

28. Recomendaciones sobre donación de ovocitos

INTRODUCCIÓN

El cambio socio-cultural que ha experimentado el mundo en las últimas dos décadas, ha condicionado cambios notables en el deseo gestacional de la mujer. Situaciones como la incorporación de la mujer al mundo laboral o universitario, se traducen entre otras cosas, en que muchas mujeres posponen su maternidad. Sin embargo, la realidad es que la fertilidad de la mujer disminuye con la edad. Faddy *et al.*⁽¹⁾, muestran cómo la reserva ovárica disminuye con el paso del tiempo, para situar alrededor de los 37-38 años una franca pérdida de la fertilidad a expensas de un aumento de la FSH y una disminución de la inhibina.

Datos como los presentados por Rosenwaks en 1997⁽²⁾ confirman cómo el aumento de la edad materna condiciona un aumento de pérdidas fetales (4,95% en mujeres de < 30 años, frente a un 21,3% cuando se superan los 40 años), y lo más relevante de las pérdidas fetales en mujeres de 40 años o más, es que el 91,3% se deben a anomalías cromosómicas.

Que la fecundidad de la mujer es edad-dependiente es una realidad. La cuestión más importante es conocer qué factores uterinos u ováricos son los más relevantes. La donación de ovocitos nos proporciona el único modelo en el cual, la contribución del útero y el ovocito pueden ser separados.

Abdalla en 1997⁽³⁾, demuestra que la edad del útero no afecta la tasa de gestación cuando utiliza ovocitos de la misma donante, compartidos en mujeres de diferentes edades. Desde que el equipo australiano de Trounson y Wood⁽⁴⁾ comunicaron el primer éxito con óvulos donados hace ya más de 20 años, la técnica no ha hecho más que crecer y mejorar sus resultados. Sauer⁽⁵⁾ nos lo confirma en su publicación: 60 transferencias en 1987, frente a 2.758 en 1994; 20% de gestación clínica en 1987, frente al 41% en 1994. Sin embargo, este crecimiento ha sido de una forma mucho más limitada, si lo comparamos con la fecundación *in vitro*, 2.930 ciclos de donación en todo el mundo en 1991, frente a 119.992 ciclos de FIV⁽⁶⁾, o 3.867 ciclos de donación en 1999 en Europa, frente a 254.593 de FIV (ESHRE 2002)⁽⁷⁾.

Sorprende esta escasa actividad, probablemente explicada por las dificultades inherentes al propio programa de donación de óvulos, las distintas leyes en diferentes países, la dificultad

para seleccionar donantes adecuadas, el concepto límite de “compensación económica”, etc., a pesar de que en esta técnica se obtengan los mejores resultados de todos los TRA.

La donación de ovocitos permite conseguir una gestación en cualquier mujer independientemente de su edad, de la ausencia de ovarios o del funcionamiento de éstos. Desde un estricto punto de vista racional, la donación de óvulos es un espejo de la donación de semen. A pesar de la similitud, la percepción de la pareja puede ser muy diferente. En el estudio de Sauer en 1998⁽⁸⁾, realizado en California, donde se preguntaba si preferían un donante anónimo o no, se observó una gran discordancia entre ambos tipos de donación, diferencia originada por la distinta percepción entre las parejas, sobre la aceptación y valoración social del tipo de esterilidad: masculina o femenina.

INDICACIONES

Inicialmente las indicaciones de la donación de ovocitos, fueron sólo para el fallo ovárico primario o para las mujeres con enfermedades genéticas o cromosómicas demostradas. En la actualidad los excelentes resultados en la donación de ovocitos han permitido ampliar sus indicaciones, en beneficio de un colectivo de mujeres cada vez mayor.

Las principales causas por las que se recurre a la donación de ovocitos son:

Mujeres sin función ovárica

Fallo ovárico primario

La menstruación no se llega a producir en la pubertad:

- Disgenesia gonadal.
- Síndrome de Turner (no todos los casos).
- Síndrome de Savage o del ovario resistente.
- Síndrome de Swyer.

Fallo ovárico prematuro (F.O.P.)

Coulam⁽⁹⁾ lo define como el cese de la función ovárica después de la pubertad y antes de los 40 años, siempre después del normal desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, con niveles elevados de FSH y LH, presentando menstruaciones irregulares que terminan por desaparecer. Su prevalencia ha sido estimada en el 1% de toda la población femenina.

Etiología

latrógena

- Exposición a la radiación o quimioterapia⁽¹⁰⁾.
- Castración quirúrgica por cirugía ovárica⁽¹¹⁾ (cáncer, endometriosis, tumores ováricos: teratomas, tumores células de la granulosa).

Infecciones

- Enfermedad inflamatoria pélvica severa o infección viral en el adulto: parotiditis⁽¹²⁾.

Defectos enzimáticos

- Galactosemia: incidencia del 2% en pacientes con fallo ovárico⁽¹³⁾.
- Deficiencia de 17 alfa hidroxilasa⁽¹⁴⁾.

Transtornos autoinmunes⁽¹⁵⁾

- Enfermedad de Addison, tiroiditis, insuficiencia adrenal, anemia perniciosa, diabetes *mellitus*, miastenia gravis. Se calcula que aproximadamente el 20% de mujeres con cariotipo normal y fallo ovárico precoz, tiene asociado un factor autoinmune⁽¹⁶⁾.

Factores hereditarios

- Portadoras del síndrome del X-frágil⁽¹⁷⁾.

Factores ambientales

- Anorexia, tabaquismo, alcoholismo, etc.

Menopausia

Mujeres que han dejado de tener su menstruación después de los 40 años, y por sus particulares razones (muerte de sus hijos, retraso en formar pareja, cambio de la misma...) desean descendencia.

Mujeres con función ovárica

Fallos repetidos de FIV

- Bajas respondedoras a la estimulación ovárica.
- Mala calidad ovocitaria o embrionaria.
- Fallo repetido de fecundación.
- Fallo repetido de implantación.
- Abortos de repetición.

El colectivo de mujeres, cada día mayor, con múltiples intentos de FIV a pesar de tener un ciclo ovárico normal, presenta una tasa muy aumentada de aborto, por aumento de fallos de implantación, síndrome de Down y otras trisomías, siendo la donación de ovocitos en este colectivo la técnica de elección⁽²⁾.

Alteraciones genéticas

Del 2,5 al 13,3% de las pacientes con fracaso ovárico prematuro presentan un cariotipo anormal⁽¹⁸⁾. Las principales alteraciones genéticas son las siguientes:

- Autosómicas dominantes (cataratas congénitas, alopecia familiar).

- Autosómicas recesivas, cuando se dan también en el hombre y no se acepta semen de donante (fibrosis quística, talasemia).
- Enfermedades ligadas al sexo (hemofilia).
- Síndrome de Turner (XO): la falta de un cromosoma X está asociada a una precoz depleción ovocitaria generalmente, aunque no siempre, debutando con amenorrea primaria⁽¹⁹⁾.
- Mosaicismos, inversiones, traslocaciones: deleciones en cualquier región del brazo largo o corto del cromosoma X, coinciden con fracaso ovárico prematuro⁽¹⁷⁾.
- Mutaciones de un gen en el cromosoma X, como la permutación del gen FR M1, causa el síndrome del cromosoma X-frágil⁽²⁰⁾.

Ovarios inaccesibles para FIV

Aunque sea un colectivo pequeño (<1%), existe un grupo de mujeres que presenta ovarios inaccesibles para la obtención ovocitaria, generalmente debido a pelvis congeladas o con múltiples adherencias, secundarias a procesos quirúrgicos o infecciosos.

La frecuencia de las indicaciones varía según cada centro, debido al colectivo humano propio de las candidatas a donación de ovocitos y a la clasificación propia. Así, las indicaciones de donación ovocitaria en orden de frecuencia son las que se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Indicaciones de donación en orden de frecuencia			
Indicaciones según Lindhein⁽²¹⁾			
Fallo ovárico prematuro	32,6%	Fallo FIV- baja respondedora	28,7%
Perimenopausia	10,4%	Fallo ovárico primario	8,8%
Menopausia fisiológica	7,7%	Castración quirúrgica	4,8%
Alteraciones genéticas	2,7%	Quimioterapia, etc.	1,2%
Sind. ovario resistente	1,0%	Ovario inaccesible	0,2%
Indicaciones según IVI (1991-2001)⁽²²⁾			
Edad > 40 años	35%	Fallo de FIV	11%
Baja respuesta	21%	Endometriosis	6%
FOP	18%	Aborto habitual	3%
Genética	3%	Mala calidad ovocitos	3%
Indicaciones según Nadal J⁽²²⁾			
Fallo FIV	60,2%	Menopausia precoz	14%
• Edad > 40		Perimenopausia	5,3%
• Baja respuesta		Otras	2,1%
Menopausia fisiológica	10,3%		
Cromosómica	3,5%		
Fallo IAD	2,8%		
Menopausia quirúrgica	1,0%		

Por último, Paulson en 1997⁽²³⁾ y Nadal en el 2004⁽²²⁾, confirman que ni la indicación de la receptora, ni su edad, juegan un papel significativo, ni en el éxito por ciclo ni en su tasa acumulada.

Respecto a la edad, la donación de ovocitos es la técnica con la que se consiguen más embarazos en la premenopausia, alcanzando cifras similares e incluso superiores a las que se consiguen en pacientes jóvenes⁽²⁴⁾. En el estudio de Templeton, se observa como las tasas de embarazos son superiores con ovocitos propios que de donante en edades inferiores a los 29 años (23,7% frente 21,6%), pero inferiores respecto al resto de grupos de edades: 30-34 años (21,9% frente a 28,2%), 35-39 años (17,6% frente 26%), 40-44 años (8,1% frente a 18,8%) y por encima de 45 años (3,5% frente a 22%)⁽²⁵⁾.

Las principales indicaciones para donación de ovocitos son fallo ovárico precoz, menopausia, fallo ovárico tras quimioterapia o radioterapia, disgenesias gonadales, alteraciones genéticas, fallo repetido de FIV de causa ovocitaria, factor edad (> 40 años), baja respuesta y ovarios inaccesibles.

C

SCREENING DE DONANTES

La Ley española de técnicas de reproducción humana asistida del año 2006 señala que la donación de ovocitos debe ser anónima y nunca tendrá un carácter lucrativo o comercial. La donante deberá tener más de 18 años y plena capacidad de obrar. El Real Decreto 412 de 1996 establece que el límite etario superior son los 35 años. Su estado psicofísico deberá cumplir los términos de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que tendrá carácter general e incluirá las características fenotípicas del donante, y con previsión de que no padezca enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles. Los centros autorizados y el Registro Nacional adoptarán las medidas oportunas y velarán para que de un mismo donante no nazcan más de seis hijos. Así mismo, se deberá garantizar que el donante tiene la máxima similitud fenotípica e inmunológica y las máximas posibilidades de compatibilidad con la mujer receptora y su entorno familiar⁽²⁶⁾.

Por lo tanto, a la hora de seleccionar a una donante, debemos comprobar que goza de un buen estado de salud psicofísico, y ausencia de historial familiar o personal de enfermedades genéticas o antecedentes personales de enfermedades cardiovasculares, ceguera, artritis severa, diabetes juvenil, alcoholismo, esquizofrenia, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, etc.

Se debe comprobar el grupo sanguíneo y Rh, y descartar infección por virus de hepatitis B y C y HIV, así como estudio clínico para la detección de fases clínicas infectivas de toxoplasmosis, rubeola, herpes virus y citomegalovirus. También deben realizarse estudios clínicos para la detección de *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*^(27,28).

En un estudio cruzado llevado a cabo en 73 voluntarias para donación ovocitaria se encontró que el 11% de ellas resultaron inadecuadas para la donación debido a su historia gené-

tica o a los resultados de pruebas genéticas realizadas en el estudio. Se identificaron mutaciones del gen de la fibrosis quística en el 7% de las donantes, cariotipo anormal en 3,5% y displasia esquelética autosómica dominante en 1,4%⁽²⁹⁾.

Debido a la alta prevalencia de la fibrosis quística, que es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la población de Europa del norte, la HFEA (*Human Fertilisation and Embryology Authority*)⁽³⁰⁾ recomienda incluir su estudio en el *screening* tanto de las donantes de ovocitos como de los donantes de semen, y de forma obligatoria siempre que uno de los pacientes sea portador⁽³¹⁾. Se debe informar a las parejas de si la donante ha sido testada para la fibrosis quística y de los posibles riesgos para la descendencia si lo padeciese. Si las donantes aceptan ser testadas para la fibrosis quística, se les debería ofrecer consejo genético e información sobre las implicaciones que sobre ellas y sus familiares tendría el hecho de que fueran portadoras de la enfermedad⁽³²⁾.

La Federación Nacional Francesa de centros para el estudio y conservación de ovocitos y semen analiza el control genético de donantes de ovocitos y semen. Un estudio refiere el análisis de 98 donantes femeninas y 1.609 donantes varones. De ellos, el 2% de las donantes fueron excluidas después del *screening* genético y otro 2% después del cariotipo. El resultado en los donantes varones fue similar: 3,2% fueron excluidos por razones genéticas (2,6% tras *screening* genético y 0,6% tras cariotipo)⁽³³⁾.

Se recomienda realizar estudio hematológico completo con recuento total y volumen corpuscular medio en la población mediterránea para descartar riesgo de transmisión de beta-talasemia. Para pacientes con ancestros Este-europeos debería descartarse además la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Gaucher y el síndrome de X-frágil. Se deberá informar a las receptoras de que el 2-3% de los niños nacen con malformaciones, y que muchas enfermedades genéticas no se pueden detectar o prevenir con los métodos existentes en la actualidad⁽³³⁾.

Consentimiento informado

Las donantes de ovocitos deben firmar un documento (contrato) que les será entregado por el centro, en el que figurarán los fines y consecuencias del acto, así como los procedimientos y estudios a los que será sometida la donante.

La donante deberá tener más de dieciocho años y menos de 35, y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico deberá cumplir los términos de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que tendrá carácter general e incluirá las características fenotípicas del donante, y con previsión de que no padezca enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles.

RSAA

Los Centros autorizados y el Registro Nacional adoptarán las medidas oportunas y velarán para que, en España, de una misma donante no nazcan más de seis hijos.	RSAA
Las donantes de ovocitos pueden ser portadoras de mutaciones de fibrosis quística y/o presentar cariotipos anormales, por lo que se recomienda su estudio y posterior asesoramiento sobre los posibles riesgos en caso de presentarlas.	C
Se debe realizar <i>screening</i> genético cuando así se requiera en caso de que el cónyuge de la receptora sea portador de patología genética.	RSAA
La gratificación máxima para la donante debería oscilar entre 600 y 1000 €.	RSAA

PREPARACIÓN ENDOMETRIAL

El objetivo del tratamiento sustitutivo en la receptora de ovocitos es preparar el endometrio para recibir al embrión, permitir la implantación, y mantener los estadios iniciales de la gestación, hasta que la placenta asume su propia autonomía, hacia los 50-60 días de gestación.

Para ello es necesario administrar estrógenos para conseguir la proliferación endometrial, y a continuación añadir gestágenos para producir la transformación secretora del endometrio. El estradiol en la fase folicular es responsable de la proliferación del epitelio superficial, glándulas, estroma y vasos sanguíneos de la capa funcional del endometrio. También induce la síntesis de proteínas específicas en el endometrio, incluyendo los receptores de estrógeno y progesterona. El papel del estrógeno en la fase lútea está menos aclarado. Parece que puede ser necesario para el desarrollo del endometrio progestacional, aunque la interrupción del tratamiento con estrógeno en la fase lútea en pacientes agonadales no provoca cambios morfológicos diferenciados en las biopsias de endometrio. Hay algunas evidencias de que la depleción de estrógenos en la fase lútea, aunque no afecte a la capacidad de desarrollo del endometrio, sí que puede afectar negativamente a su capacidad funcional. Parece que la suspensión del estrógeno en la fase lútea puede interferir negativamente en el proceso de invasión de la decidua por el trofoblasto, y sobre todo, en el mantenimiento de los estadios iniciales del embarazo, conduciendo a abortos muy precoces⁽³⁴⁾.

Desde el primer el embarazo descrito, se ha intentado copiar el ciclo natural. La supresión de la función ovárica que se consigue con la administración previa de análogos de la GnRH no afecta a la implantación embrionaria⁽³⁵⁾, indistintamente de la administración de éstos, con análogos multidosis o depot⁽³⁶⁾.

El tratamiento con estrógenos presenta tres posibilidades de variación:

- A: dosis del tratamiento con estrógenos: fija o variable.

- B: duración de la fase estrogénica.
- C: vía de administración: oral, vaginal, transdérmica o subcutánea.

Dosis del tratamiento con estrógenos para la preparación endometrial

Dosis variable

Los primeros embarazos obtenidos en mujeres con ausencia de función ovárica^(37,38) demostraron que el tratamiento secuencial, con dosis creciente de estrógenos exógenos, intentando imitar todo lo posible el ciclo natural, complementado con progesterona a partir del día 15 del ciclo artificial, era suficiente para la preparación endometrial.

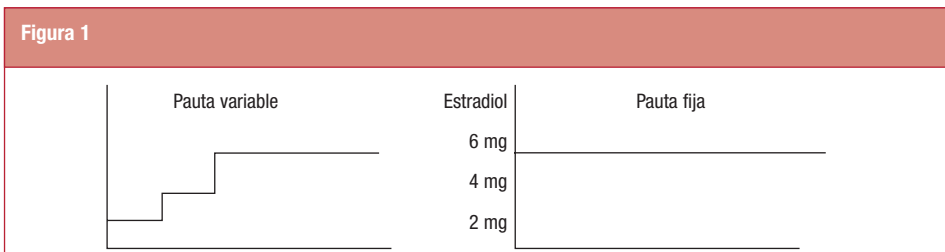
Se demostró que el tratamiento secuencial con estrógenos y progesterona producía niveles fisiológicos de estos esteroides y maduración normal del endometrio, capaz de dar soporte a la implantación y mantener el crecimiento embrionario⁽³⁹⁾.

Diversos autores han comunicado excelentes tasas de embarazo con el régimen “natural”: 2 mg/día del día 1 al día 5-8; 4 mg/día del día 6-9 al día 11; 6 mg/día del día 12 en adelante^(40,41).

Pauta fija

Serhal y Craft⁽⁴²⁾ describieron por primera vez un protocolo simplificado de tratamiento sustitutivo que permitía preparar adecuadamente el endometrio. Posteriormente otros autores han comunicado buenas tasas de embarazo con un régimen fijo de tratamiento con estrógeno a dosis de 4-6 mg/día^(39, 43, 44).

Aunque no se han realizado estudios específicos para evaluar directamente el efecto de los niveles de estradiol sobre las capacidades morfológicas y funcionales del endometrio, las evidencias indirectas apoyan la noción de que el endometrio tolera la exposición a diferentes dosis de E2 y que los niveles fijos o variables de E2, incluso en rangos supra-fisiológicos, no parecen tener un efecto significativo sobre la preparación endometrial⁽³⁴⁾. Parece que la mínima dosis de estrógeno requerida para obtener un desarrollo endometrial normal probablemente sea de 2 mg/día de valerianato de estradiol⁽⁴⁵⁾ (Figura 1).



Duración de la preparación con “estrógeno solo”

La fase de preparación endometrial con “estrógeno solo” debe durar más de 11 días⁽³⁸⁾. Sólo Michalas *et al.*⁽⁴⁶⁾ parecen encontrar disminución significativa de la tasa de embarazo cuando la preparación con estrógeno dura más de 11 días antes de añadir la progesterona.

La mayoría de autores coinciden en que la duración de la fase de tratamiento con “estrógeno sólo” puede prolongarse más allá de los 12-14 días que suele tener la fase folicular del ciclo natural, pero hay menos acuerdo respecto hasta qué límite puede mantenerse el tratamiento sin que se produzca un impacto negativo sobre la tasa de embarazo: desde 3 semanas⁽³⁴⁾ hasta 15 semanas⁽⁴⁴⁾. No obstante, debido a que la incidencia de sangrado por disrupción es elevada (> 44%) a partir de las 9 semanas de tratamiento, se aconseja no prolongarlo por más tiempo⁽⁴¹⁾.

Los estudios realizados en biopsias de endometrio muestran ausencia de impacto negativo de la prolongación artificial de la fase folicular⁽³⁴⁾. El tratamiento con estrógeno, tras la realización de la transferencia embrionaria, se mantiene hasta el día de análisis de β -HCG, si es negativa, o hasta la 8^a-12^a semana de gestación, en el caso que fuera positiva.

Vía de administración: oral, transdérmica, vaginal o subcutánea

Vía oral: valerianato de estradiol

Es actualmente la vía más popular de administración de estrógeno para preparación endometrial.

Vía transdérmica (parches)

Presenta las siguientes ventajas hipotéticas sobre la vía oral:

- Relación más fisiológica estradiol/estrone mediante *by-pass* de los tractos intestinal y biliar, evitando la conjugación del estradiol a las formas glucurónido y sulfato, no disponibles para el endometrio.
- No sufre metabolismo de primer paso hepático, por lo que se evita la inducción de enzimas hepáticas que pueden estimular la producción de antitrombina III, renina sustrato, y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).
- Facilidad de administración que contribuye a mejorar el cumplimiento, y no interfiere con el tracto digestivo (vómitos).

Las posibles desventajas son las reacciones en el lugar de aplicación del parche⁽⁴⁷⁾.

Pautas

- Parche de 50 μ g día 1 y día 5.
- Parche de 100 μ g día 7.
- 2 parches de 100 μ g día 10.
- 4 parches de 100 μ g día 12.
- Parche de 100 μ g día 15 a 17.
- 2 parches de 100 μ g del día 18 al 28.

Vía vaginal

Se ha descrito un protocolo de tratamiento de tabletas vaginales de 6 mg de estradiol micronizado, 2 por día durante 14 días, seguido de 14 días de tabletas vaginales combinadas de 6 mg de estradiol micronizado y 50 mg de progesterona micronizada, 2 por día. Los niveles plasmáticos y las biopsias de endometrio demostraron una buena preparación endometrial con estas dosis utilizadas para tratamiento vía vaginal. No hay publicaciones en ciclos con transferencia de embriones.

Vía subcutánea

La aplicación de implantes de 17 β -estradiol para preparación endometrial en mujeres con ovarios funcionantes fue descrita por Ben-Nun y Shulman⁽⁴⁸⁾. Utilizaron implantes de 75-100 mg, y consiguieron suprimir el eje hipotálamo-hipofisario, y un adecuado endometrio secretor, con una tasa de embarazo por ciclo del 33,3%. Debido a la dificultad de conocer la duración exacta del implante, repitieron la administración cuando las concentraciones de estradiol plasmático cayeron <75 pg/ml. Parece que una sola aplicación puede proporcionar tratamiento estrogénico sustitutivo suficiente para un año. Tras la transferencia embrionaria, si no se produce embarazo, se suspende el tratamiento con progesterona, el endometrio depriva y está nuevamente preparado a las 8-10 días de la menstruación.

Dmowski *et al.*⁽⁴⁹⁾ utilizaron implantes de 100-250 mg de estradiol 6-13 semanas antes de la donación de ovocitos, y obtuvieron una tasa de embarazo del 63% y de implantación del 27%. Los autores concluyen que los implantes de estradiol tras una sola administración proporcionan niveles constantes de estradiol que se extienden hasta el primer trimestre de embarazo, una relación estradiol/estróna fisiológica y una respuesta endometrial mejor que con los regímenes de estrógeno oral estándares. Sugieren que este tratamiento es especialmente adecuado para receptoras con pobre respuesta endometrial.

Ciclo de preparación

Se recomienda hacer un ciclo previo de preparación con mediciones de estradiol, línea endometrial mediante ecografía transvaginal y biopsia de endometrio en la segunda fase del ciclo.	RSAA
El objetivo del tratamiento sustitutivo en la receptora de ovocitos es preparar el endometrio para recibir al embrión, permitir la implantación, y mantener los estadios iniciales de la gestación, hasta que la placenta asume su propia autonomía.	A
Es necesaria la administración de estrógenos para conseguir la proliferación endometrial.	A
El papel del estrógeno en la fase lútea está menos aclarado.	RSAA

El endometrio tolera la exposición a diferentes dosis de estradiol y los niveles fijos o variables de estradiol no parecen tener un efecto significativo sobre la preparación endometrial. Son igualmente eficaces las pautas fijas y las variables.	B
La mínima dosis de estrógeno requerida para obtener un desarrollo endometrial normal probablemente sea de 2 mg/día de valerianato de estradiol.	C
La duración mínima de la fase de tratamiento con “estrógeno solo” debe durar más de 11 días.	C
La duración de la fase de tratamiento con “estrógeno solo” puede prolongarse más allá de los 12-14 días.	A
La incidencia de sangrado por disrupción es elevada (> 44%) a partir de las 9 semanas de tratamiento, se aconseja no prolongarlo por más tiempo.	C
El tratamiento con estrógeno se mantiene hasta el día de análisis de β -HCG, si es negativa, o hasta la 8 ^a -12 ^a semana de gestación, en el caso que fuera positiva.	RSAA
Pueden resultar también útiles las vías vaginal, subcutánea o transdérmica para administrar el estradiol.	RSAA

EDAD Y OVODONACIÓN

Edad de la donante

La legislación española de 1996 establecía los límites de edad para la aceptación de una mujer como donante de ovocitos entre los 18 y los 35 años⁽⁵⁰⁾. En la nueva Ley de Reproducción Asistida no se fija ningún límite etario superior⁽⁵¹⁾. No obstante el Real Decreto sobre los Donantes establece los 35 años como límite superior y no ha sido derogado⁽²⁷⁾.

Constatando que la mayoría de protocolos en diagnóstico prenatal fijan el límite para ofrecer la realización de técnicas invasivas en el diagnóstico de cromosomopatías en 35 años en el momento del parto, deberían no admitirse aquellas donantes que contasen con 35 años en la fecha probable de parto calculada en el momento en el que se va a producir la obtención de los óvulos, más aún teniendo en cuenta el aumento de falsos positivos en los *screening* bioquímicos en las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

El declive de la fertilidad con la edad ha sido ampliamente demostrado, podemos detectarlo a partir de los 30 años, se acelera entre los 35 y los 40 y es prácticamente cero a partir de los 45⁽⁵⁵⁾. Por tanto, sería lícito plantearse rebajar el límite de la edad para obtener mejores resul-

tados. Diversos trabajos publicados han intentado establecer puntos de corte inferiores para la aceptación de candidatas investigando las diferencias en las tasas de éxito en función de la edad de la donante. Algunos no aprecian disminución en las tasas de embarazo en función de la edad^(56, 58), incluso por encima de los 35 años⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, otros trabajos con mejor metodología, encuentran diferencias por encima de los 32-33 años⁽⁵⁹⁾ por lo que aconsejan no aceptar a mujeres por encima de esa edad en los programas de donación de ovocitos.

Las tasas de embarazo en las receptoras son significativamente mayores cuando los ovocitos son donados por donantes jóvenes (59,1%, 45,9%, 30,5%, 30,9% y 27,3% para los grupos de edad 20-22 años, 26-28 años, 32-34 años y más de 38 años). Estos datos sugieren que la edad es un dato importante a tener en cuenta en la selección de las donantes⁽⁶⁰⁾.

Edad de la receptora

Son dos los aspectos a tener en cuenta sobre la edad de la receptora para la toma de decisiones: la variación o no de las tasas de éxito y por tanto la influencia de ésta en el número de embriones a transferir, y la presencia de gestaciones de mal pronóstico en mujeres de edad avanzada, lo que nos plantearía rechazar a dichas pacientes o aplicar métodos diagnósticos previos seleccionando aquellas con mal pronóstico.

La mayoría de los trabajos publicados no evidencian disminución en las tasas de éxito en función de la edad de la receptora ni en las tasas de embarazos por transferencia^(61,62), ni en la tasa acumulativa tras cuatro intentos⁽⁶³⁾. Sin embargo, otros sí encuentran diferencias en cuanto a las tasas de embarazo en función de la edad o el número de intentos previos⁽⁶⁴⁾. El trabajo con mejor metodología es el realizado por Abdalla *et al.*⁽⁶⁵⁾ en el que se utilizan ovocitos procedentes de las mismas donantes repartidos entre dos receptoras de distintos grupos de edad, no encontrando diferencias en las tasas de embarazo ni aborto. De la misma manera, García Velasco *et al.* observaron cómo las mujeres receptoras de ovocitos de una misma donante no presentan ningún indicador pronóstico de implantación⁽⁶⁶⁾.

Un tema que continúa en discusión es el establecimiento de un límite de edad por encima del cual deba rechazarse la realización de tratamientos de fertilidad. Han sido ampliamente evidenciados por la literatura los riesgos en las gestaciones de mujeres de edad avanzada (muerte fetal, bajo peso, hipertensión, diabetes)⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Sin embargo, existen trabajos publicados con receptoras por encima de los 50 años⁽⁷⁰⁾, e incluso se han publicado gestaciones en mujeres mayores de 60 años⁽⁷¹⁾ con resultados aceptables en cuanto a tasas de embarazo y pronóstico perinatal.

Existe amplio consenso en todos los autores en cuanto a la información previa a la receptora de edad avanzada sobre los riesgos perinatales, así como una evaluación adecuada de su estado de salud previo al inicio del tratamiento. Hoy en día se mantiene la idea, de que aunque cada caso debe valorarse de forma individual, en principio debiera desaconsejarse la recepción ovocitaria por encima de los 50 años.

Se desaconseja aceptar donantes que contasen con más de 35 años en la fecha probable de parto calculada en el momento en el que se va a producir la obtención de los óvulos.	RSAA
La fertilidad va disminuyendo con la edad, siendo el declive más intenso a partir de los 35 años, mayor a partir de los 40 y la fertilidad es prácticamente nula a partir de los 45 años.	C
La edad de la receptora no será un factor de influencia en la decisión del número de embriones a transferir.	B
En pacientes mayores de 45 años se les informará de los riesgos específicos de las gestaciones a esa edad debiendo realizar un examen de salud previo a la realización del tratamiento.	RSAA
En principio debiera desaconsejarse la recepción ovocitaria por encima de los 50 años, si bien cada caso debe valorarse de forma individual.	RSAA

Resultados

La donación de ovocitos es la técnica de reproducción asistida con mejores resultados, de forma que es la que mayor tasa de recién nacido vivo presenta de todas las técnicas. Aun así, sólo el 43,4% de las transferencias de embriones conseguidos con ovocitos donados terminaron en un nacimiento de un niño vivo, según los resultados referidos al año 2000 por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta⁽⁷²⁾.

Según los registros de la ESHRE, en España el 12,2% de los ciclos se realizan en pacientes por encima de 40 años⁽⁷³⁾. En las Tablas 2, 3 y 4 se muestran los resultados del Registro SEF correspondientes al año 2001⁽⁷⁴⁾.

Tabla 2. Ciclos con transferencia de embriones procedentes de óvulos donados

Registro de la sociedad española de fertilidad año 2001			
	FIV	ICSI	TOTAL
Total ciclos	620	1.146	1.766
Total transferencias	564	1.044	1.608
% ciclos con transferencia	90,9	91,1	91,1

Factores predictivos

Las causas que pueden predisponer a que fracase esta técnica de reproducción asistida en la receptora son: patología endometrial, antecedentes de síndrome de Asherman, antecedentes de quimioterapia o radioterapia, línea endometrial fina o la presencia de un hidrosalpinx⁽⁷⁵⁾.

Tabla 3. Número de embriones transferidos en los ciclos de donación de óvulos

Registro de la Sociedad Española de Fertilidad año 2001	
	Total
1 embrión transferido	2,2 (35/1605)
2 embriones transferidos	23,5 (378/1605)
3 embriones transferidos	59,6 (956/1605)
>3 embriones transferidos	14,7 (236/1605)

Tabla 4. Tasa de embarazo por ciclo (%) en la donación de ovocitos con embriones frescos

Registro de la Sociedad Española de Fertilidad año 2001	
	Donación de ovocitos
Embarazo/ciclo	44,7 (789/1766)
Embarazo/transferencia	49,1 (789/1605)

Zenke realizó un estudio en el que comparaban la evolución de dos receptoras a las que se donaban ovocitos de una misma donante. En 41 parejas de un total de 67 (61,2%) hubo resultados discordantes, en los que sólo una de las receptoras consiguió gestación. Se comparó el grupo de las que consiguieron gestación con el de las que no lo consiguieron, y no se observaron diferencias significativas (IMC, existencia de endometriosis u otras condiciones médicas previas, número de ovocitos, uso de ICSI, tasa de fecundación, número de embriones transferidos o embriones congelados), salvo en el número de gestaciones previas, mayor en el grupo de las gestaciones, y en el número de embriones de alto grado. Referente a los principales factores: ninguna paciente con patología endometrial severa consiguió gestación. Ninguna de las pacientes que consiguió gestación tenía un grosor endometrial por debajo de 8 mm, y la dificultad en la transferencia era más frecuente en el grupo de las no gestantes (31,7% frente a 9,7%).

La combinación de estos factores empeora significativamente el resultado de la transferencia embrionaria. En el grupo de las gestantes, ninguna tenía más de un factor, mientras que el 58,5% de las no gestantes tenía al menos un factor, frente al 22% del grupo de las gestantes ($p=0,001$)⁽⁷⁶⁾.

La ausencia de patología endometrial, una línea endometrial mayor de 8 mm, una transferencia embrionaria sin dificultad y un buen número de embriones de buena calidad son los principales factores determinantes de éxito en la donación de ovocitos.

C

Riesgos y complicaciones

Actualmente no hay confirmados riesgos a largo plazo tras donación de ovocitos, por lo que es difícil dar recomendaciones en este sentido. Los principales riesgos derivan de la hiperestimulación ovárica (SHO), de la punción ovárica (riesgo de infecciones, hemorra-

gia intraperitoneal) o del uso de anestésicos (reacciones alérgicas, riesgo de aspiración). De todas maneras, la incidencia de SHO debería ser menor ante la ausencia de gestación⁽⁷⁷⁾. Sobre este riesgo, el de una posible gestación, hay que alertar a las donantes.

Otro efecto secundario a tener en cuenta es el riesgo de consanguinidad, pero queda minimizado con la limitación de seis recién nacidos para cada donante. La ASRM recomienda limitar a 25 recién nacidos para cada donante para una población de 800.000 habitantes⁽⁷⁸⁾.

Se ha asociado el uso de agentes inductores de la ovulación con riesgo aumentado de cáncer de ovario⁽⁷⁹⁾, pero publicaciones recientes no han encontrado esa asociación⁽⁸⁰⁾. El único estudio que así lo afirmaba señalaba al citrato de clomifeno como el agente inductor de la ovulación, no a las gonadotropinas exógenas. En ese estudio, la asociación era significativa cuando se excedían los doce ciclos de estimulación⁽⁸¹⁾. En cuanto a la fertilidad futura de las donantes, Caligara y col. encuentran que la repetición de estimulaciones ováricas en mujeres normoovuladoras no disminuye el número ni la calidad de los ovocitos obtenidos⁽⁸²⁾.

Hay que señalar que en todos los prospectos de los preparados de estrógeno viene escrita la advertencia del riesgo de malformaciones del feto si se administran durante los estadios iniciales del embarazo. Probablemente se debe a una herencia de la experiencia con el dietililbestrol⁽⁸³⁾ en el tratamiento y prevención de abortos espontáneos. De la experiencia mundial acumulada de todos los nacimientos fruto de la donación de ovocitos y preparación endometrial con tratamiento sustitutivo estroprogestágeno, se puede afirmar que no se observa aumento de malformaciones. Debería ser recomendación de este protocolo que se modifiquen consecuentemente las advertencias de los prospectos.

Con la técnica de donación de ovocitos, cada día son más las mujeres mayores que están consiguiendo gestación. Porreco *et al.* investigaron la evolución de los recién nacidos de madres mayores de 45 años. Para ello diseñaron un estudio multicéntrico en el que comparaban un grupo de madres mayores de 45 años con otro de similares características por debajo de 36 años, y encontraron una mayor incidencia de TRA (donación de óvulos) y de preeclampsia en el grupo a estudio. Por el contrario, la edad gestacional y el peso al nacimiento no eran significativamente diferentes en ambos grupos⁽⁸⁴⁾.

Las donantes de óvulos deben ser informadas de los riesgos potenciales de la hiperestimulación ovárica y de la punción folicular.	C
La repetición de estimulaciones ováricas en mujeres normoovuladoras no disminuye el número ni la calidad de los ovocitos obtenidos.	C

Se deberían modificar las advertencias de los prospectos de los preparados farmacéuticos utilizados para la sustitución estrogénica que advierten de riesgo de malformaciones fetales cuando se utilizan en los estadios iniciales del embarazo.

RSAA

BIBLIOGRAFÍA

1. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-6.
2. Rosenwaks Z. 10th World Congress of IVF. Vancouver (Canadá), 1997.
3. Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy rates a study of eggs donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997;12:827-9.
4. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:835-8.
5. Sauer M. 10 th World "Reported Experience of oocyte donation in the USA, by Society for Assisted Reproductive Technology the American Society for Reproductive Medicine". 10th World Congress of IVF. Vancouver (Canadá), 1997.
6. Cohen J, et al. World Collaborative Report 1991. VII World Congress on in vitro fertilization and alternative assisted reproduction. Kyoto, 1993.
7. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe 1999. Results generated from European Registred by ESHRE. *Hum Reprod* 2002; 17: 3260-74.
8. Sauer MV, Rodi IA, Scrooc M, Bustillo M, Buster JE. Survey of attitudes regarding the use of sibilins for gamete donation. *Fertil Steril* 1988;49:721-2.
9. Coulam CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982;38:645-55.
10. Conway GS. Premature ovarian failure *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9: 202-6.
11. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998;70:1-15.
12. Morrison JC, Givens JR, Wisner WL, Fish SA. Mumps ooforitis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655-9.
13. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:802-18.
14. Neuwinger J, Licht P, Munzer B, Sir-Petermann T, Siebzehnrubl E, Wildt L. Substitution with testosterone as aromatizable substrate for induction of follicular maturation, estradiol production and ovulation in a patient with 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:400-408.
15. Edmonds M, Lamki L, Killinger DW, Volpe R. Autoimmune thyroiditis, adrenalitis and oophoritis. *Am J Med* 1973;54:782-7.
16. Trencle DL, Morley JE, Handwerger BS. Polyglanular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984;77:107-16.
17. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xg. *Human Genet* 1990;85:455-61.
18. Castillo S, Lopez F, Tobella L, Salazar S, Daher V. The cytogenetics of premature ovarian failure. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992;57:341-5.
19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369-83.
20. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X permutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998;13: 1184-7.
21. Lindheim SR, Chase J, Sauer MV. Assessing the influence of payment on motivations of women participating as oocyte donors. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;52:89-92.
22. Nadal J. La donación de óvulos. XXV congreso Nacional de la SEF. A Coruña, 13-14 Mayo 2004.
23. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997;12:835-9.
24. Weiss G. Fertility in the older woman. *Clinical Consultations in Obstetrics and Gynecology* 1996;8:56-9.

Se deberían modificar las advertencias de los prospectos de los preparados farmacéuticos utilizados para la sustitución estrogénica que advierten de riesgo de malformaciones fetales cuando se utilizan en los estadios iniciales del embarazo.

RSAA

BIBLIOGRAFÍA

1. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-6.
2. Rosenwaks Z. 10th World Congress of IVF. Vancouver (Canadá), 1997.
3. Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy rates a study of eggs donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997;12:827-9.
4. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:835-8.
5. Sauer M. 10 th World "Reported Experience of oocyte donation in the USA, by Society for Assisted Reproductive Technology the American Society for Reproductive Medicine". 10th World Congress of IVF. Vancouver (Canadá), 1997.
6. Cohen J, et al. World Collaborative Report 1991. VII World Congress on in vitro fertilization and alternative assisted reproduction. Kyoto, 1993.
7. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe 1999. Results generated from European Registred by ESHRE. *Hum Reprod* 2002; 17: 3260-74.
8. Sauer MV, Rodi IA, Scrooc M, Bustillo M, Buster JE. Survey of attitudes regarding the use of sibilins for gamete donation. *Fertil Steril* 1988;49:721-2.
9. Coulam CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982;38:645-55.
10. Conway GS. Premature ovarian failure *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9: 202-6.
11. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998;70:1-15.
12. Morrison JC, Givens JR, Wisner WL, Fish SA. Mumps ooforitis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655-9.
13. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:802-18.
14. Neuwinger J, Licht P, Munzer B, Sir-Petermann T, Siebzehnrubl E, Wildt L. Substitution with testosterone as aromatizable substrate for induction of follicular maturation, estradiol production and ovulation in a patient with 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:400-408.
15. Edmonds M, Lamki L, Killinger DW, Volpe R. Autoimmune thyroiditis, adrenalitis and oophoritis. *Am J Med* 1973;54:782-7.
16. Trencze DL, Morley JE, Handwerger BS. Polyglanular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984;77:107-16.
17. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xg. *Human Genet* 1990;85:455-61.
18. Castillo S, Lopez F, Tobella L, Salazar S, Daher V. The cytogenetics of premature ovarian failure. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992;57:341-5.
19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369-83.
20. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X permutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998;13: 1184-7.
21. Lindheim SR, Chase J, Sauer MV. Assessing the influence of payment on motivations of women participating as oocyte donors. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;52:89-92.
22. Nadal J. La donación de óvulos. XXV congreso Nacional de la SEF. A Coruña, 13-14 Mayo 2004.
23. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997;12:835-9.
24. Weiss G. Fertility in the older woman. *Clinical Consultations in Obstetrics and Gynecology* 1996;8:56-9.

25. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilization. *Lancet* 1996;348:1402-6.
26. Ley 35/1988, de 33 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida. BOE núm. 282. Jueves, 24 de noviembre de 1988. 33373-33378.
27. Real Decreto 412/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida y se regula la creación y organización del registro nacional de donantes de gametos y preembriones con fines de reproducción humana. BOE 1996 Mar 23;72:11253-6.
28. American Society for Reproductive Medicine. Guidelines for oocyte donation. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1: S13-5.
29. Wallerstein R, Jansen V, Grifo JA, Berkeley AS, Noyes N, Licker J, Licciardi F. Genetic screening of prospective oocyte donors. *Fertil Steril* 1998;70:52-5.
30. Human Fertilisation and Embryology Authority. Code of practice. 6th ed. London: HFEA, 2004.
31. Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Donor age is paramount to success in oocyte donation. *Hum Reprod* 1999;14:2755-8.
32. Aird I, Barratt C, Murdoch A; BFS Committee. BFS Recommendations for Good Practice on the Screening of Egg and Embryo Donors. *Hum Fertil* 2000;3:162-5.
33. Selva J. The female donor-the male donor. A genetic control programme developed by the CECOS federation. *Contracept Fertil Sex* 1990;18:510-2.
34. Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril* 1996;66:873-84.
35. Remohi J, Gutierrez A, Vidal A, Tarin JJ, Pellicer A. The use of gonadotrophin-releasing hormone analogues in women receiving oocyte donation does not affect implantation rates. *Hum Reprod* 1994;9:1761-4.
36. Neuspiller F, Levy M, Remohi J, Ruiz A, Simon C, Pellicer A. The use of long- and short-acting forms of gonadotrophin-releasing hormone analogues in women undergoing oocyte donation. *Hum Reprod* 1998;13:1148-51.
37. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984;307: 174-5.
38. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinovwitz R, Birkenfeld A, Lewin A, Granat M, Margalioth EJ, Schenker JG. Artificially induced cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 1986;314:806-11.
39. Leeton J, Rogers P, King C, Healy D. A comparison of pregnancy rates for 131 donor oocyte transfers using either a sequential or fixed regime of steroid replacement therapy. *Hum Reprod* 1991;6:299-301.
40. Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 1993;59:72-5.
41. Remohi J, Gartner B, Gallardo E, Yalil S, Simon C, Pellicer A. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil Steril* 1997;67:717-23.
42. Serhal P, Craft I. Simplified treatment for ovum donation. *Lancet* 1987;1:687-8.
43. Ben-Nun I, Ghetler Y, Gruber A, Jaffe R, Fejgin M. Egg donation in an in vitro fertilization program: an alternative approach to cycle synchronization and timing of embryo transfer. *Fertil Steril* 1989;52:683-7.
44. Bamigboye AA, Morris J. Oestrogen supplementation, mainly diethylstilbestrol, for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004271.
45. Li TC, Cooke ID, Warren MA, Goolamallee M, Graham RA, Aplin J. Endometrial responses in artificial cycles: a prospective study comparing four different oestrogen dosages. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:751-6.
46. Michalakis S, Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Milingos S, Deligeorgiou E, Aravantinos D. A flexible protocol for the induction of recipient endometrial cycles in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1996;11:1063-6.
47. Droesch K, Navot D, Scott R, Kreiner D, Liu H-C, Rosenwaks Z. Transdermal estrogen replacement in ovarian failure for ovum donation. *Fertil Steril* 1988; 50:931-4.
48. Ben-Nun I, Shulman A. Induction of artificial endometrial cycles with s.c. oestrogen implants and injectable progesterone in in-vitro fertilization treatment with donated oocytes: a preliminary report. *Hum Reprod* 1997;12: 2267-70.
49. Dmowski WP, Michalowska J, Rana N, Friberg J, McGill-Johnson E, DeOrio L. Subcutaneous estradiol pellets for endometrial preparation in donor oocyte recipients with a poor endometrial response. *J Assist Reprod Genet* 1997;14: 139-44.

50. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Real Decreto 412/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida y se regula la creación y organización del registro nacional de donantes de gametos y preembriones con fines de reproducción humana. BOE 1996 Mar 23;72:11253-6.
51. Ley 14/2006, de 27 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE núm. 126. Jueves, 27 de mayo de 2006;19947-19956.
52. Maymon R, Shulman A. Serial first-and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF-versus naturally-conceived singletons. *Hum Reprod* 2002;17:1081-5.
53. Raty R, Virtanen A, Koskinen P, Anttila L, Forsstrom J, Laitinen P, Morsky P, Tiitinen A, Ekblad U. Serum free beta-HCG and alpha-fetoprotein levels in IVF, ICSI and frozen embryo transfer pregnancies in maternal mid-trimester serum screening for Down's syndrome. *Hum Reprod* 2002;17:481-4.
54. Raty R, Virtanen A, Koskinen P, Anttila L, Laitinen P, Tiitinen A, Ekblad U. Maternal serum beta-hCG levels in screening for Down syndrome are higher in singleton pregnancies achieved with ovulation induction and intrauterine insemination than in spontaneous singleton pregnancies. *Fertil Steril* 2001; 76:1075-7.
55. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982;306:404-6.
56. Stolwijk AM, Zielhuis GA, Sauer MV, Hamilton CJ, Paulson RJ. The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;67:702-10.
57. Wong IL, Legro RS, Lindheim SR, Paulson RJ, Sauer MV. Efficacy of oocytes donated by older women in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1996;11:820-3.
58. Shulman A, Frenkel Y, Dor J, Levran D, Shiff E, Maschiach S. The best donor. *Hum Reprod* 1999;14:2493-6.
59. Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Donor age is paramount to success in oocyte donation. *Hum Reprod* 1999;14:2755-8.
60. Faber BM, Mercan R, Hamacher P, Muasher SJ, Toner JP. The impact of an egg donor's age and her prior fertility on recipient pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1997;68:370-2.
61. Abdalla HI, Burton G, Kirkland A, Johnson MR, Leonard T, Brooks AA, Studd JW. Age, pregnancy and miscarriage: uterine versus ovarian factors. *Hum Reprod* 1993;8:1512-7.
62. Pantos K, Meimeti-Damianaki T, Vaxevanoglou T, Kapetanakis E. Oocyte donation in menopausal women aged over 40 years. *Hum Reprod* 1993;8: 488-91.
63. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997;12:835-9.
64. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Kogosowski A, Yovel I, Lessing JB. Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod* 1998;13:1819-24.
65. Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates; a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997;12:827-9.
66. Garcia Velasco JA, Isaza V, Caligara C, Pellicer A, Remohi J, Simon C. Factors that determine discordant outcome from shared oocytes. *Fertil Steril* 2003;80:54-60.
67. Salihi HM, Shumpert MN, Slay M, Kirby RS, Alexander GR. Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol* 2003;102:1006-14.
68. Fretts RC, Schmittiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995;333:953-7.
69. Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum Reprod* 1999;14:2891-4.
70. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourge-man DE, Slater CC, Francis MM, Jain JK. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA* 2002;288:2320-3.
71. Antinori S, Versaci C, Panci C, Caffa B, Gholami GH. Fetal and maternal morbidity and mortality in menopausal women aged 45-63 years. *Hum Reprod* 1995;10:464-9.
72. Centers for Disease Control and Prevention. 2000 Assisted reproduction Technology Success Rates:

- National Summary and Fertility Clinic Reports. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, December 2001.
73. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from european registers by ESHRE. The European IVF-monitoring programme, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod Advance Access* 2005;1-19.
 74. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2001. Marqueta J, Hernández J, Coroleu B, Simón C, Pérez-Millán F, Arnott I, Blanes R, Monzó A, Cabello Y, Matorras R. *Rev Iberoam Fertil* 2005;4:237-248.
 75. Sauer M, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 1994;11:92-6.
 76. Zenke U, Chetkowski R. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril* 2004; 82: 850-6.
 77. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Repetitive oocyte donation. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1:S158-9.
 78. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-1203.
 79. Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilization. *Lancet* 1995;346: 995-1000.
 80. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331:771-6.
 81. Caligara C, Navarro J, Vargas G, Simon C, Pellicer A, Remohi J. The effect of repeated controlled ovarian stimulation in donors. *Hum Reprod* 2001;16: 2320-3.
 82. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Rare occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome in oocyte donors. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52: 259-62.
 83. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Morris J. Diethylstilbestrol-haunting lessons. *S Afr Med J*, 2003;93:346-7.
 84. Porreco RP, Harden L, Gambotto M, Shapiro H. Expectation of pregnancy outcome among mature women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:38-41.