largo:** El análogo se administra desde la mitad de la fase lútea del ciclo anterior hasta el momento de la obtención ovocitaria. Una vez conseguida la supresión

hipofisaria se empiezan a aplicar gonadotropinas para la estimulación ovárica (segundo paso).

2. Protocolo corto: El análogo se administra desde el segundo o tercer día del ciclo hasta el momento de la obtención ovocitaria. En este caso las gonadotropinas se inician un día después de iniciado el agonista.

3. Protocolos ultralargo y ultracorto

2) Estimulación ovárica: se realiza para conseguir un número elevado de ovocitos fertilizables. Actualmente los fármacos más empleados son las Gonadotropinas, indispensables la FSH y la hMG, pudiendo ser necesaria la LH exclusivamente en casos de hipogonadismo hipogonadotropo, debido a que los receptores de LH requieren estar ocupados en sólo un 1% para realizar su función, por lo que con un mínimo que produzca la mujer, si se administra FSH, es suficiente.

La estimulación ovárica con gonadotropinas presenta riesgo de complicaciones, entre las que cabe destacar el síndrome de hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple. Por ello es necesario realizar un seguimiento de las pacientes mediante ecografía vaginal para valoración de maduración ecográfica (visualización de 3 folículos >18.5mm de diámetro medio) y determinación de niveles de estradiol plasmático (valor límite <3500pg/ml) con objetivo de ajustar la dosis y duración del tratamiento en cada paciente y en cada ciclo, ya que la respuesta ovárica presenta variación tanto interpersonal como intrapersonal entre distintos ciclos.

3) Desencadenamiento de la ovulación: el objetivo en esta fase es el control preciso del momento de la ovulación una vez alcanzada la maduración folicular (>18.5mm) mediante el uso de hCG, cuyo mecanismo de acción es imitar el pico de LH que produce la ovulación de manera fisiológica. En este punto cabe mencionar el uso de análogos de la GnRH para evitar la aparición de un pico prematuro de LH que no permita una captación ovocitaria satisfactoria. En los casos en que la mujer estimulada no va a efectuar la transferencia en ese mismo ciclo, el

desencadenamiento de la ovulación se realiza siempre con agonistas de la GnRH. Generalmente la ovulación se da 36 horas tras la administración de la hCG/agonista de la GnRH.

- 4) **Captación ovocitaria:** consiste en realizar una punción folicular, donde previa anestesia y sedación de la paciente, se realiza la aspiración ecoguiada de los folículos por vía vaginal para conseguir extraer los ovocitos.
- 5) **Fertilización in vitro:** procedimiento realizado en el laboratorio, que puede basarse en una fertilización in vitro propiamente dicha, donde se ponen en contacto los ovocitos con los espermatozoides en el interior de una placa Petri, o puede realizarse una ICSI.
- 6) **Transferencia embrionaria:** introducción bajo control ecográfico en el útero de los embriones resultantes de la FIV. Por norma general, cuanto más tarde se haga la transferencia embrionaria mayor es la tasa de éxito, debido a que la selección natural que ha habido es mayor.
La legislación actual limita el número de embriones a transferir a 3 para reducir el riesgo de embarazo múltiple.
- 7) **Apoyo de la fase lútea:** como su propio nombre indica, se basa en la administración de progesterona micronizada vaginal para el apoyo de la fase lútea, necesaria para conseguir un endometrio que permita las condiciones necesarias para la implantación del embrión.

Síndrome de hiperestimulación ovárica: Complicación derivada de una respuesta anormalmente elevada de los ovarios a la estimulación hormonal, cuyo principal mediador es la hCG administrada durante la fase de desencadenamiento de la ovulación, que debido a su mayor vida media en comparación a la LH y por tanto una actividad luteotrópica sostenida, estimula la producción de Factor de Crecimiento Endotelial (VEGF) que acaba provocando un aumento de la permeabilidad vascular.

- Factores de riesgo: obesidad, desarrollo folicular múltiple, niveles de estradiol muy elevados y síndrome de ovario poliquístico.
- Presentación clínica: ascitis, derrame pleural, anasarca, hemoconcentración, insuficiencia renal o respiratoria, trombosis, IAM.

Si se sospecha hiperrespuesta mediante el control ecográfico o serológico (niveles de estradiol) no se debe administrar hCG, y se optará por cancelar el ciclo, vitrificar los óvulos o conseguir la ovulación con otros métodos, como sería la administración de un bolo de análogos de GnRH al final de la estimulación ovárica en ciclos en los que la supresión hipofisaria se haya realizado con antagonistas de GnRH, ya que esto provoca una liberación de FSH y LH capaz de reproducir el pico fisiológico de LH y por tanto la correspondiente maduración ovocitaria evitando el uso de hCG.

1.2.5. Complicaciones

A pesar de que sin lugar a dudas se trata de una técnica con alta tasa de éxito a la hora de lograr un embarazo, en los últimos años numerosas publicaciones han señalado un incremento significativo de ciertas complicaciones perinatales en los embarazos logrados por OD, entre las que se encuentran:
(19)

- **Trastornos hipertensivos del embarazo**: esta definición comprende un amplio espectro de patologías relacionadas con la tensión arterial que pueden ser diagnosticadas en el transcurso de la gestación. Sin embargo, es necesario distinguir si un hallazgo de cifras tensionales elevadas durante el embarazo (PAS mayor o igual a 140 mmHg, PAD mayor o igual a 90 mmHg) se debe realmente a un trastorno hipertensivo del embarazo, cuyo diagnóstico se hace cuando la alteración se encuentra después de las 20 semanas de gestación, o si por el contrario se trata de un trastorno de base de la mujer que se diagnostica durante el embarazo, es decir una hipertensión crónica, cuyo diagnóstico se realiza antes de las

20 semanas de gestación. (20) Las técnicas de reproducción asistida son por sí mismas un factor de riesgo para la aparición de trastornos hipertensivos durante el embarazo (21), y en varias publicaciones se ha encontrado un aumento significativo de algunos de estos trastornos (Preeclampsia, eclampsia e hipertensión crónica) en los ciclos obtenidos por OD.

Los resultados del primer meta-análisis analizado (Pecks et al., 2011), que compara los embarazos obtenidos por OD con los embarazos obtenidos por todas las TRA y los embarazos naturales (22), concluyen que la Odds Ratio (OR) de trastornos hipertensivos para embarazos obtenidos por OD era 2.57 (intervalo de confianza [IC] = 1.91-3.47) cuando se comparaba con embarazos obtenidos por FIV, y 6.60 (4.55-9.57) cuando se comparaba con embarazos naturales.

En otro meta-análisis (Jeve et al., 2016) (23), que comparaba embarazos por transferencia en fresco y congelación obtenidos por OD y FIV con aquellos obtenidos con ovocitos propios (AO), la OR para trastornos hipertensivos era de 3.92 (IC= 3.21-4.78). Los datos de este estudio se podían dividir a su vez en los resultados obtenidos de embarazos simples (OR= 3.63, IC= 2.92-4.51) y embarazos múltiples (OR= 3.64, IC= 2.57-5.16).

Por su parte, el meta-análisis publicado por Masoudian et al., 2016 (24), que compara los embarazos obtenidos por OD con los embarazos obtenidos por todas las TRA y los embarazos naturales (tanto simples como múltiples), presenta una OR para hipertensión gestacional de 3.00 (IC= 2.44-3.70) cuando es comparado con embarazos obtenidos por FIV y una OR de 7.94 (IC= 1.73-36.36) cuando se compara con embarazos naturales.

Datos obtenidos de otro meta-análisis (Storgaard et al., 2017) (25), que comparaba embarazos obtenidos por OD con embarazos obtenidos por FIV con ovocitos propios y embarazos naturales, mostraban una OR ajustada (aOR) para trastornos hipertensivos en embarazos simples obtenidos por OD de 2.30 (IC= 1.60-3.32) cuando se comparaba con embarazos simples obtenidos por FIV y un aOR= 2.45 (IC= 1.53-3.93) en los casos de embarazo múltiple.

En el meta-análisis más reciente revisado (Moreno-Sepulveda et al., 2019) (26), la OR para trastornos hipertensivos en embarazos por OD cuando se comparaba con embarazos por FIV y AO era de 2.63 (IC= 2.17-3.18), y de 2.62 (IC= 1.93-3.55) cuando se limitaba a ciclos por transferencia embrionario en fresco.

- **Preeclampsia:** dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo cabe hacer una mención particular para la Preeclampsia, que se diferencia de la hipertensión gestacional por la aparición de proteinuria mayor a 300mg en 24h. Aunque no está totalmente definido, se considera un síndrome de etiología multifactorial (factores ambientales, inmunológicos, genéticos) los cuales predisponen una alteración en la formación de los vasos sanguíneos de la placenta. La preeclampsia aparece desde el momento de la implantación, cuando el trofoblasto invade las arterias espirales (mediante las que se da la perfusión de la placenta), las cuales son de bajos volúmenes y alta resistencia; para convertirlas en arterias utero-placentarias que son baja resistencia y alta capacitancia. Esta remodelación se lleva a cabo de forma incompleta en la preeclampsia, lo que provoca hipoxia placentaria y liberación a la circulación materna de citoquinas proinflamatorias y factores placentarios antiangiogénicos con objetivo de aumentar la perfusión placentaria, al tiempo que se produce una disminución de factores proangiogénicos. Este desequilibrio angiogénico y el aumento de los factores proinflamatorios contribuye a una disfunción endotelial con vasoconstricción, aumento de la permeabilidad y activación de plaquetas, lo que determina la aparición de los signos típicos de la enfermedad. (21) En el primer meta-análisis consultado (Jeve et al., 2016) la OR para preeclampsia fue de 2.62 (IC= 1.75-3.93) para los embarazos conseguidos por OD. En el meta-análisis publicado por (Masoudian et al., 2016), la OR encontrada en los embarazos por OD fue de 2.54 (IC= 1.98-3.24) al compararlo con los embarazos obtenidos por FIV y de 4.34 (3.10-6.06) al compararlo con embarazos naturales. En el tercer estudio consultado (Storgaard et al., 2017), la aOR en embarazos simples conseguidos por OD fue de 2.11 (IC= 1.42-3.95) al compararlo con aquellos conseguidos por FIV, y de

2.94 (IC= 2.29-3.76) al compararlo con embarazos simples naturales. En cuanto a los embarazos múltiples, la aOR en los embarazos por OD fue de 3.31 (1.61-6.90) al compararlo con los obtenidos con FIV. En el meta-análisis de Moreno-Sepulveda J, el OR acumulado fue de 2.64 (IC= 2.29-3.04), 3.17 (IC= 2.67-3.75) en aquellos por TE en fresco, y 1.75 (IC= 1.23-2.49) en aquellos por TE tras congelación.

- **Diabetes gestacional:** se define como una disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono diagnosticada durante la gestación, a pesar de que no es posible descartar que la alteración se encontrara previo al embarazo. Se debe principalmente al efecto diabetógeno que produce el lactógeno placentario durante la gestación, hormona contrainsulínica secretada en el embarazo que condiciona un aumento de la resistencia a la insulina periférica. Aunque todas las embarazadas producen dicha hormona, no todas desarrollan una diabetes gestacional, sino que esto dependerá de la reserva pancreática previa. Esta circunstancia condiciona que el embarazo pase a considerarse de alto riesgo. Además, el trastorno desaparece tras finalizar la gestación. (27)

Se han revisado 3 meta-análisis enfocados en esta complicación, encontrándose en 2 de ellos diferencias no estadísticamente significativas (Jeve et al, Storgaard et al), mientras que en el tercero (Moreno-Sepulveda et al., 2019) se encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de diabetes gestacional en los embarazos obtenidos por OD (OR= 1.27, IC=1.03-1.56).

- **Hemorragia obstétrica:** engloba todos los casos de sangrado durante el embarazo, parto o puerperio. Dentro de los que se dan durante la gestación hay que diferenciar aquellos que se dan en el primer trimestre (aborto, embarazo ectópico y embarazo molar) y los que se dan en el tercer trimestre (placenta previa, desprendimiento de placenta, vasa previa y rotura uterina). (28)

En el meta-análisis de Moreno-Sepulveda et al. se encontró un riesgo similar para la aparición tanto de vasa previa como desprendimiento de placenta cuando se comparaban embarazos obtenidos por OD con

embarazos por FIV y AO. En cuanto a la hemorragia postparto, este mismo estudio encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo en los embarazos por OD (OR= 1.96, IC= 1.20-3.20).

Por su parte, Storgaard et al. Publicaron resultados similares en relación a la hemorragia postparto, con una aOR= 2.40 (IC= 1.49-3.88) en los embarazos simples obtenidos por OD al ser comparados con los de FIV.

- **Recién nacido de bajo peso (RNBP):** este término se refiere a todo recién nacido de peso inferior a 2500 gramos. Hay que diferenciar el término RNBP del de Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR), ya que en ambos el peso al nacimiento es $<p10$ o 2 DS inferiores a la media, diferenciándose en que el RNBP no tiene por qué ser patológico, estando en consonancia con su potencial genético, mientras que el CIR se da por un aporte inadecuado de nutrientes durante la gestación, generalmente por Insuficiencia placentaria, dando lugar a un neonato con peso por debajo de su potencial genético. (29)

El primer meta-análisis analizado (Adams et al., 2015) (42) mostró un RR= 1.18 (IC= 1.14-1.22) en los embarazos por OD al compararlos con los de FIV con AO. En el estudio de Stoorgard et al. también se encontró un aumento significativo del riesgo en los embarazos por OD, con un aOR de 1.53 (IC= 1.16-2.01) al compararlo con los embarazos por FIV con AO, y de 1.94 (1.10-3.41) al compararlo con embarazos naturales. Resultados similares se encontraron en el meta-análisis de Mascarenhas et al., con una OR= 1.34 (IC= 1.20-1.77) para el incremento del riesgo en ciclos de transferencia embrionaria en fresco por OD al compararlos con aquellos logrados con AO. También se encontró un aumento significativo del riesgo de esta complicación en los embarazos por OD (OR= 1.25, IC= 1.20-1.30) en el meta-análisis publicado por Moreno-Sepulveda et al, con una OR= 1.53 (IC= 1.16-2.01) para los embarazos simples obtenidos por OD al compararlos con los obtenidos por FIV con AO.

- **Prematuridad:** se define como el parto que ocurre entre las semanas 22 y 37 de gestación con un feto de más de 500 gramos. Antes de la semana

22 o con un peso inferior a 500 gramos se considera aborto, mientras que pasadas las 37 semanas ya se considera un parto a término (30). Existen varios subtipos de parto pretérmino, pudiendo diferenciarse:

- Pretérmino extremo: <28 semanas
- Muy pretérmino: de 28 a <32 semanas
- Pretérmino moderado: que a su vez puede ser precoz (32-34 semanas) o tardío (34-37 semanas)

La bibliografía consultada muestra un aumento significativo del riesgo para esta complicación en los embarazos obtenidos por OD. En el primer meta-análisis consultado (Adams et al., 2015) se encontró un riesgo relativo (RR) de 1.26 (IC= 1.23-1.30) para los embarazos por OD al ser comparados con aquellos por FIV con AO. Por su parte, el meta-análisis de Jeve et al. Mostró una OR de 1.34 (IC= 1.08-1.66) para los embarazos por OD en comparación con los de FIV con AO. Así mismo, en el tercer meta-análisis (Stoorgard et al., 2017) se encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo en los embarazos por OD comparados con los de FIV con AO (aOR= 1.75, IC= 1.39-2.20) y en los comparados con embarazos naturales (aOR= 2.30, IC= 1.09-4.87). Otro de los meta-análisis consultados (Mascarenhas et al., 2017) encontró un aumento significativo del riesgo de parto pretérmino en embarazos obtenidos por OD en tres publicaciones, con un RR= 2.14 (IC= 1.40-3.25). Por su parte, Moreno-Sepulveda et al. encontraron una OR de 1.57 (IC= 1.33-1.86) en los embarazos por OD en general, con un riesgo aumentado tanto en transferencia embrionarias en fresco como tras congelación.

- **Aborto:** expulsión o extracción de la madre de un embrión o feto <500g de peso o <22 semanas completas de gestación. Se puede distinguir entre aborto precoz, que son aquellos que se dan en el primer trimestre (<12 de gestación) y suponen aproximadamente el 80%, o aborto tardío, que son los que se dan en el segundo trimestre (entre las 12 y 22 semanas de gestación). En cuanto a los factores asociados al aborto, existen 2 de gran importancia: la edad materna avanzada y el número de abortos previos. (31).

- Tasa de cesáreas:** se obtiene dividiendo el número de partos por cesárea entre el número total de partos (suma de partos naturales más cesáreas) multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje. Se considera que la tasa ideal de cesárea debe oscilar entre 10-15%. (32)
- Se han revisado 3 meta-análisis que abordaban esta complicación, encontrándose un aumento del riesgo de cesárea en los embarazos por OD en todos ellos. El primer meta-análisis (Storgaard et al., 2017) mostró una aOR para los embarazos por OD de 2.20 (IC= 1.85-2.60) cuando se comparaba con embarazos por FIV y de 2.38 (CI= 2.01-2.81) al ser comparado con embarazos naturales. Por su parte, el estudio de Jeve et al. Encontró una OR= 2.71 (IC= 2.23-3.30) para los embarazos por OD, resultados en la línea del meta-análisis de Moreno-Sepulveda et al., que encontró una OR de 2.28 (IC= 2.14-2.42) también en ciclos de OD.

	Trastornos hipertensivos	Preeclampsia	Diabetes Gestacional	Cesárea	Hemorragia postparto	Parto pretérmino	Parto pretérmino extremo	Bajo peso al nacimiento	PEG	Muerte intrauterina	Grupo control
Pecks (OR)	2,57 (1,91-3,47) 6,60 (4,55-9,57) vs. NP										Todos los embarazos por TRA y embarazos naturales
Adams (RR)						1,26 (1,23-1,30)		1,18 (1,14-1,22) 1,24 (1,15-1,35) para MBP			FIV con OP
Jeve (singleton) (OR)	3,63 (2,92-4,51)	2,62 (1,75-3,93)	1,25 (0,68-2,30)	2,71 (2,23-3,30)		1,34 (1,08-1,66)			1,81 (1,26-2,60) 1,44 (0,93-2,23)	1,39 (0,32-6,15)	FIV con OP
Jeve (multiple) (OR)	3,64 (2,57-5,16)										FIV con OP
Masoudian (OR)	3,00 (2,44-3,70) 7,94 (1,73-36,36)	2,54 (1,98-3,24) 4,34 (3,10-6,06) vs. EN									Todos los embarazos por TRA y embarazos naturales
Storgaard (singleton) (aOR)	2,30 (1,60-3,32)	2,11 (1,42-3,15) 2,94 (2,29-3,70) vs. EN	1,33 (0,71-2,50)	2,20 (1,85-2,60) 2,38 (2,01-2,81) vs. EN	2,40 (1,49-3,88)	1,75 (1,39-2,20) 2,30 (1,09-4,87) vs. EN		1,53 (1,16-2,01) 1,94 (1,10-3,41) vs. EN	1,14 (0,83-1,56) 1,29 (0,91-1,92) vs. EN		FIV con OP; embarazos naturales
Storgaard (multiple) (aOR)	2,45 (1,53-3,93)	3,31 (1,61-6,90) 1,33 (0,71-2,50)							0,97 (0,64-1,49)		FIV con OP
Mascarenhas (OR)						1,45 (1,20-1,77)	2,14 (1,40-3,25)	1,34 (1,12-1,60) 1,51 (1,17-1,95)			FIV con OP
Moreno-Sepulveda (OR)	2,63 (2,17-3,18) 2,62 (1,93-3,55) (TE fresco)	2,64 (2,29-3,04) 3,17 (2,67-3,75) (TE fresco)		2,28 (2,14-2,42)		1,57 (1,33-1,86) 1,44 (1,20-1,74) (TE fresco)	1,80 (1,51-2,15) 1,68 (1,10-2,59) (TE fresco)	1,25 (1,20-1,30) 1,37 (1,22-1,54)	0,83 (0,78-0,98)		FIV con OP

Tabla 2. Complicaciones perinatales reportadas en los meta-análisis consultados. Modificada de Matorras et al., 2022. EN: Embarazo natural; TE: Transferencia Embrionaria; MBP: Muy Bajo Peso; OP: Ovocitos Propios

A pesar de que como muestra la evidencia científica disponible actualmente, existe un aumento estadísticamente significativo del riesgo de gran parte de estas complicaciones en los embarazos obtenidos por OD (trastornos hipertensivos, cesáreas, diabetes gestacional, parto prematuro y recién nacido de bajo peso, etc.), y de que una parte de estos malos resultados podría atribuirse a determinados factores como la edad materna avanzada, el embarazo múltiple o la nuliparidad, incluso tras corregir en función de estos factores de confusión persiste el aumento de algunos de estos resultados obstétricos desfavorables.

Por tanto, hasta el momento no se ha podido determinar cuáles de estas complicaciones son atribuibles a:

- La OD en sí misma, puesto que la técnica en este caso difiere de la realizada en una FIV con ovocitos propios a nivel de preparación endometrial, criopreservación de embriones, niveles de estradiol durante el ciclo de captación ovocitaria y administración de gonadotropinas. La literatura disponible señala la posible asociación de niveles altos de estradiol a un mayor riesgo de preeclampsia y bajo peso al nacimiento, así como un mayor riesgo de parto prematuro en los casos de captación de >20 ovocitos.
- Algún problema no detectado en las mujeres sometidas a ovodonación que podría condicionar el peor resultado perinatal pero también ser la causa que conduce a la OD (alteraciones genéticas y enfermedades inmunes, factores vasculares o metabólicos...).
- La mayor “incompatibilidad” del feto con la receptora, ya que la concordancia entre ambos puede llegar a ser de hasta el 0% en los casos de donación ovocitaria, en comparación con el 50% que pueden llegar a tener en los embarazos con ovocitos propios.

Respecto a este último punto es interesante mencionar que en la literatura disponible algunas publicaciones reportan que en los embarazos sin complicaciones obtenidos por OD existe una mayor concordancia del HLA entre madre y feto de la esperada por casualidad, lo que sugiere la posible

intervención de los genes del HLA en el desarrollo de la Preeclampsia, como un fallo en los mecanismos de tolerancia inmune. (19)

1.2.6. Particularidades de la OD

Cabe destacar que en los embarazos obtenidos por OD existe una mayor diferencia antigénica entre la madre y el feto. En un embarazo con ovocitos propios, madre y embrión comparten al menos un 50% de antígenos de histocompatibilidad, siendo el número máximo de discordancia del HLA (Human Leukocyte Antigen) de 5, lo que hace que haya una mayor tolerancia inmune que en los casos de embarazo por OD, donde la similitud antigénica puede llegar a ser del 0%, pudiendo alcanzar hasta 10 el número de discordancias entre HLA de madre y feto, lo que a su vez podría derivar en una mayor respuesta inmune materna. (33, 34)

Por tanto, esto podría ser comparado con un trasplante de órgano sólido, resaltando el hecho de que en los casos de trasplante se realizan estudios de compatibilidad entre donante y receptor y se administran numerosos fármacos para reducir la reacción inmune.

Publicaciones sugieren que en embarazos sin complicaciones obtenidos por OD se puede esperar un mayor nivel de compatibilidad del HLA que en aquellos que sí presentan complicaciones. (35)

1.3. INSEMINACIÓN CON SEMEN DE DONANTE (IAD)

1.3.1. Concepto

Consiste en depositar una muestra de semen obtenida de un donante dentro del aparato reproductor de la mujer, la cual puede ser aplicada a nivel intracervical o intrauterino. (36)

1.3.2. Indicaciones

Dentro de las indicaciones para realizar una IAD se encuentran: (36)

- Esterilidad por factor masculino con imposibilidad o fracaso de ICSI (azoospermia)
- Evitar la transmisión de enfermedades genéticas, entre ellas aquellas de carácter dominante y que no son posibles de diagnosticar mediante Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP)
- Mujer sin pareja masculina, entre las que se incluyen aquellas mujeres con pareja homosexual
- Isoinmunización Rh severa en la mujer con varón Rh (+)
- Infección masculina por VIH (no es una indicación absoluta)

1.3.3. Resultados

La IAD es una técnica que presenta buenos resultados en general, si bien estos dependen de diversos factores, entre los que se encuentran:

- Número de espermatozoides móviles inseminados: se recomienda una cifra de al menos 5 millones.
- Calidad del semen
- Resultado del estudio de fertilidad de la mujer: El uso de semen de donante no resuelve posibles factores de esterilidad femeninos.
- Edad de la mujer: La tasa de gestaciones con IAD disminuye a partir de los 35-37 años.
- Tipo de inseminación: La IAD intracervical es menos eficaz que la IAD intrauterina.
- Ciclo espontáneo o estimulado: Las tasas de embarazo son significativamente mayores en ciclos estimulados.

Según datos de la SEF, para el año 2019 en España se realizaron un total de 13,564 ciclos por IAD, consiguiendo tasas de embarazo por ciclo del 18.8%,

encontrándose diferencias importantes en este porcentaje según el grupo de edad de la receptora: (7)

	Mujeres <35 años	Mujeres 35-39 años	Mujeres ≥40 años
Tasa de embarazo por ciclo	21.8%	18.0%	11.2%

Tabla 3. Tasa de embarazo en ciclos IAD en función de la edad de la receptora (SEF)

1.4. RECEPCIÓN DE OVOCITOS DE LA PAREJA (ROPA)

1.4.1. Concepto

Los grandes cambios a nivel sociocultural que se han dado durante las últimas décadas principalmente en países de Europa Occidental y Norte América han dado lugar a que en los últimos años se haya ampliado el concepto de familia, diferenciándose estas por el número de padres/madres (monoparentales, biparentales o pluriparentales), por la existencia o no de vínculos genéticos/biológicos, donde se incluyen las técnicas de reproducción asistida, y por último por la orientación sexual (hetero u homoparentalidad). (8)

El método ROPA es una variante de la FIV con semen de donante indicada en parejas de mujeres homosexuales que surge de la necesidad de solventar las limitaciones que supone no poder acceder a la parentalidad biológica por no tener relaciones sexuales reproductivas. Esta técnica se realiza en aquellos casos en los que ambas desean tomar un papel activo en el proceso reproductivo. Consiste en obtener un óvulo de una de las dos mujeres, fecundarlo en el laboratorio y transferir el embrión resultante al útero de la otra mujer. (37)

Por tanto, en estos casos es posible hacer una distinción entre maternidad genética, que es aquella que resulta de la aportación del ADN contenido en los

óvulos, y maternidad biológica, que resulta de la gestación y parto y que por tanto, se asocia también a la epigenética. (8)

1.4.2. Series ROPA publicadas

Hasta el momento son 4 las series ROPA publicadas, contando sólo una de ellas con un grupo control y con un máximo de 72 recién nacidos vivos. La serie actual, por su parte, consta de 188 RNV y está controlada con un grupo conformado por receptoras de IAD en el mismo periodo de tiempo.

Primer autor	Año	Nacidos	Grupo control
Marina et al	2010	1	No
Yeshua et al	2015	9	No
Bodri et al	2017	72	No
Nuñez et al	2021	32	Pacientes FIV
Serie actual	2022	188	Parejas de mujeres en IAD

Tabla 4. Datos de las series ROPA publicados hasta el momento

2. HIPÓTESIS

La evidencia científica de la que se dispone hasta el momento parece señalar que en los embarazos generados mediante donación de ovocitos (DO) existe un incremento significativo de determinadas complicaciones materno-fetales como hipertensión/preeclampsia, tasa de cesáreas, parto prematuro y recién nacido de bajo peso. (19) Si bien existe cierta controversia, no ha quedado elucidado cuáles de estas complicaciones son atribuibles al peor estado de la paciente receptora (comparada con las pacientes que se hacen FIV con sus propios ovulos) y cuáles son debidas a la mayor “incompatibilidad” del embrión con la receptora (con óvulos propios como máximo es del 50% y con ovos donados podría ser hasta del 100%).

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es comparar las complicaciones obstétricas que se presentan en aquellos embarazos obtenidos por ROPA en relación a los obtenidos por IAD. Para ello se realizará un estudio retrospectivo de las complicaciones materno-fetales presentadas por ambos grupos, entre las que se distinguirán:

Complicaciones maternas:

- Hipertensión
- Preeclampsia
- Tasa de cesáreas
- Sangrado obstétrico

Complicaciones fetales:

- Parto pretérmino
- Recién nacido de bajo peso
- Aborto
- Mortalidad perinatal

Determinar si la técnica ROPA supone un mayor riesgo de presentar estas complicaciones respecto a la IAD permitiría un mejor asesoramiento reproductivo para estas pacientes, así como el establecimiento de guías de recomendaciones de práctica clínica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. SELECCIÓN DEL ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DEL MISMO

4.1.1. Características del estudio

Se realiza un estudio retrospectivo para analizar la frecuencia de complicaciones obstétricas en mujeres sometidas a técnica ROPA en comparación con aquellas sometidas a IAD. Este estudio se ha llevado a cabo con datos de todos los centros del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) en España. La muestra a estudio se compone por un lado, de mujeres que se sometieron a método ROPA y por otro lado, aquellas que se sometieron a IAD en el mismo periodo de tiempo (n= 5009).

4.1.2. Integrantes del estudio

El estudio consta de dos subgrupos:

- Subgrupo ROPA (n= 660): compuesto por las pacientes homosexuales que acudieron al conjunto de centros a nivel nacional del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) para someterse al método ROPA, desde el 1 de febrero de 2011 hasta el 1 de febrero de 2021.
- Subgrupo IAD (n= 4349): formado por las pacientes homosexuales que acudieron al conjunto de centros a nivel nacional del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) para someterse al tratamiento de IAD desde el 1 de febrero de 2011 hasta el 1 de febrero de 2021.

4.1.3. Solicitud y resolución del CEIm-E

El proyecto del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de Euskadi (CEIm-E), con código PI2021095. **Anexo 1.**

4.1.4. Extracción de datos

El estudio se realiza con dos bases de datos del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI):

1. Base de datos 1 que incluye todos los datos de ROPA e IAD (tanto embarazos como no embarazos).
2. Base de datos 2 que incluye los datos de los embarazos de ROPA e IAD.

Sobre el proceso de selección de las historias clínicas, se definen los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión ROPA:**
 - Tratamiento ROPA realizado en las clínicas IVI Alicante, Almería, Barcelona (incluyendo Girona y Lleida), Bilbao (incluyendo Logroño, San Sebastián, Santander y Vitoria), Burgos, Islas Baleares (incluyendo Ibiza, Manacor y Palma), Las Palmas (incluido Tenerife), Madrid (incluyendo Alarcón, Aravaca y Madrid Centro), Málaga, Murcia (incluyendo Cartagena), Pamplona, Salamanca, Sevilla, Valencia (incluyendo Castellón), Valladolid, Vigo (incluyendo A Coruña) y Zaragoza y terminados hasta 30 de noviembre de 2020 (incluyendo sus TEC resultantes).
 - Realizados en el periodo de referencia.
 - Prueba de embarazo positiva.
 - Disponibilidad de datos sobre el curso del embarazo.

- **Criterios de inclusión IAD:**
 - Tratamiento IAD con ovocitos propios y semen donado.
 - Realizados en las clínicas IVI Alicante, Almería, Barcelona (incluyendo Girona y Lleida), Bilbao (incluyendo Logroño, San Sebastián, Santander y Vitoria), Burgos, Islas Baleares (incluyendo Ibiza, Manacor y Palma), Las Palmas (incluido Tenerife), Madrid (incluyendo Alarcón, Aravaca y Madrid Centro), Málaga, Murcia (incluyendo Cartagena), Pamplona, Salamanca, Sevilla, Valencia (incluyendo Castellón), Valladolid, Vigo (incluyendo A Coruña) y Zaragoza.
 - Realizados en el periodo de referencia

- **Criterios de exclusión ROPA:** Situaciones en las que la IAD estuviera contraindicada pero no la ROPA (factor tubárico, cariotipo anómalo).

- **Criterios de exclusión IAD:** situaciones en las que la ROPA estuviera contraindicada pero no la IAD (obesidad mórbida, cariotipo anómalo).

Con todo ello, la muestra analizada para la base de datos 1 comprende 5009 historias clínicas, correspondientes a los ciclos ROPA e IAD realizados entre febrero de 2011 y febrero de 2021.

Por su parte, la muestra analizada para la base de datos 2 comprende 1246 historias clínicas, correspondientes a los embarazos conseguidos por ROPA e IAD entre febrero de 2011 y febrero de 2021.

De cada uno de los ciclos se recogen los siguientes datos:

- Tipo de procedimiento realizado (ROPA o IAD).
- Edad de la receptora y de la donante en el momento de realización del ciclo (en los ciclos IAD no se dispone de este dato en las donantes por el carácter anónimo de la donación).

- Índice de Masa Corporal (IMC) de la receptora y de la donante en el momento de realización del ciclo (en los ciclos IAD no se dispone de este dato en las donantes por el carácter anónimo de la donación).
- Incidencias presentadas por la gestante durante el embarazo, parto o postparto, o por el recién nacido, incluyendo muerte perinatal.
- Si durante la gestación hubo diagnóstico de embarazo ectópico o aborto, tanto bioquímico como clínico, calculando así mismo la tasa de aborto (definida como el N° de abortos/ total de embarazos).
- Respecto al embarazo, se recogen la tasa de embarazo (definida como el N° de embarazos conseguidos/ N° de tratamientos efectuados) el número de fetos, la edad gestacional (en días), el peso del recién nacido (en gramos) y el tipo de parto (natural o cesárea).
- Tasa de recién nacido vivo (RNV), definida como el N° de recién nacidos/ N° de tratamientos efectuados,

4.1.5. Análisis estadístico

La posible asociación entre variables cualitativas (preeclampsia, recién nacido vivo < 2500 g, recién nacido de muy bajo peso (< 1000 g), parto pretérmino, parto pretérmino extremo, muerte perinatal, muerte anteparto, aborto, embarazo ectópico, placenta previa, desprendimiento de la placenta y cesárea) se estudiará con el test de χ^2 y se expresarán mediante la Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (CI) al 95%.

Las variables cuantitativas (peso del recién nacido vivo y la edad gestacional al parto) serán analizadas mediante el test de Student en caso de que se cumplan criterios de aplicabilidad, o un test no paramétrico (Mann-Whitney) en caso contrario.

Finalmente se llevarán a cabo análisis de regresión logística en las se tomarán como variables respuesta aquellas variables que hemos mencionado anteriormente como variables categóricas y como variables independientes el procedimiento que siguen, además de las variables control (edad de la

receptora, edad de la donante, IMC de la receptora, IMC de la donante y ganancia ponderal en el embarazo), para un análisis más exhaustivo. De la misma manera, se realizarán análisis de regresión múltiple tomando como variables respuesta las variables de carácter cuantitativo y como variables independientes el procedimiento que siguen y las variables control expuestas.

5. RESULTADOS

El estudio incluye un total de 5009 ciclos, que engloba tanto procedimientos ROPA como IAD realizados en todos los centros a nivel nacional del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) en el periodo que abarca entre febrero de 2011 y febrero de 2021. De todos estos ciclos, 660 corresponden a ROPA y 4349 a IAD, con una relación ROPA/IAD de en torno a 1:7.

El análisis estadístico se ha realizado dividiendo las 2 bases de datos de las que se dispone (archivo total y archivo embarazos) y estratificando la gestación en simple o múltiple dentro del archivo de embarazos.

Dentro del archivo total se realiza un análisis estadístico de todos los ciclos realizados, comparando los resultados (tasa de embarazo, tasa de recién nacido y tasa de aborto) en ROPA (n=660) y en IAD (n=4349).

Dentro del archivo embarazos se realiza un análisis estadístico que incluye exclusivamente a las mujeres embarazadas con gestación simple (n=686) y compara las complicaciones obstétricas y resultados perinatales entre los ciclos ROPA (n=184) y los ciclos IAD (502), y un análisis estadístico que incluye exclusivamente a las mujeres embarazadas con gestación múltiple (n=87) y compara las complicaciones obstétricas y resultados perinatales entre los ciclos ROPA (n=16) y los ciclos IAD (n=71).

También se han realizado modelos de regresión logística ajustados por la edad de la receptora para determinar posibles diferencias entre el procedimiento ROPA y el IAD en las variables hipertensión arterial/preeclampsia, parto pretérmino <37, parto pretérmino <34 y cesárea. En el caso del peso del RNV, bajo peso y bajo peso extremo, al existir

embarazos gemelares, se han usado modelos de regresión con efectos mixtos para tener en cuenta que se trata del mismo embarazo.

5.1. COMPARACIÓN ROPA VS IAD EN EL TOTAL DE CICLOS ANALIZADOS

5.1.1. Edad receptoras

La mediana de la edad en las mujeres receptoras sometidas a ciclo ROPA ha sido de 36,0 años [32,0-39,0], mientras que en el grupo de mujeres receptoras sometidas a IAD ha sido de 33,0 años [30,0-36,0]; siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (**Tabla 5**).

5.1.2. Edad donantes

La mediana de la edad en las mujeres donantes de los ciclos ROPA ha sido de 34,0 años [31,0-37,0], mientras que en el grupo de mujeres donantes de ciclos IAD ha sido de 33,0 años [30,0-36,0]; siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (**Tabla 5**).

5.1.3. IMC receptoras

La mediana del IMC en las mujeres receptoras sometidas a ciclo ROPA ha sido de 23,5 [21,5-25,6], mientras que en el grupo de mujeres receptoras sometidas a IAD ha sido de 23,3 [21,0-26,5]; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,789$) (**Tabla 5**).

5.1.4. IMC donantes

La mediana del IMC en las mujeres donantes de los ciclos ROPA ha sido de 23,2 [21,1-25,9], mientras que en el grupo de mujeres donantes de ciclos IAD ha sido de 23,3 [21,0-26,5]; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,992$) (**Tabla 5**).

5.1.5. Tasa de embarazo

La tasa de embarazo ha sido del 45,1% (298/660) en los ciclos ROPA y del 21,8% (948/4349) en los ciclos IAD, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabla 5**).

5.1.6. Tasa de RNV

La tasa de RNV ha sido del 30,3% (200/660) en los ciclos ROPA y del 13,2% (577/4349) en los ciclos IAD, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabla 5**).

5.1.7. Tasa de aborto

La tasa de aborto ha sido del 25,6% (78/305) en los ciclos ROPA y del 26,7% (254/951) en los ciclos IAD, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,752$) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Comparación entre las mujeres sometidas a ciclos ROPA y a ciclos IAD dentro del total de ciclos realizados.

	ROPA	IAD	P-valor
Edad receptora, mediana [25-75]	36,0 [32,0-39,0]	33,0 [30,0-36,0]	<0,001
Edad donante, mediana [25-75]	34,0 [31,0-37,0]	33,0 [30,0-36,0]	<0,001
IMC receptora, mediana [25-75]	23,5 [21,5-25,6]	23,3 [21,0-26,5]	0,789
IMC donante, mediana [25-75]	23,2 [21,1-25,9]	23,3 [21,0-26,5]	0,992
Tasa de embarazo	45,1% (298/660)	21,8% (948/4349)	<0,001
Tasa de RNV	30,3% (200/660)	13,2% (577/4349)	<0,001
Aborto (%)	25,6% (78/305)	26,7% (254/951)	0,752

5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TOTAL DE EMBARAZOS

5.2.1. Edad receptoras

La mediana de la edad en las mujeres receptoras sometidas a ciclo ROPA que ha conseguido embarazo ha sido de 36,0 años [32,0-40,0], mientras que en el grupo de mujeres receptoras sometidas a IAD con consecución de embarazo ha sido de 34,0 años [31,0-36,0]; siendo el p-valor resultante $< 0,001$, lo que

demuestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de una mayor edad en las receptoras sometidas a ciclos ROPA. (**Tabla 7**).

5.2.2. Edad donantes

La mediana de la edad en las mujeres donantes de los ciclos ROPA que han conseguido embarazo ha sido de 33,0 años [29,0-36,0], mientras que en el grupo de mujeres donantes de ciclos IAD con consecución de embarazo ha sido de 34,0 años [31,0-36,0]; siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,013$) (**Tabla 7**).

5.2.3. IMC receptoras

La mediana del IMC en las mujeres receptoras sometidas a ciclo ROPA que ha conseguido embarazo ha sido de 23,7 [21,5-26,3], mientras que en el grupo de mujeres receptoras sometidas a IAD con consecución de embarazo ha sido de 23,2 [21,0-26,7]; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,536$) (**Tabla 7**).

5.2.4. IMC donantes

La mediana del IMC en las mujeres donantes de los ciclos ROPA que han conseguido embarazo ha sido de 22,8 [20,9-25,1], mientras que en el grupo de mujeres donantes de ciclos IAD con consecución de embarazo ha sido de 23,2 [21,0-26,7]; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,111$) (**Tabla 7**).

5.2.5. Edad gestacional

La mediana de la edad gestacional en las mujeres embarazadas por ciclos ROPA ha sido 278 días [266-284], mientras que en el grupo de mujeres embarazadas por ciclos IAD ha sido de 278 días [269-284], no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,360$) (**Tabla 7**).

5.2.6. Peso del recién nacido al nacimiento

La mediana del peso del RNV en el grupo ROPA ha sido de 3160 gramos [2855-3570], frente a 3200 [2815-3550] en el grupo IAD. (**Tabla 7**)

La OR obtenida sin ajustar fue de 1,001 (IC 95%= 0,97-1,03), p-valor= 0,963, siendo la OR obtenida tras el ajuste por edad de 0,750 (IC 95%= 0,146-3,85), con un p-valor de 0,731, no siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Por su parte, el porcentaje de distribución por grupos de peso (**Figura 1**) se distribuye de la siguiente manera:

- Porcentaje de RNV con peso entre 4500-5000 g: 0% en embarazos logrados por ROPA, 1,18% (5/424) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 4000-4500g: 1,83% (3/164) en embarazos logrados por ROPA, 2,83% (12/424) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 3500-4000g: 27,4% (45/164) en embarazos logrados por ROPA, 23,8% (101/424) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 3000-3500g: 34,1% (56/164) en embarazos logrados por ROPA, 40,6% (172/424) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 2500-3000g: 26,8% (44/164) en embarazos logrados por ROPA, 20,5% (87/424) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 2000-2500g: 7,32% (12/164) en embarazos logrados por ROPA, 7,08% (30/424) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 1500-2000g: 1,22% (2/164) en embarazos logrados por ROPA, 2,83% (12/424) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 1000-1500g: 0,61% (1/164) en embarazos logrados por ROPA, 0,71% (3/424) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 500-1000g: 0,61% (1/164) en embarazos logrados por ROPA, 0,47% (2/424) en los obtenidos por IAD.

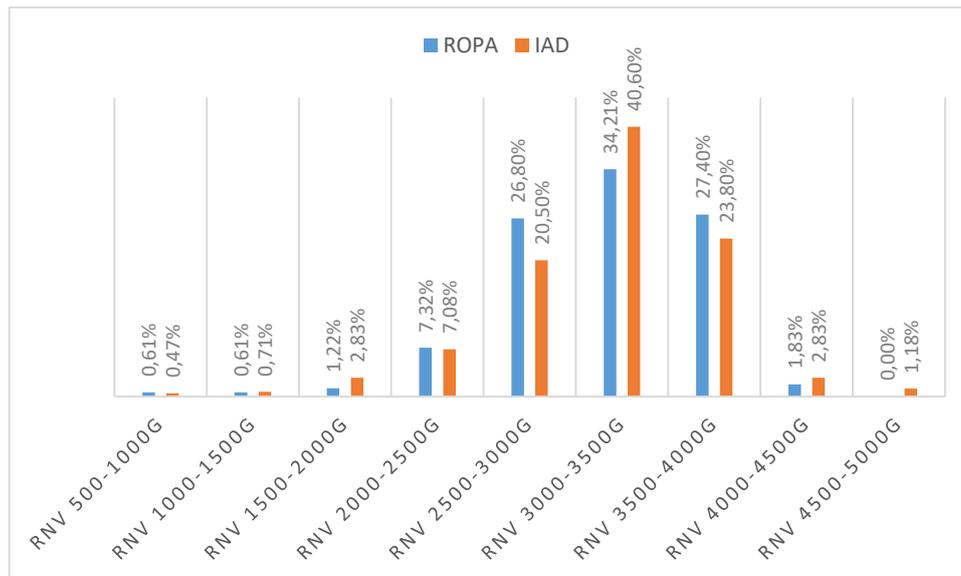


Figura 1. distribución por grupos de peso en el total de embarazos ROPA vs IAD.

5.2.7. Recién nacido vivo de bajo peso

Se hará una distinción entre los recién nacidos vivos de bajo peso (< 2500 g) y los de bajo peso extremo (< 1000 g).

Para las mujeres embarazadas por ciclo ROPA se ha encontrado un porcentaje de bajo peso al nacimiento del 8,77% (15/171), mientras que en las mujeres embarazadas por IAD este porcentaje ha sido del 12,8% (58/453).

La OR sin ajustar en este caso fue de 0,655 (IC 95%= 0,36-1,19), p-valor= 0,165, y tras realizar el ajuste por edad se encontró una OR=0,011 (IC 95%= 0,73-2,38) y con un p-valor de 0,316, por lo que las diferencias no son estadísticamente significativas.

Por su parte, el porcentaje de bajo peso extremo en los embarazos por ROPA ha sido del 0,58% (1/171), siendo en los embarazos por IAD del 0,44% (2/453). La OR sin ajustar encontrada fue de 1,326 (IC 95%= 0,12-14,72), con un p-valor de 0,818. Sin embargo, tras realizar el ajuste por edad de la receptora se encontró una OR= 2,22 (IC 95%= 2,21-2,22), con un p-valor< 0,001, por lo que en este caso sí se demuestra una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 7)

5.2.8. Recién nacido pretérmino

En este apartado se distinguirá entre parto pretérmino <37 semanas, parto pretérmino <34 semanas y parto pretérmino extremo <28 semanas.

Se encuentra así para los embarazos por ROPA un porcentaje de parto pretérmino <37 semanas del 11,7% (21/180), en comparación con un 11,4% (58/511) para los embarazos por IAD.

La OR sin ajustar obtenida fue de 1,032 (IC 95%= 0,59-1,73), p-valor= 0,909. Tras realizar el ajuste por edad se obtuvo una OR= 1,135 (IC 95%= 0,64-1,96), con un p-valor de 0,657, no alcanzado las diferencias la significación estadística. (**Tabla 7**)

Por su parte, el porcentaje de parto pretérmino <34 semanas en los embarazos ROPA es del 4,44% (8/180), mientras que en los embarazos IAD es del 3,13% (16/511).

La OR sin ajustar en este caso fue de 1,439 (IC 95%= 0,58-3,33), con un p-valor= 0,410, siendo tras el ajuste por edad la OR de 1,382 (IC 95%= 0,53-3,36), p-valor= 0,487, careciendo por tanto las diferencias de significado estadístico.

Finalmente, el porcentaje de parto pretérmino extremo (<28 semanas) es de un 0,56% (1/180) en los embarazos obtenidos por ROPA, y de un 0,39% (2/511) en los embarazos conseguidos por IAD, no habiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p=1,000). (**Tabla 7**)

5.2.9. Parto por cesárea

El porcentaje de cesáreas realizadas en mujeres que quedaron embarazadas por método ROPA fue del 36,7% (65/177), mientras que en aquellas embarazadas por IAD fue del 34,8% (163/469).

La OR obtenida sin ajustar por edad fue de 1,09 (IC 95%= 0,76-1,56), con un p-valor de 0,641. Tras realizar el ajuste se obtuvo una OR=0,934 (IC 95%= 0,63-1,37), p-valor= 0,728, por lo que las diferencias no se consideraron estadísticamente significativas. (**Tabla 7**)

5.2.10. Complicaciones hipertensivas

Al calcular la suma de complicaciones hipertensivas (HTA+PE) se encontró que para los embarazos obtenidos por ROPA el porcentaje de éstas era del 4,68% (14/299), mientras que en los embarazos logrados por IAD era del 1,26% (12/949).

La OR sin ajustar en este caso fue de 3,836 (IC 95%= 1,75-8,53) con un p-valor <0,001. Tras realizar el ajuste por edad de la receptora se obtuvo una OR=3,228 (IC 95%= 1,40-7,51), con un p-valor= 0,006, por lo que en este caso sí se demuestra una diferencia estadísticamente significativa, pudiendo afirmar que en los embarazos por ROPA existe aproximadamente 3 veces más riesgo de padecer una complicación hipertensiva que en los embarazos obtenidos por IAD. (Tabla 7)

5.2.11. Interrupción voluntaria del embarazo

Dentro del grupo de embarazos obtenidos por ROPA se ha contabilizado 1 caso de IVE que corresponde a un 0,33% del total de embarazos conseguidos por esta técnica (1/299), mientras que en el grupo de IAD se han contabilizado 5 casos, que corresponden al 0,53% del total de embarazos en este grupo (5/949), con un p-valor= 1,00, no considerándose una diferencia estadísticamente significativa.

La principal causa de IVE fue la trisomía del cromosoma 21, aunque también hubo casos de agenesia del cuerpo calloso, microcefalia y triploidía. (Tabla 6)

Tabla 6. Relación de IVE en función del procedimiento realizado y las características de las donantes y receptoras.						
	IVE 1	IVE 2	IVE 3	IVE 4	IVE 5	IVE 6
Procedimiento	ROPA	IAD	IAD	IAD	IAD	IAD
Edad receptora	40	41	29	27	37	37
Edad donante	39	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible
IMC receptora	29,27	30,85	18,59	21,71	26,56	20,7
IMC donante	29,94	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible
Motivo IVE	Agenesia de cuerpo calloso	Sd de Down	Microcefalia y otras malformaciones. Cariotipo normal	Sd de Down	triploidia y malformación fetal	Trisomía 21

5.2.12. Muerte fetal, neonatal y perinatal

En el grupo de embarazos ROPA se ha contabilizado 1 caso de muerte fetal, constituyendo un 0,33% del total de embarazos de este grupo (1/299). Del mismo modo, en el grupo IAD se ha contabilizado 1 caso de muerte fetal, siendo en este caso un 0,11% del total de embarazos de este grupo (1/949).

En cuanto a los casos de muerte neonatal, ha habido 1 caso en el grupo de embarazos obtenidos por ROPA (0,33% del total del grupo), mientras que en el grupo IAD no se ha contabilizado ningún caso.

Se obtiene por tanto que el porcentaje de muerte perinatal en los embarazos obtenidos por ROPA es del 0,67% (2/299), mientras que en los embarazos conseguidos por IAD es del 0,11% (1/949). La diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa ($p=0,144$). (**Tabla 7**)

5.2.13. Malformaciones en RNV

El porcentaje de malformaciones en los RNV de embarazos obtenidos por ROPA ha sido del 1,00% (2/200), mientras que en los embarazos conseguidos por IAD ha sido del 0,68% (4/585), no siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($p=0,648$).

Dentro de las malformaciones encontradas se pueden enumerar:

- Comunicación interauricular
- Hipospadias
- Fístula traqueoesofágica con atresia de esófago, atresia anal y hemovertebra
- Polidactilia de pies y manos
- Malformaciones faciales (Paladar y mandíbula abierta, ausencia de una oreja).

5.2.14. Aborto

Se hará una distinción entre aborto clínico y aborto bioquímico.

El porcentaje de aborto clínico en los embarazos obtenidos por ROPA ha sido del 13,7% (41/299), mientras que en los embarazos conseguidos por IAD ha sido del 12,2% (116/949), no siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($p=0,564$).

Por su parte, el porcentaje de aborto bioquímico en el caso de embarazos por ROPA fue del 12,0% (36/299) y del 14,0% (133/949) en los embarazos por IAD, con un p-valor de 0,439. (**Tabla 7**)

5.2.15. Embarazo ectópico

El porcentaje de embarazo ectópico en los embarazos conseguidos por ciclos ROPA fue del 0,67% (2/299), mientras que en los obtenidos por IAD fue del 1,79% (17/949), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,247$) (**Tabla 7**)

Tabla 7. Comparación entre las mujeres sometidas a ciclos ROPA y a ciclos IAD dentro del total de embarazos.					
		ROPA	IAD	P-valor	OR y aOR (IC 95%)
Edad receptora, mediana [25-75]		36,0 [32,0-40,0]	34,0 [31,0-36,0]	<0,001	
Edad donante, mediana [25-75]		33,0 [29,0-36,0]	34,0 [31,0-36,0]	0,013	
IMC receptora, mediana [25-75]		23,7 [21,5-26,3]	23,2 [21,0-26,7]	0,536	
IMC donante, mediana [25-75]		22,8 [20,9-25,1]	23,2 [21,0-26,7]	0,111	
Edad gestacional, mediana [25-75]		278 [266-284]	278 [269-284]	0,360	
Parto pretérmino (%)	< 37 semanas	11,7 % (21/180)	11,4 % (58/511)	1,000	OR= 1,03 (0,59-1,72) aOR= 1,13 (0,63-1,95)
	< 34 semanas	4,44 % (8/180)	3,13 % (16/511)	0,555	OR= 1,43 (0,57-3,33) aOR= 1,38 (0,52-3,35)
	< 28 semanas	0,56 % (1/180)	0,39 % (2/511)	1,000	
Peso al nacimiento, mediana [25-75]		3160 [2855-3570]	3200 [2815-3550]	0,902	OR= 1,00 (0,97-1,03) aOR= 0,75 (0,14-3,84)
Recién nacido de bajo peso	< 2500 gr	8,77 % (15/171)	12,8 % (58/453)	0,208	OR= 0,65 (0,36-1,19) aOR= 0,01 (0,73-2,38)
	< 1000 gr	0,58 % (1/171)	0,44 % (2/453)	1,000	OR= 1,32 (0,12-14,7) aOR= 2,22 (2,21-2,22)
Parto por cesárea (%)		36,7 % (65/177)	34,8 % (163/469)	0,708	OR= 1,09 (0,75-1,55) aOR= 0,93 (0,63-1,36)
Complicaciones hipertensivas (HTA+PE)		4,68 % (14/299)	1,26 % (12/949)	0,001	OR= 3,83 (1,75-8,53) aOR= 3,22 (1,40-7,51)
Aborto (%)	Clínico	13,7 % (41/299)	12,2% (116/949)	0,564	
	Bioquímico	12,0 % (36/299)	14,0% (133/949)	0,439	
Embarazo ectópico (%)		0,67 % (2/299)	1,79% (17/949)	0,276	

5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SUBGRUPO DE MUJERES CON EMBARAZO SIMPLE

5.3.1. Edad receptoras

La mediana de la edad en las mujeres receptoras sometidas a ciclo ROPA que ha resultado en embarazo simple ha sido de 36,0 años [32,0-40,0], mientras que en el grupo de mujeres receptoras sometidas a IAD con consecución de embarazo simple ha sido de 33,0 años [30,0-36,0]; siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (**Tabla 8**).

5.3.2. Edad donantes

La mediana de la edad en las mujeres donantes de los ciclos ROPA que han resultado en embarazo simple ha sido de 32,0 años [30,0-36,0], mientras que en el grupo de mujeres donantes de ciclos IAD con consecución de embarazo simple ha sido de 33,0 años [30,0-36,0]; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,348$) (**Tabla 8**).

5.3.3. IMC receptoras

La mediana del IMC en las mujeres receptoras sometidas a ciclo ROPA que ha resultado en embarazo simple ha sido de 22,6 [20,9-25,5], mientras que en el grupo de mujeres receptoras sometidas a IAD con consecución de embarazo simple ha sido de 23,1 [21,3-26,6]; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,111$) (**Tabla 8**).

5.3.4. IMC donantes

La mediana del IMC en las mujeres donantes de los ciclos ROPA que han resultado en embarazo simple ha sido de 23,1 [21,2-25,2], mientras que en el grupo de mujeres donantes de ciclos IAD con consecución de embarazo simple ha sido de 23,1 [21,3-26,6]; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,401$) (**Tabla 8**).

5.3.5. Edad gestacional

La mediana de la edad gestacional en las mujeres con embarazo simple por ciclos ROPA ha sido 278 días [268-285], mientras que en el grupo de embarazo

simple por ciclos IAD ha sido de 279 días [272-284], no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,237$) (**Tabla 8**).

5.3.6. Peso del recién nacido al nacimiento

La mediana del peso del RN en las mujeres con embarazo simple por ciclo ROPA ha sido de 3195 gramos [2915-3620], siendo por su parte en el grupo de embarazos simples por IAD de 3270 gramos [2980-3600].

La OR obtenida sin ajustar fue de 0,982 (IC 95%= 0,95-1,01), p -valor= 0,290, siendo la OR obtenida tras el ajuste por edad de 0,974 (IC 95%= 0,94-1,01), con un p -valor de 0,147, no siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**Tabla 8**)

Por su parte, el porcentaje de distribución por grupos de peso (**Figura 2**) se distribuye de la siguiente manera:

- Porcentaje de RNV con peso entre 4500-5000 g: 0% en embarazos simples logrados por ROPA, 1,27% (5/393) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 4000-4500g: 1,92% (3/156) en embarazos simples logrados por ROPA, 3,05% (12/393) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 3500-4000g: 28,8% (45/156) en embarazos simples logrados por ROPA, 25,4% (100/393) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 3000-3500g: 35,3% (55/156) en embarazos simples logrados por ROPA, 43,3% (170/393) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 2500-3000g: 25,6% (40/156) en embarazos simples logrados por ROPA, 19,8% (78/393) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 2000-2500g: 6,41% (10/156) en embarazos simples logrados por ROPA, 4,33% (17/393) en los obtenidos por IAD.

- Porcentaje de RNV con peso entre 1500-2000g: 0,64% (1/156) en embarazos logrados por ROPA, 1,78% (7/393) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 1000-1500g: 0,64% (1/156) en embarazos logrados por ROPA, 0,51% (2/393) en los obtenidos por IAD.
- Porcentaje de RNV con peso entre 500-1000g: 0,64% (1/156) en embarazos logrados por ROPA, 0,51% (2/393) en los obtenidos por IAD.

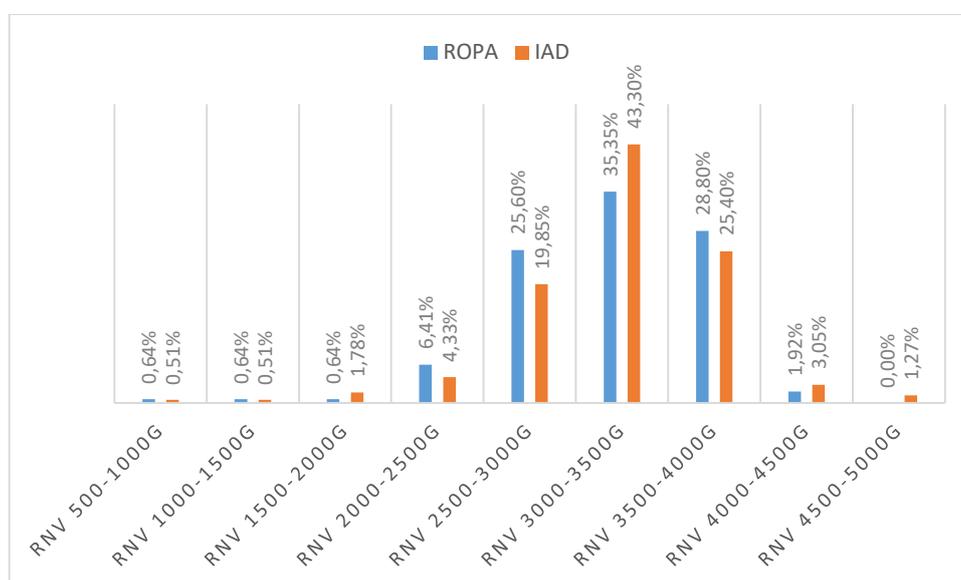


Figura 2. distribución por grupos de peso en embarazos simples ROPA vs IAD.

5.3.7. Recién nacido de bajo peso

Se hará una distinción entre los recién nacidos de bajo peso (< 2500 g) y los de bajo peso extremo (< 1000 g).

Para las mujeres embarazadas por ciclo ROPA se ha encontrado un porcentaje de bajo peso al nacimiento del 6,41% (10/156), mientras que en las mujeres embarazadas por IAD este porcentaje ha sido del 6,36% (25/393).

La OR sin ajustar en este caso fue de 1,008 (IC 95%= 0,45-2,09), p-valor= 0,983, y tras realizar el ajuste por edad se encontró una OR=0,926 (IC 95%= 0,39-2,01) y con un p-valor de 0,851, por lo que las diferencias no son estadísticamente significativas.

Por su parte, el porcentaje de bajo peso extremo en los embarazos por ROPA ha sido del 0,64% (1/156), siendo en los embarazos por IAD del 0,51% (2/393). La OR sin ajustar encontrada fue de 1,261 (IC 95%= 0,05-13,26), con un p-valor de 0,850. Tras realizar el ajuste por edad de la receptora se encontró una OR= 1,335 (IC 95%= 0,05-15,47), con un p-valor= 0,820, no siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**Tabla 8**)

5.3.8. Recién nacido pretérmino

En este apartado se distinguirá entre parto pretérmino <37 semanas, parto pretérmino <34 semanas y parto pretérmino extremo <28 semanas.

Se encuentra así para los embarazos por ROPA un porcentaje de parto pretérmino <37 semanas del 8,28% (14/169), en comparación con un 7,28% (34/467) para los embarazos por IAD.

La OR sin ajustar obtenida fue de 1,150 (IC 95%= 0,58-2,16), p-valor= 0,672. Tras realizar el ajuste por edad se obtuvo una OR= 1,155 (IC 95%= 0,57-2,25), con un p-valor de 0,68, no alcanzado las diferencias la significación estadística.

Por su parte, el porcentaje de parto pretérmino <34 semanas en los embarazos ROPA es del 2,37% (4/169), mientras que en los embarazos IAD es del 2,14% (10/467).

La OR sin ajustar en este caso fue de 1,108 (IC 95%= 0,30-3,36), con un p-valor= 0,86, siendo tras el ajuste por edad la OR de 0,89 (IC 95%= 0,23-2,88), p-valor= 0,85, careciendo por tanto las diferencias de significado estadístico.

Finalmente, el porcentaje de parto pretérmino extremo <28 semanas es de un 0% en los embarazos obtenidos por ROPA, y de un 0,43% (2/467) en los embarazos conseguidos por IAD, no habiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p=1,000). (**Tabla 8**)

5.3.9. Parto por cesárea

El porcentaje de cesáreas realizadas en mujeres que quedaron embarazadas por método ROPA fue del 35,7% (60/168), mientras que en aquellas embarazadas por IAD fue del 30,4% (129/425).

La OR obtenida sin ajustar por edad fue de 1,275 (IC 95%= 0,87-1,86), con un p-valor de 0,207. Tras realizar el ajuste se obtuvo una OR=1,055 (IC 95%= 0,70-1,57), p-valor= 0,79, por lo que las diferencias no se consideraron estadísticamente significativas. (**Tabla 8**)

5.3.10. Complicaciones hipertensivas

Al calcular la suma de complicaciones hipertensivas (HTA+PE) se encontró que para los embarazos obtenidos por ROPA el porcentaje de éstas era del 5,46% (10/183), mientras que en los embarazos logrados por IAD era del 1,98% (10/505).

La OR sin ajustar en este caso fue de 2,86 (IC 95%= 1,15-7,09) con un p-valor de 0,021, con lo que se puede afirmar que existe un mayor riesgo de complicaciones hipertensivas en los ciclos ROPA que terminaron en un embarazo simple. Sin embargo, tras realizar el ajuste por edad de la receptora se obtuvo una OR=1,92 (IC 95%= 0,71-5,15), con un p-valor= 0,189, por lo que en este caso tras realizar el ajuste por edad la diferencia encontrada dejó de ser estadísticamente significativa. (**Tabla 8**)

Tabla 8. Comparación entre las mujeres sometidas a ciclos ROPA y a ciclos IAD dentro del subgrupo de embarazos simples.

		ROPA	IAD	P-valor	OR y aOR (IC 95%)
Edad receptora, mediana [25-75]		36,0 [32,0-40,0]	33,0 [30,0-36,0]	<0,001	
Edad donante, mediana [25-75]		32,0 [30,0-36,0]	33,0 [30,0-36,0]	0,348	
IMC receptora, mediana [25-75]		22,6 [20,9-25,5]	23,1 [21,3-26,6]	0,111	
IMC donante, mediana [25-75]		23,1 [21,2-25,2]	23,1 [21,3-26,6]	0,401	
Edad gestacional, mediana [25-75]		278 [268-285]	279 [272-284]	0,237	
Parto pretérmino (%)	< 37 semanas	8,28 % (14/169)	7,28 % (34/467)	0,800	OR= 1,15 (0,58-2,15) aOR= 1,15 (0,56-2,25)
	< 34 semanas	2,37 % (4/169)	2,14 % (10/467)	0,770	OR= 1,10 (0,30-3,36) aOR= 0,89 (0,23-2,88)
	< 28 semanas	0 % (0/169)	0,43 % (2/467)	1,000	
Peso al nacimiento, mediana [25-75]		3195 [2915-3620]	3270 [2980-3600]	0,286	OR= 0,98 (0,94-1,01) aOR= 0,97 (0,93-1,01)
Recién nacido de bajo peso	< 2500 gr	6,41 % (10/156)	6,36 % (25/393)	1,000	OR= 1,00 (0,45-2,09) aOR= 0,92 (0,39-2,01)
	< 1000 gr	0,64 % (1/156)	0,51 % (2/393)	1,000	OR= 1,26 (0,05-13,25) aOR= 1,33 (0,05-15,47)
Parto por cesárea (%)		35,7 % (60/168)	30,4 % (129/425)	0,244	OR= 1,27 (0,87-1,85) aOR= 1,05 (0,70-1,57)
Complicaciones hipertensivas (HTA+PE)		5,46 % (10/183)	1,98 % (10/505)	0,032	OR= 2,86 (1,55-7,08) aOR= 1,92 (0,71-5,15)

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SUBGRUPO DE MUJERES CON EMBARAZO GEMELAR

5.4.1. Edad receptoras

La media de la edad en las mujeres receptoras sometidas a ciclo ROPA que ha resultado en embarazo múltiple ha sido de 34,9 años (SD= 2,98), mientras que en el grupo de mujeres receptoras sometidas a IAD con consecución de embarazo múltiple ha sido de 31,9 años (SD= 3,61); siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,019$), por lo que se puede afirmar que en los ciclos ROPA que terminaron en embarazo múltiple la media de la edad de las receptoras fue superior a la de las sometidas a ciclos IAD. (**Tabla 9**).

5.4.2. Edad donantes

La media de la edad en las mujeres donantes de los ciclos ROPA que han resultado en embarazo gemelar ha sido de 33,3 años (SD= 3,28), mientras que en el grupo de mujeres donantes de ciclos IAD con consecución de embarazo

gemelar ha sido de 31,9 años (SD= 3,61); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,251$) (**Tabla 9**).

5.4.3. IMC receptoras

La mediana del IMC en las mujeres receptoras sometidas a ciclo ROPA que ha resultado en embarazo gemelar ha sido de 26,1 [25,1-28,6], mientras que en el grupo de mujeres receptoras sometidas a IAD con consecución de embarazo gemelar ha sido de 21,7 [20,3-23,8]; siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$) (**Tabla 9**).

5.4.4. IMC donantes

La mediana del IMC en las mujeres donantes de los ciclos ROPA que han resultado en embarazo gemelar ha sido de 24,6 [22,5-26,9], mientras que en el grupo de mujeres donantes de ciclos IAD con consecución de embarazo gemelar ha sido de 21,7 [20,3-23,8]; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,268$) (**Tabla 9**).

5.4.5. Edad gestacional

La media de la edad gestacional en las mujeres con embarazo gemelar por ciclos ROPA ha sido 250 días (SD= 20,3), mientras que en el grupo de embarazo gemelar por ciclos IAD ha sido de 256 días (SD= 14,3), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,384$) (**Tabla 9**).

5.4.6. Peso del recién nacido al nacimiento

La media del peso del RN en las mujeres con embarazo gemelar por ciclo ROPA ha sido de 2564 gramos [± 368], siendo por su parte en el grupo de embarazos gemelares por IAD de 2446 gramos [± 398].

La OR obtenida sin ajustar fue de 1,067 (IC 95%= 1,06-1,08), p -valor < 0,001, por lo que se puede decir que en este caso la diferencia encontrada sí fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la OR obtenida tras el ajuste por edad fue de 1,149 (IC 95%= 0,34-3,88), con un p -valor de 0,823, por lo que tras realizar el ajuste por edad de la receptora las diferencias encontradas dejaron de ser estadísticamente significativas. (**Tabla 9**)

5.4.7. Recién nacido de bajo peso

Se hará una distinción entre los recién nacidos de bajo peso (< 2500 g) y los de bajo peso extremo (< 1000 g).

Para las mujeres con embarazo gemelar por ciclo ROPA se ha encontrado un porcentaje de bajo peso al nacimiento del 33,3% (5/15), mientras que en las mujeres embarazadas por IAD este porcentaje ha sido del 52,6% (30/57), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,298$).

Por su parte, el porcentaje de bajo peso extremo en los embarazos gemelares ha sido del 0% tanto en ROPA como IAD. (**Tabla 9**)

5.4.8. Recién nacido pretérmino

En este apartado se distinguirá entre parto pretérmino <37 semanas, parto pretérmino <34 semanas y parto pretérmino extremo <28 semanas.

Se encuentra así para los embarazos múltiples por ROPA un porcentaje de parto pretérmino <37 semanas del 55,6% (5/9), en comparación con un 52,4% (22/42) para los embarazos por IAD.

La OR sin ajustar obtenida fue de 1,136 (IC 95%= 0,27-5,16), p -valor= 0,863. Tras realizar el ajuste por edad se obtuvo una OR= 1,262 (IC 95%= 0,27-6,45), con un p -valor de 0,768, no alcanzado las diferencias la significación estadística.

Por su parte, el porcentaje de parto pretérmino <34 semanas en los embarazos múltiples ROPA es del 22,2% (2/9), mientras que en los embarazos IAD es del 11,9% (5/42).

La OR sin ajustar en este caso fue de 2,114 (IC 95%= 0,27-12,26), con un p -valor= 0,442, siendo tras el ajuste por edad la OR de 2,042 (IC 95%= 0,23-14,29), p -valor= 0,479, careciendo por tanto las diferencias de significado estadístico.

Finalmente, el porcentaje de parto pretérmino extremo <28 semanas es del 0% tanto en los embarazos gemelares conseguidos por ROPA como en los de IAD. (**Tabla 9**)

5.4.9. Parto por cesárea

El porcentaje de cesáreas realizadas en mujeres con embarazo gemelar que quedaron embarazadas por método ROPA fue del 55,6% (5/9), mientras que en aquellas embarazadas por IAD fue del 78,6% (33/42).

La OR obtenida sin ajustar por edad fue de 0,341 (IC 95%= 0,07-1,61), con un p-valor de 0,162. Tras realizar el ajuste se obtuvo una OR=0,320 (IC 95%= 0,06-1,66), p-valor= 0,167, por lo que a pesar de encontrarse un porcentaje mayor de cesáreas en el grupo IAD las diferencias no se consideraron estadísticamente significativas. (**Tabla 9**)

5.4.10. Complicaciones hipertensivas

Al calcular la suma de complicaciones hipertensivas (HTA+PE) se encontró que para los embarazos obtenidos por ROPA el porcentaje de éstas era del 44,4% (4/9), mientras que en los embarazos logrados por IAD era del 4,35% (2/46).

La OR sin ajustar en este caso fue de 17,60 (IC 95%= 2,76-154,15) con un p-valor= 0,004. Tras realizar el ajuste por edad de la receptora se obtuvo una OR=21,747 (IC 95%= 2,77-289,44), con un p-valor= 0,007, por lo que en este caso sí se demuestra una diferencia estadísticamente significativa, pudiendo afirmar que en los embarazos múltiples obtenidos por ROPA existe un riesgo considerablemente mayor de padecer una complicación hipertensiva que en los embarazos obtenidos por IAD. (**Tabla 9**)

Tabla 9. Comparación entre las mujeres sometidas a ciclos ROPA y a ciclos IAD dentro del subgrupo de embarazos gemelares.

		ROPA	IAD	P-valor	OR y aOR (IC 95%)
Edad receptora, media (SD)		34,9 (2,98)	31,9 (3,61)	0,019	
Edad donante, media (SD)		33,3 (3,28)	31,9 (3,61)	0,251	
IMC receptora, mediana [25-75]		26,1 [25,1-28,6]	21,7 [20,3-23,8]	0,001	
IMC donante, mediana [25-75]		24,6 [22,5-26,9]	21,7 [20,3-23,8]	0,268	
Edad gestacional, media (SD)]		250 (20,3)	256 (14,3)	0,384	
Parto pretérmino (%)	< 37 semanas	55,6 % (5/9)	52,4 % (22/42)	1,000	OR= 1,13 (0,26-5,15) aOR= 1,26 (0,26-6,44)
	< 34 semanas	22,2 % (2/9)	11,9 % (5/42)	0,592	OR= 2,11 (0,26-12,25) aOR= 2,04 (0,22-14,29)
	< 28 semanas	0 % (0/9)	0 % (0/42)		
Peso al nacimiento, media (SD)		2564 (368)	2446 (398)	0,291	OR= 1,06 (1,05-1,07) aOR= 1,14 (0,34-3,88)
Recién nacido de bajo peso	< 2500 gr	33,3 % (5/15)	52,6 % (30/57)	0,298	OR= 0,43 (0,15-2,51) aOR= 0,37 (0,11-6,71)
	< 1000 gr	0 % (0/15)	0 % (0/57)		
Parto por cesárea (%)		55,6 % (5/9)	78,6 % (33/42)	0,208	OR= 0,34 (0,07-1,61) aOR= 0,32 (0,06-1,66)
Complicaciones hipertensivas (HTA+PE)		44,4 % (4/9)	4,35 % (2/46)	0,005	OR= 17,6 (2,76-154,15) aOR= 21,7 (2,76-289,4)

6. DISCUSIÓN

Dentro de las técnicas de reproducción asistida, aquellas conseguidas por OD suponen muchas veces la única alternativa para mujeres que de otro modo no podrían lograr un embarazo, por circunstancias tan diversas como pueden ser la edad materna avanzada, el fallo ovárico primario o fallo ovárico precoz, reserva ovárica disminuida, antecedente de tratamiento radioterápico/quimioterápico o enfermedades genéticas, entre otras (14).

Sin embargo, las técnicas de reproducción asistida han evolucionado y no sólo desde el punto de vista técnico para facilitar el empleo y mejorar los resultados de las mismas, sino también para satisfacer las necesidades y preferencias de la sociedad. Así, durante los últimos años han surgido nuevas técnicas como la ROPA, variante de la OD en respuesta a la demanda de parejas de mujeres homosexuales de un procedimiento que permitiera a ambas tomar un papel activo en el proceso

reproductivo (8). Cabe recordar que previo a la aparición de esta técnica la única opción para estas parejas era la IAD, la cual se realizaba a una de las mujeres de la pareja, mientras que la otra no desempeñaba papel biológico alguno en el proceso.

A pesar de que la ROPA es una técnica con aceptables tasas de éxito, en los últimos años numerosas publicaciones han señalado un incremento significativo de complicaciones materno-fetales asociadas a los embarazos conseguidos por OD, tales como hipertensión/preeclampsia, tasa de cesáreas, parto prematuro y recién nacido de bajo peso. (19) Esta es la razón por la que se podría poner en duda si la realización de una ovodonación por razones no médicas implica un riesgo desproporcionado para las mujeres sometidas a estas técnicas y por tanto para los recién nacidos de las mismas.

En lo relativo a la preeclampsia, su etiología aún no está completamente determinada. Existen una serie de factores epidemiológicos que se han relacionado con su aparición, destacando la nuliparidad y el embarazo múltiple.

La asociación entre la realización de una FIV y el desarrollo de preeclampsia puede deberse a múltiples causas, muchas de ellas más prevalentes en mujeres sometidas a TRA que en aquellas que logran el embarazo de forma natural (nuliparidad, obesidad, comorbilidades médicas, etc). También se pueden encontrar algunos factores asociados a infertilidad, como los trastornos de la ovulación, el factor tubárico o la endometriosis, que se asocian por sí mismos a un mayor riesgo de preeclampsia. Por otra parte, la transferencia de embriones se ha asociado a un mayor riesgo de PE, y se teoriza que esto pueda ser debido a la ausencia de cuerpo lúteo. (43)

En la bibliografía publicada hasta el momento que aborda este tema, se puede observar como en la mayoría de estudios se mantiene un incremento del riesgo de estas complicaciones tras controlar en función de embarazo múltiple (23, 25). Sin embargo, de estos estudios son pocos los que controlaron en función del que es probablemente el factor de confusión más importante, la edad materna avanzada.

Sobre este punto cabe mencionar que no son muchas las publicaciones sobre ROPA, puesto que se trata de una técnica relativamente nueva y con menor aplicación que otras TRA. En el estudio publicado por Marina et al., 2010 (37), la edad media de las mujeres que aportaban el ovocito en embarazos obtenidos por ROPA era de 35,1 [25-

42] años, mientras que en las receptoras era de 36.5 [25-41] años. Por su parte, Bodri et al., 2017 (38), encontraron en su estudio una edad media de 32,4 [20,0-41,0] años para las donantes y de 33,3 [23,0-46,0] años en las receptoras de ciclos ROPA.

En el presente estudio la mediana de la edad obtenida en las donantes de ciclo ROPA ha sido 33,0 [29,8-36,0] años, mientras que en las receptoras ha sido de 36,0 [32,0-40,0] años.

En lo referente a las anomalías genéticas, estas deberían asociarse a la edad de la donante y no de la receptora. Así, puesto que habitualmente la ovodonación se aplica a mujeres de edad avanzada, la tasa de alteraciones cromosómicas debería ser mucho menor que en el grupo de edad de la receptora (42).

Otra diferencia con publicaciones previas es la ausencia de un grupo control en los estudios de Marina et al, Yeshua et al (39) y Brodi et al, mientras que Nuñez et al (40) presenta un grupo control de pacientes infértiles. Además, salvo en la serie publicada por Brodi et al, el tamaño muestral en todas estas publicaciones es relativamente pequeño.

Se han establecido diferentes teorías para el incremento del riesgo que presentan los embarazos por OD, no necesariamente exclusivas entre ellas. La primera hace referencia a la discordancia antigénica entre madre y feto, que puede llegar a ser de hasta el 100% en los casos de ovodonación, mientras que en los embarazos con ovocitos propios es más probable que se alcance la tolerancia inmune gracias al mayor grado de compatibilidad del HLA. Respecto a esto, algunas publicaciones informan sobre un mayor grado de histocompatibilidad en los embarazos por OD no complicados, lo que sugiere una posible implicación de los genes del HLA en el desarrollo de la preeclampsia. (35)

La segunda teoría se podría relacionar al procedimiento de la OD, puesto que la técnica en este caso difiere de la realizada en una FIV con ovocitos propios. La literatura disponible señala la posible asociación de niveles altos de estradiol durante la fase de estimulación ovárica a un mayor riesgo de preeclampsia y bajo peso al nacimiento. La tercera teoría podría llamarse “insuficiencia materna”. Las tasas de embarazo en las receptoras de OD son muy similares a las obtenidos en pacientes del mismo grupo de edad que las donantes. Sin embargo, esto no es así en el caso de las complicaciones obstétricas. Incluso después de controlar por edad, podría encontrarse

un estado de salud inferior en las receptoras de OD en comparación con aquellas que consiguen su embarazo con ovocitos propios, como problemas vasculares, metabólicos, inmunológicos y uterinos. (19)

Como se ha mencionado anteriormente, es habitual encontrar determinadas características en las mujeres que recurren a la OD, entre las que cabe destacar una edad avanzada, fallos repetidos en TRA previas, reserva ovárica disminuida, patología autoinmune, etc. Sin embargo, las mujeres sometidas a ciclos ROPA no están determinadas por esta selección médica, ya que en estos casos la ovodonación responde exclusivamente a necesidades socioculturales.

Por todo lo mencionado, nuestro estudio presenta las siguientes fortalezas en comparación a los estudios publicados hasta el momento:

1. Ausencia de selección médica como causa fundamental de la ovodonación.
2. Serie de embarazos ROPA más grande publicada hasta el momento.
3. Presencia de un grupo control: parejas de mujeres sometidas a IAD en el mismo periodo de tiempo.
4. Control en función de embarazo múltiple y ajuste por edad de la receptora.
5. En ambos grupos se ha utilizado semen de donante, lo que podría tener influencia en los resultados perinatales (41). Así mismo, en ambos grupos el semen era normal.
6. Gran similitud entre las edades de las mujeres que finalmente dieron a luz.

De este estudio se puede concluir que tanto la ROPA como la IAD son alternativas válidas y seguras, ambas con aceptables tasas de éxito, aunque con una mayor tasa de embarazo en los ciclos ROPA (45.2% vs 21.8%, OR=3,0, IC 95%= 2.5-3.5). A pesar de que esta tasa de embarazo para ROPA pueda parecer más baja de lo que se esperaría

para una OD en relación a los estudios publicados previamente, cabe mencionar que una proporción no despreciable de las donantes en los ciclos ROPA de nuestro estudio tenían más de 35 años, que es el límite superior establecido para las donantes de óvulos. La tasa de RNV en el total de embarazos obtenidos por ROPA fue del 64,2%, mientras que en el grupo de IAD fue del 58,2% (OR= 1,01-1,70) Además, cabe señalar que la tasa de embarazo múltiple fue considerablemente superior en el grupo de IAD.

En relación a la tasa de parto pretérmino, así como los diferentes subtipos (<37, <34 y <28 semanas), en el presente estudio se han encontrado resultados prácticamente idénticos para ambos grupos en el análisis del total de embarazos. Lo mismo ha ocurrido con la media de la edad gestacional, el porcentaje de recién nacido de bajo peso y la tasa de cesárea. Además, al comparar estos datos con los de la población general se encuentran resultados muy similares. La distribución de los recién nacidos en función de su peso al nacimiento fue muy similar en ambos grupos (figuras 1 y 2).

Respecto a los trastornos hipertensivos del embarazo (HTA/PE) se encontró un aumento de los mismos en los embarazos simples obtenidos por ROPA (aOR= 1,91), pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística (IC 95%= 0,71-5,12).

Sin embargo, en el caso de los embarazos gemelares el riesgo de estos trastornos fue muy superior en los embarazos ROPA y alcanzó la significación estadística (aOR= 21,75, IC 95%= 2,77-289), pudiendo afirmar que en los embarazos múltiples obtenidos por ROPA el riesgo de padecer una complicación hipertensiva como la preeclampsia es mucho mayor que en los embarazos obtenidos por IAD. Esto se podría deber a un aumento en los antígenos alógenos provenientes de dos embriones diferentes o a una mayor susceptibilidad materna debido a los cambios placentarios y sistémicos que se producen en el embarazo gemelar, aunque la evidencia científica actual no permite determinar la causa exacta.

Por último, la tasa de abortos por alteraciones cromosómicas y la frecuencia de malformaciones congénitas fue muy similar en ambos grupos.

Dentro de las malformaciones encontradas se pueden enumerar la comunicación interauricular, hipospadias, fístula traqueoesofágica con atresia de esófago, atresia

anal y hemovertebra, polidactilia de pies y manos y malformaciones faciales (paladar y mandíbula abierta, ausencia de una oreja).

En lo referente a los IVEs no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, contabilizándose 1 caso para ROPA y 5 para IAD. La principal causa fue la trisomía del cromosoma 21, aunque también hubo casos de agenesia del cuerpo calloso, microcefalia y triploidía.

6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- 1) Se trata de un estudio retrospectivo, con las limitaciones inherentes que ello conlleva.
- 2) Los datos sobre el transcurso del embarazo se obtuvieron del informe de parto, así como los registrados por las propias pacientes, por lo que no se puede descartar cierto grado de inexactitud en los mismos.
- 3) En algunos de los parámetros faltan hasta un 10% de los datos. Sin embargo, puesto que el sistema de notificación fue el mismo tanto para el grupo ROPA como para el IAD, no se debería esperar un sesgo de información entre ambos grupos.

6.2. CONCLUSIONES

- 1) En nuestra población de embarazos por ROPA, independientemente del número de fetos, no se encontró un mayor riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacimiento, malformaciones fetales, ni una mayor tasa de cesáreas. Sin embargo, el riesgo de embarazo múltiple se vio incrementado en el grupo de embarazos por IAD.
- 2) El riesgo de trastornos hipertensivos (HTA/PE) se encontró más alto en el grupo de embarazos simples obtenidos por ciclos ROPA, aunque la

diferencia en este caso no fue estadísticamente significativa (aOR= 1,91; IC 95%= 0,71-5,12).

- 3) El riesgo de trastornos hipertensivos fue mucho más elevado en el grupo de embarazos múltiples logrados por ROPA, alcanzando en este caso la significación estadística (aOR= 21,75, IC 95%= 2,77-289). Por esta razón, en los procedimientos por ovodonación no debería realizarse transferencia de dos embriones.
- 4) Los datos obtenidos parecen señalar que la mayor parte de los problemas perinatales de la ovodonación son debidas a las características que hacen a las receptoras candidatas a la donación. Un ligero incremento en la proporción de trastornos hipertensivos pudiera ser atribuible a la discordancia HLA entre madre e hijo, aunque son necesarios más estudios para dilucidar este punto.
- 5) La ROPA es una opción indudablemente segura y con muy buenas tasas de éxito para las parejas de mujeres homosexuales que deseen compartir el proceso reproductivo, siempre que se realice una transferencia embrionaria simple.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. *Ginekol Pol.* 2016;87:820-823.
2. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)* Geneva: WHO 2018.
3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9:e1001356.
4. Bellver J, Donnez J. Introduction: Infertility etiology and offspring health. *Fertil Steril.* 2019;111:1033-1035.
5. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S41-S46.
6. Chu KY, Patel P, Ramasamy R. Consideration of gender differences in infertility evaluation. *Curr Opin Urol.* 2019; 29: 267-271.
7. Registro SEF 2019. Disponible en: https://www.registrosef.com/public/docs/sef2019_IAFIV.pdf
8. Nadal J, Abellán F, Armijo O, Baccino G, Ballesteros A, Clua E, Feito L, Francos A, Legidos V, Mozas J, Nicolás M, Reche A, Roca M. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Fertilidad sobre el método ROPA, 2020. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/grupos/etica/ropa.pdf>
9. Johnson MH. A short history of in vitro fertilization (IVF). *Int J Dev Biol.* 2019; 63: 83-92.
10. Neri QV, Lee B, Rosenwaks Z, Machaca K, Palermo GD. Understanding fertilization through intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Cell Calcium.* 2014;55:24-37.
11. Gliozheni O, Hambartsoumian E, Strohmer H, Kreuz-Kinderwunschzentrum O&SPG, Petrovskaya E. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2021.
12. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (BOE N°. 126, de 27 de mayo de 2006).
13. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, que establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización (BOE n°. 222, de 16 de septiembre de 2006).

14. Melnick AP, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights gleaned and future challenges. *Fertil Steril*. 2018;110: 988-993.
15. Mascarenhas M, Sunkara SK, Antonisamy B, Kamath MS. Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 218:60–7.
16. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: An analysis of the U.S. national experience, 1996–1998. *Fertil Steril* . 2002;78:1038–45.
17. Jiménez MI. Estimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida. Comité de comunicación de la SEQC. *Ed Cont Lab Clín*, 2017; 32: 32 – 43.
18. Humaidan P, Papanikolaou E, Kyrou D, Alsbjerg B, Polyzos NP, Devroey P, Fatemi M. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives. *Reprod. Biomed. Online* 2012; 24:134-41.
19. Matorras R, Sainz H, Matorras A. Perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes. *Long Term Safety of Assisted Reproduction*. Boca Ratón, CRC Press ,Taylor & Francis group; 2022. p. 73-85.
20. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291-310.
21. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, Andrianopoulou I, Michalopoulou H, Skalis G, Archontakis S, Argyri O, Tsioufi s C, Makris TK, Salamalekis E. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: Overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:173–83.
22. Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: A risk factor for pregnancy-induced hypertension: A meta-analysis and case series. *Dtsch Arztebl Int* . 2011;108:23–31.
23. Jeve Y, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123:1471–80.
24. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* . 2016;214:328–39.

25. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, Aittomaki K, Oldereid N, Forman J, Pinborg A. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* . 2017;124:561–72.
26. Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* . 2019;36:2017–37.
27. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44:207-217.
28. Trikha A, Singh PM. Management of major obstetric haemorrhage. *Indian J Anaesth*. 2018; 62:698-703.
29. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, Nisar MI, Tapia MD, Pathirana J, Kochhar S, Muñoz FM; Brighton Collaboration Low Birth Weight Working Group. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2017;35:6492-6500.
30. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, Kissou A, Wittke F, Das M, Nunes T, Pye S, Watson W, Ramos AA, Cordero JF, Huang WT, Kochhar S, Buttery J; Brighton Collaboration Preterm Birth Working Group. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016;34:6047-6056.
31. Oliver A, Overton C. Diagnosis and management of miscarriage. *Practitioner*. 2014;258:25-8, 3.
32. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM; WHO Working Group on Caesarean Section. WHO Statement on Caesarean Section Rates. *BJOG*. 2016;123:667-70.
33. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update* . 2016;22:620–33.
34. van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonkeren CM, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16:704–12.
35. Lashley LE, van der Hoorn ML, Haasnoot GW, Roelen DL, Claas FH. Uncomplicated oocyte donation pregnancies are associated with a higher incidence of human leukocyte antigen alloantibodies. *Hum Immunol* . 2014;75:555–60.

36. Brotherton J. Artificial insemination with fresh donor semen. *Arch Androl.* 1990;25:173-9.
37. Marina S, Marina D, Marina F, Fosas N, Galiana N, Jové I. Sharing motherhood: biological lesbian co-mothers, a new IVF indication. *Hum Reprod.* 2010;25:938-41.
38. Bodri D, Nair S, Gill A, Lamanna G, Rahmati M, Arian-Schad M, Smith V, Linara E, Wang J, Macklon N, Ahuja KK. Shared motherhood IVF: high delivery rates in a large study of treatments for lesbian couples using partner-donated eggs. *Reprod Biomed Online.* 2018;36:130-136
39. Yeshua A, Lee JA, Witkin G, Copperman AB. Female Couples Undergoing IVF with Partner Eggs (Co-IVF): Pathways to Parenthood. *LGBT Health.* 2015;2:135-9
40. Núñez A, García D, Giménez-Bonafé P, Vassena R, Rodríguez A. Reproductive Outcomes in Lesbian Couples Undergoing Reception of Oocytes from Partner Versus Autologous In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *LGBT Health.* 2021;8:367-371
41. González-Comadran M, Urresta Avila J, Saavedra Tascón A, Jimenez R, Solà I, Brassesco M, Carreras R, Checa MÁ. The impact of donor insemination on the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:160-6.
42. Adams DH, Clark RA, Davies MJ, de Lacey S. A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. *J Dev Orig Health Dis* 2015;1–16.
43. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21:449.

ANEXO 1: COMITÉ DE ÉTICA



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE EUSKADI (CEIm-E)

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

CERTIFICA

Que este Comité, de acuerdo a la ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos y legislación aplicables, ha evaluado el proyecto de investigación, titulado **Obstetrical and perinatal complications of ROPA method. Complicaciones obstétricas y perinatales del método ROPA.**

Código interno: PI2021095

Versión del Protocolo: 1.1 24/05/2021

Se acepta la exención de Consentimiento Informado.

Y que este Comité reunido el día 26/05/2021 (recogido en Acta 09/2021) ha decidido emitir informe favorable a que dicho proyecto sea realizado por el siguiente personal investigador:

- Roberto Matorras Weinig *Clinica Infertilidad IVI Bilbao*

Lo que firmo en Vitoria, a 01 de junio de 2021

ARANTZAZU
HERNANDEZ GIL
- 44678219Y

Firmado digitalmente por ARANTZAZU HERNANDEZ GIL - 44678219Y
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, o=Eusko Jaurlaritza, ou=SALUD, ou=CERTIFICADO ELECTRONICO DE EMPLEADO PUBLICO, cn=ARANTZAZU HERNANDEZ GIL - 44678219Y, givenName=ARANTZAZU, sn=HERNANDEZ GIL, serialNumber=DCES-44678219Y
Fecha: 2021.06.01 08:39:26 +02'00'

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

Nota: Se recuerda la obligación de:

- Incluir en Osabide la alerta correspondiente a cada paciente, de que se encuentra bajo estudio o ensayo clínico
- Enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIm-E: <http://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-clinica/>