



Guía 20

PROGRAMA DE DONACIÓN DE ÓVULOS

Autores: Sánchez Martín F, Sánchez Martín P, Traverso Morcillo E.

Centro: Clínica GINEMED. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Definición

El programa de donación de óvulos comprende el conjunto de técnicas de reproducción mediante las cuales una mujer voluntariamente dona sus ovocitos, (mediante un proceso de estimulación ovárica y de la obtención de los mismos mediante una punción ovocitaria) para que sean fecundados en el laboratorio de reproducción con el semen de la pareja de la mujer receptora (o un semen de donante en su defecto) y, una vez conseguida la fecundación y el desarrollo embrionarios, los embriones sean transferidos al útero de la mujer receptora (que previamente debe de haberse preparado para este fin) con el fin de que la mujer receptora tenga un hijo sano.

Importancia del mismo

Actualmente casi 1/3 de todos los ciclos de reproducción asistida de alta complejidad que se realizan en España corresponden al programa de donación (de acuerdo a los datos de la SEF de 2012) y este porcentaje va en aumento si comparamos con los datos previamente publicados.

Además en España se están haciendo gran cantidad de los ciclos de donación de óvulos que se realizan en Europa por cuestiones que, inicialmente, tenían que ver con la legislación existente en los diferentes países, pero que cada vez tiene más que ver con los excelentes resultados obtenidos en las clínicas de reproducción, dado que los cambios de legislación no han conllevado una merma importante en el porcentaje de pacientes que acuden a nuestro país para realizar el tratamiento, ni países con legislación similar tienen la misma afluencia de pacientes.

Otra de las características especiales del programa de donación es su distribución fundamentalmente en unidades de gestión privadas.

El programa de donación de óvulos es además el que mejores resultados presenta en términos de embarazo y de recién nacido vivo.

Pero fundamentalmente es importante porque en muchos casos es la única solución para una mujer que, por cuestiones sociales, no médicas, ha tenido que retrasar su maternidad y que, en el momento que se la plantea, su reloj biológico no le permite completar su deseo reproductivo con ovocitos propios. La donación de óvulos es la solución a un problema social, artificialmente creado, que esperamos que, con una información adecuada y la introducción de técnicas de criopreservación de ovocitos propios en una edad adecuada, pase a ser una técnica utilizada a nivel médico para resolver problemas de tipo médico.

Además, el programa de donación presenta un campo único de interés científico, pues mediante el mismo podemos separar los efectos en los óvulos y en el endometrio y de esta manera comprender mejor el complejo proceso que lleva desde la estimulación ovárica a la fecundación, la anidación y el posterior desarrollo del embarazo.

El programa de donación de óvulos es además el que mejores resultados presenta en términos de embarazo y de recién nacido vivo.

En muchos casos es la única solución para una mujer que, por cuestiones sociales, no médicas, ha tenido que retrasar su maternidad.

INDICACIONES

Si a nivel teórico se concibe como un método para solventar un problema médico con unas indicaciones equivalentes a las que tendría la donación de semen, en la actualidad su uso es mucho más amplio.

La fecundidad de la mujer es edad dependiente, no solo en lo que respecta a la posibilidad de concebir sino en todo el proceso que lleva hasta tener un hijo sano en casa. Las posibilidades de conseguir gestación disminuyen drásticamente después de los 40 a la vez que se incrementan, de forma exponencial, las posibilidades de tener un aborto o de tener un hijo con anomalías genéticas.

Pese a no haber un criterio uniforme consideramos razonable que a partir de los 42 años la indicación para un primer tratamiento debería de ser la donación.

Desde un punto de vista teórico las indicaciones para la donación serían:

Mujeres sin función ovárica

Fallo ovárico primario (la menstruación no se llega a producir en la pubertad).

- **Disgenesia gonadal pura** (Síndrome de Swyer) fenotipo femenino con cariotipo 46 XY, siempre que el útero este lo suficientemente desarrollado.
- **Síndrome de Turner** (no todos los casos). Cariotipo 45 XO o mosaicos del mismo.
- **Síndrome de Savage** o del ovario resistente a las gonadotropinas
- **Ooforitis autoinmune**, con existencia de Ac anticélulas de granulosa, ovocitos o células tecales.

Fallo ovárico prematuro considerado 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 iatrógena**
 - Exposición a radiaciones o quimioterapia.
 - Castración quirúrgica por cirugía ovárica (cáncer, endometriosis, tumores ováricos: teratomas, tumores células de la granulosa).
- **Defectos enzimáticos**
 - Galactosemia: incidencia del 2% en pacientes con fallo ovárico.
 - Deficiencia de 17 alfa hidroxilasa.
- **Trastornos autoinmunes**
 - 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.
- **Hereditarios, síndrome X-fragil.**

Menopausia, considerada como tal en mujeres que han dejado de tener su menstruación antes de los 40 años y desean descendencia.

Mujeres con función ovárica

Edad elevada

Fallos de las técnicas de reproducción asistida: Este es el grupo de mujeres que más ha crecido.

- **Bajas respondedoras, mala calidad ovocitaria o embrionaria, fallos repetidos de fecundación o de implantación.**
- **Abortos de repetición**, cuando han terminado con las otras posibilidades

Alteraciones genéticas.

- **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.
- **Mosaicismos, inversiones, translocaciones, deleciones**: en cualquier región del brazo largo o corto del cromosoma X, coinciden con fracaso ovárico prematuro.
- **Mutaciones de un gen en el cromosoma X**, como la permutación del gen FR M1, causa el síndrome del cromosoma X-frágil.

La donación de óvulos estaría indicada en mujeres sin función ovárica, ya sea por un fallo ovárico primario, prematuro o menopáusicas, y en mujeres con función ovárica, ya sea por edad avanzada, por fallos de las técnicas de reproducción asistida o alteraciones genéticas.

ASPECTOS LEGALES

En un asunto como la donación de óvulos, debemos siempre de ser conscientes de la legislación a la que estamos sujetos, en este caso es:

- **Real decreto 412/1996** en el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y se regula la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana.
- **Ley 14/2006**, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.
- **Real Decreto-ley 9/2014**, de 4 de julio, 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.

En ellos se regula la selección y evaluación de las donantes de óvulos, los requisitos de las receptoras y de los centros que pueden utilizarlos, también indican los procedimientos para su manejo y las condiciones necesarias para el establecimiento de los bancos de óvulos.

En ellos se regula la selección y evaluación de las donantes de óvulos, los requisitos de las receptoras y de los centros que pueden utilizarlos, también indican los procedimientos para su manejo y las condiciones necesarios para el establecimiento de los bancos de óvulos.

El registro nacional de donantes, previsto ya desde la ley de 1988, sigue sin crearse.

Requisitos para ser receptoras

- Mujer mayor de 18 años (no fija un límite superior) y con plena capacidad de obrar (con independencia de su estado civil y orientación sexual).
- Consentimiento informado firmado de manera libre, consciente y expresa. En el consentimiento deben especificarse los posibles riesgos (del tratamiento, del embarazo, y para la descendencia).
- Si la mujer estuviera casada, se precisará, además, el consentimiento de su cónyuge.

Requisitos para ser donantes

- Las donantes tienen que ser mayores de 18 años con un máximo de 35, tienen que tener plena capacidad de obrar y buen estado de salud psicofísica.

Se excluyen como donantes las siguientes:

- Las que tengan antecedentes familiares de malformaciones ligadas a cromosomopatías, genopatías o metabolopatías.
- Las que presenten enfermedades genéticas, hereditarias o congénitas transmisibles.
- El número máximo autorizado de hijos nacidos en España que hubieran sido generados con gametos de un mismo donante, por reproducción asistida o no, no deberá ser superior a seis.
- Las que el centro considere que las condiciones psicofísicas no sean las adecuadas.

Estas mismas condiciones serán aplicables a las muestras de donantes procedentes de otros países.

En el supuesto de que un donante no fuera aceptado como tal, deberá conocer las razones que motivan su exclusión, garantizándose la confidencialidad y privacidad de la información.

Historia clínica de donantes

Los donantes se seleccionarán sobre la base de su **historia clínica**, que debe hacer el facultativo responsable. La evaluación incluirá cualquier factor que pueda resultar relevante en la identificación y selección de aquellas personas cuya donación pueda representar un riesgo para la salud de terceros, como la posibilidad de transmitir una enfermedad, o para sí mismos (i.e. inducción y/o estimulación de la ovulación, sedación, riesgos asociados a la extracción de óvulos o consecuencias de índole psicológica). En concreto se evaluará el riesgo de transmisión de enfermedades hereditarias conocidas y presentes en la familia.

Los datos básicos que mínimamente han de recogerse serán los siguientes:

Anamnesis:

- Datos personales que incluya identificación y nacionalidad. Historia ocupacional.
- Fenotipo (raza, talla, peso, color de piel de ojos, de pelo, textura de pelo, grupo sanguíneo y Rh).
- Número de donaciones anteriores; fecha y lugar.
- Historia médica con información de enfermedades previas y actuales, antecedentes psiquiátricos, antecedentes reproductivos (hijos vivos, malformados, mortinatos, abortos), exposición a sustancias químicas y radiaciones, consumo de drogas, alcohol.
- Historia familiar con referencia expresa a la existencia de las siguientes enfermedades en la familia: Síndrome de Down u otras cromosomopatías, espina bífida, anencefalia, hidrocefalia, mucoviscidosis, hemofilia, hemoglobinopatías (Drepanocitosis, Talasemias), metabolopatías congénitas (del metabolismo lipídico, del metabolismo de hidratos de carbono, del metabolismo de aminoácidos, del metabolismo de las purinas, anomalías de ácidos grasos, otras.), mucopolisacaridosis, osteogénesis imperfecta y otras osteocondrodisplasias, neurofibromatosis, riñón poliquístico, ceguera congénita o progresiva desde el nacimiento, labio leporino, focomielias, distrofia muscular, estenosis pilórica congénita, atresia esofágica, atresia de ano, enfermedad cardíaca congénita, depresión maniaca, esquizofrenia, enfermedad mental familiar, suicidios, retraso mental o incapacidad severa de aprendizaje, desórdenes neurológicos, desórdenes convulsivos, diabetes, neoplasias, senilidad precoz, alteraciones de glándulas suprarrenales, infertilidad, déficit inmunitario, otras enfermedades en la familia.

Exploración física completa.

Analíticas: como mínimo serán las siguientes:

- Grupo y Rh.
- VDRL o prueba similar para detectar sífilis.
- Hepatitis B: Antígeno HBs / Anticuerpos anti HBC.
- Hepatitis C: Anticuerpos Anti VHC.
- HIV 1 y 2: Anticuerpos Anti HIV-1, 2.

- Se llevará a cabo una evaluación de la carga genética en relación a la existencia de genes autosómicos recesivos de acuerdo al conocimiento científico y a la prevalencia conocida en la etnia del donante.
- En algunas circunstancias se requerirán tests adicionales (anticuerpos anti HTLV I y II malaria, toxoplasma, tripanosoma cruzi, dengue, CMV, VEB, RhD) si el donante vive o viene de áreas con una elevada incidencia de enfermedad, o cuyas parejas sexuales vivan o procedan de dichas áreas, o hayan viajado, o exista exposición de riesgo de contagio, o de las características de las células obtenidas.

Los test de sífilis, hepatitis B, C y VIH se repetirán en cada donación.

Documentos que tienen que tener firmados:

- un contrato para la donación que debe de ser gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro.
- un consentimiento informado en el que se recojan los fines y consecuencias de la donación, así como de los procedimientos y estudios a los que será sometido.

Aspectos económicos: la donación se define como un acto voluntario, altruista, gratuito y desinteresado, nunca tendrá carácter lucrativo o comercial. La compensación económica resarcitoria que se le da a la donantes es para compensar las molestias físicas y los gastos de desplazamiento y laborales que se puedan derivar de la donación y no debe suponer incentivo económico. La Comisión Nacional de Reproducción Asistida aprobó en 1998 la cifra de 600 euros y actualmente la compensación está en torno a los 800-1000 euros. Los gametos donados no se le pueden cobrar a la receptora.

La donación sólo será revocable cuando el donante precisase para sí los gametos donados, siempre que en la fecha de la revocación aquéllos estén disponibles. A la revocación procederá la devolución por el donante de los gastos de todo tipo originados al centro receptor.

Anonimato. La donación será anónima y deberá garantizarse la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes. Los hijos nacidos o las receptoras tienen derecho a obtener información general de los donantes que no incluya su identidad.

Sólo podrá revelarse la identidad de los donantes excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias que comporten un peligro cierto para la vida o la salud del hijo o cuando proceda con arreglo a las Leyes procesales penales, siempre que dicha revelación sea indispensable para evitar el peligro o para conseguir el fin legal propuesto. Dicha revelación tendrá carácter restringido y no implicará en ningún caso publicidad de la identidad de los donantes.

Los establecimientos de tejidos deberán adoptar, en el tratamiento de los datos relacionados con los donantes, las medidas de seguridad de nivel alto.

La filiación de los hijos es de la mujer que da a luz y en el registro civil no se reflejará ningún dato que pueda inferir el carácter de la generación. La firma del consentimiento informado es determinante de la filiación independiente de que se haga un test genético de paternidad.

A las donantes se les debe realizar una historia clínica exhaustiva, haciendo referencia expresa a la existencia de una serie de enfermedades en la familia, una exploración física completa y analíticas que incluyan grupo sanguíneo, serologías y determinada carga genética.

Además deben tener firmado un documento a modo de contrato y el consentimiento informado del tratamiento.

ORGANIZACIÓN DE UN PROGRAMA DE DONACIÓN

Puede haber múltiples maneras de organizar un programa de donación. Nosotros recomendamos la siguiente a efectos de disminuir tiempos y molestias para las donantes.

Distribución de visitas en el tiempo

Visita de información:

- Información
- Rellenar la historia clínica
- Exploración completa con citología (si precisa) y revisión mamaria
- Ecografía con RFA (recuento de folículos antrales)
- Solicitud de analíticas
- Entrega de documentación informativa, consentimiento y contrato

Visita de resultados:

- Revisión de los resultados e informe de los mismos.
- Resolver dudas respecto de los consentimientos/contrato o el tratamiento a realizar.
- Indicación de que inicie los anticonceptivos con la siguiente regla.

Llamada de teléfono de la donante a la clínica:

- Indicación de día de inicio de ACO.
- Dar cita para traer consentimientos y explicar tratamiento.

Visita de programación:

- Resolución de dudas y recogida del consentimiento informado y contrato.
- Revisión con la donante de los resultados de analítica.
- Confirmar fecha de regla e inicio de ACO.

- Confirmar que los días de programación del tratamiento son adecuados para la donante.
- Ecografía de control.

Visitas de control de tratamiento, las que precisen ecografía con el médico y el resto con enfermería.

Visita de punción.

Visita de resultados.

Matching fenotípico

Siempre se debe de intentar conseguir el máximo parecido entre la donante y la receptora para ello es necesario tener recogidos los datos del fenotipo y el grupo sanguíneo. El orden de preferencias siempre debe comenzar con la raza y la etnia de la receptora, seguido de grupo sanguíneo, altura, color de ojos y color de pelo. La existencia de una fotografía tanto de la donante como la receptora puede ayudar.

Matching genético

Últimamente, con el desarrollo de nuevos sistemas de diagnóstico genético, disponemos de plataformas que permiten conocer el estado de portador para múltiples enfermedades recesivas. La realización de las mismas tanto en la donante como en la pareja de la receptora permite un elemento más de selección, al poder descartar emparejamientos donante-pareja que sean portadoras de la misma alteración genética y que puedan dar un hijo afecto. Mediante estos test masivos se detectan los portadores de enfermedades más y menos prevalentes. En caso de no hacerlas sería recomendable hacer un despistaje de las enfermedades más frecuentes (fibrosis quística, beta talasemia y atrofia muscular espinal) además de la condición de premutación de X frágil.

DONANTES

Selección de las donantes.

Las donantes tienen que cumplir todos los requisitos legales previamente descritos, pese a que hay elementos que no están descritos en la ley, consideramos importante la valoración de otras circunstancias como si la donante fuma y cuánto, el peso o el estilo de vida.

Siempre que sea posible, y dependiendo de las características fenotípicas deberemos de seleccionar donantes lo más saludables posible.

La mayoría de los programas funcionan con **donantes puras**, es decir, mujeres que donan todos los óvulos que producen, pero existe de la posibilidad de que una paciente pueda donar parte de los óvulos que produce en un ciclo para un

programa de donación utilizando el resto para sí misma a cambio de algún tipo de compensación económica o no (por ejemplo adelantar una lista de espera). En ese caso la mujer debería de cumplir los mismos requisitos legales que en el caso de donantes puras. Las ventajas de este programa son la posibilidad de obtener óvulos para un programa de donación pero hay que tener en cuenta que a nivel psicológico y/o económico puede ser complicado para la mujer si ella no consigue embarazo y la receptora de sus óvulos sí.

Edad de la donante

Por ley se pueden seleccionar donantes hasta 35 años de edad pero siempre que podamos debemos disminuir este número por dos razones:

- Con una edad más joven se ha evidenciado una mejoría, leve, en cuanto a los resultados.
- En el caso de que una receptora quiera tener un segundo hijo se podría contactar con la donante para repetir siempre que sea menor de 35 años y no hubiera llegado al límite legal de nacimientos.

Protocolo de tratamiento en la donante

Donación sincrónica:

- **Sincronización con la receptora:**

El protocolo normalmente conlleva una sincronización del ciclo entre la donante y la receptora, para lo cual lo más práctico es usar anticonceptivos previamente al tratamiento. Normalmente las donantes ya están tomando anticonceptivos y cuando hay una receptora compatible fenotípicamente se programa para sincronizar la menstruación terminando tanto la donante como la receptora el mismo día, de esa manera se puede programar el inicio de la estimulación a una fecha fija, y lo mismo en relación a la punción y la transferencia. Esto es importante a efectos de programación del trabajo en el laboratorio y a efectos de programación de la receptora, especialmente en el caso de las extranjeras porque hay que combinar otras circunstancias como billetes de avión o reservas de hoteles.

Nosotros recomendamos terminar los anticonceptivos (FA) un martes-miércoles para comenzar la estimulación (E) en lunes, de esa manera la punción (P) normalmente es un viernes y la transferencia (T3) en lunes (sí es día +3) o miércoles (T5) (si es en día +5). Si vamos a programar para blastocisto la recomendación es terminar el martes-miércoles los ACO, empezar el lunes, punción el jueves-viernes y transferir el martes-miércoles.

Programación para transfer en día +5

L	M	X	J	V	S	D
	FA					
E						
				P		
T3		T5				

En caso de que la programación lo permita lo ideal es tener 15 días de anticonceptivos, pero se puede tener hasta 40 días a efectos de sincronización. Normalmente recomendamos 5 días sin tratamiento, si la píldora la toman por la mañana y 6 días si la toman por la tarde. Menos de 15 días no es recomendable porque puede que luego la paciente no deprive.

En el caso de donantes que van para vitrificar todos los ovocitos porque van para banco de óvulos recomendamos 15 días de anticonceptivos a efectos de que el crecimiento folicular sea más uniforme, pero no es necesario. El utilizar anticonceptivos normalmente alarga un día la estimulación y consume unas 150 UI de gonadotropinas frente a no usarlo.

- **Estimulación ovárica en la donante**

En este sentido hay un consenso generalizado que el protocolo de estimulación debe de ser un protocolo con antagonista y desencadenar la ovulación con un bolo de agonista. De esta manera se evita el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Los casos descritos en la literatura como SHO después de desencadenar la ovulación con un bolo de agonista tienen más que ver con una irritación peritoneal por un sangrado postpunción que con un caso real de hiperestimulación.

La dosis recomendada en una donante no debe de ser elevada, 150-200 UI, pero se debe de personalizar, especialmente en el caso de que la donante tenga una estimulación previa. Da igual el tipo de gonadotropinas que se utilicen en la estimulación, si bien nosotros recomendamos el uso de FSH recombinante puesto que se obtienen más ovocitos que con HMG hp, y el efecto beneficioso que puede tener la HMG hp en relación a las elevaciones prematuras de progesterona y que eso no afecte a la implantación embrionaria, en este caso no afecta puesto que la donante no va a tener transferencia.

Los controles que tiene que tener son los mismos que en el caso de una estimulación para un ciclo de FIV. Un primer control por ecografía antes de la estimulación, uno alrededor del 6º día de estimulación para ver cuando se comienza con el antagonista (recomendamos con folículos de

14 mm). Nosotros recomendamos usar el antagonista a dosis diarias. A partir de ese momento el control será individualizado cada 1-2 días hasta que se cumplan los criterios para la administración del bolo de agonistas 0,2 a 0,3 mg de leuporerina o de triptorelina. Normalmente esperamos a que la mayoría de los folículos sean mayores de 17 mm. En la estimulación de donantes, en caso de duda recomendamos retrasar la administración del bolo, puesto que se obtienen más ovocitos que adelantándola y no hay un efecto deletéreo en la calidad ovocitaria (en los casos de FIV se pierden embarazos por el hecho de la elevación de la progesterona en caso de retrasar la punción). Debemos recordar poner una nota en el consentimiento informado en relación al uso de medicamentos fuera de su indicación en ficha técnica para poder usar el bolo de agonistas.

Recordar que deben de pasar más de 12h y menos de 24 desde la última dosis de antagonista a la administración del agonista. Para el caso de punciones por la mañana lo ideal es que se administre las gonadotropinas por la mañana y el antagonista por la tarde.

No es necesario hacer controles de estradiol para la monitorización del ciclo, con la ecografía es suficiente. Dado que el responsable de la estimulación ovárica de la donante a efectos de la receptora es el médico recomendamos que la donante acuda al centro para inyectarse toda la medicación, de esa manera se puede garantizar la correcta administración de la misma, en caso de que no se haga así se debería de tener un medio alternativo de validación en relación a la correcta administración de la medicación por parte de la donante.

- **Punción de la donante**

Se hace a las 36h (de 35 a 38h) de la administración del análogo. Transcurre de forma igual a la de una paciente. Recomendar, si cabe, ser especialmente cuidadosos en la punción folicular, para evitar sangrados, dado que normalmente las donantes presentan muchos folículos. Otra recomendación que hacemos es que una vez se ha terminado la punción folicular, si hay líquido en Douglas, que se aspire, puesto que normalmente contiene sangre y la misma puede provocar disconfort abdominal.

La sedación/analgesia de la paciente debe de realizarse de la misma forma que en el resto de pacientes. La profilaxis antibiótica no es obligada pero si recomendable.

Una vez terminada la punción y comprobando que no sangra se puede ir a su casa en cuanto se encuentre recuperada de la sedación. Recomendamos dejar un teléfono de contacto de un médico, así como las instrucciones respecto de que hacer ante cualquier situación inesperada, en el informe de alta a efectos de evitar problemas posteriores en caso de que la donante precise algún tipo de ayuda o

tenga una duda. Lo ideal es que ante un problema la donante siempre acuda al mismo centro donde se ha realizado el tratamiento.

No es necesario ningún medicamento post punción, las molestias en relación a la punción se suelen pasar en unas 24 horas y la donante puede tomar analgésicos (por ejemplo paracetamol 500 mg/8h) si bien normalmente no es necesario. El segundo día post-punción la donante se suele encontrar absolutamente normal e incluso le ha disminuido la distensión abdominal, si no es así es recomendable una revisión en consulta con una ecografía. Nosotros recomendamos una revisión en consulta a los 2-3 días de la punción para evaluación.

La menstruación aparece normalmente a los 5 días de la punción. En ese momento puede volver a tomar sus anticonceptivos.

Donación asincrónica:

En este caso la donante se pone en marcha directamente con la menstruación puesto que es la receptora la que está con el endometrio preparado para el momento de la donación.

Tiene la ventaja de que no hay pérdidas de tiempo con los anticonceptivos.

Como inconvenientes, decir que se han publicado resultados algo inferiores a la donación sincrónica y que el hecho de hacer un emparejamiento es más complicado, especialmente si el volumen de ciclos de donación no es elevado.

Una variante de este tipo de donación, que eliminaría los problemas anteriores es fecundar los óvulos de la donante en cuanto estén, de esta manera se generan los embriones cuando más convenga, posteriormente se vitrifican. El ciclo en la receptora se puede hacer cuando esté en el mejor momento endometrial, incluso en ciclo natural, lo cual a veces no coincide con el momento de la ovodonación. Todo ello teniendo siempre claro que sólo se pueden generar embriones para un proyecto reproductivo concreto.

Complicaciones en donantes

Por definición las donantes no deberían correr ningún riesgo por el hecho de la donación, realmente las complicaciones, a excepción de cierto grado de disconfort abdominal, son extremadamente raras.

- **Asociadas a la estimulación:**

Dado que la existencia de un **síndrome de hiperestimulación** ovárica en un ciclo desencadenado con un bolo de agonista es prácticamente inexistente, deberíamos de hacer un especial hincapié en las complicaciones locales para poder evitarlas.

Disconfort abdominal: sí es una alteración frecuente pero es aceptable, especialmente si la donante lo sabe. Se pueden tomar analgésicos tanto durante la estimulación como después de la punción. Normalmente desaparecen unas 24-48 horas después de la punción. La existencia de una molestia importante debe llevarnos a una revisión exhaustiva.

- **Asociadas a la punción:**

Hemorragia post punción: si bien no son frecuentes y cuando existen son de poca intensidad y prácticamente siempre son autolimitadas debemos pensar en ellas. La revisión cuidadosa de fondos de saco vaginal y la presión con una gasa en la zona sangrante puede evitar la pérdida externa. La revisión posterior a la punción con una ecografía vaginal permite ver la existencia de una cantidad anómala de líquido en Douglas. Es recomendable la aspiración del mismo para evitarle molestias posteriores a la donante, dado que la sangre produce una irritación peritoneal.

Infecciones, también extremadamente raras pero descritas. La realización de una cobertura antibiótica durante el proceso de punción es altamente recomendable.

Complicaciones extremadamente infrecuentes, pero que debemos de pensar en ellas en casos especiales, pueden ser la torsión ovárica, desgarros intestinales, sangrados abundantes por punción de grandes vasos

- **Asociadas a la anestesia**

Alergias a alguno de los componentes de la misma, riesgo de aspiración.

Por definición, las donantes no deberían correr ningún riesgo por el hecho de la donación. Realmente las complicaciones, a excepción de cierto grado de disconfort abdominal, son extremadamente raras.

RECEPTORAS

Selección de receptoras

Receptoras son todas aquellas mujeres que deseen tener un hijo y que no tengan una opción razonable con los ovocitos propios en caso de tenerlos. Deben de pasar las revisiones normales de cualquier mujer que se vaya a someter a técnicas de reproducción asistida (valoración médica con exploración ginecológica y mamaria completa con citología y mamografía en función de la edad y pruebas previas, analítica general y serología).

Pero dado que es un grupo especial, generalmente en relación a la edad deben de estar informadas especialmente de los riesgos de una maternidad a una edad avanzada y el centro tiene que tener la posibilidad de ofrecer apoyo de tipo psicológico en caso de necesidad.

Sería recomendable en las mujeres de más edad tener una valoración médica independiente que informe que no existen problemas médicos que contraindiquen el embarazo de la misma forma que en estos casos se recomienda tener la aceptación del ginecólogo que vaya a seguir el embarazo una vez conseguido para evitar problemas en relación al seguimiento y asistencia al parto de estas mujeres. No es razonable que después de haber conseguido un embarazo en una mujer mediante donación de óvulos, ésta tenga problemas en conseguir un seguimiento del embarazo.

Deben pasar las revisiones normales de cualquier mujer que se vaya a someter a técnicas de reproducción asistida (valoración médica con exploración ginecológica y mamaria completa con citología y mamografía en función de la edad y pruebas previas, analítica general y serología).

Edad de la receptora

No hay un límite legal con lo que las clínicas deben, de acuerdo a sus procedimientos internos, establecer un límite. En muchas de ellas se ha adoptado, de forma arbitraria, los 50 años, al ser una edad en la que la menopausia natural se considera normal. Poner un límite implica un debate que excede el campo médico. Lo que sí está claro es que a medida que se incrementa la edad, y mucho antes de los 50, lo hacen las complicaciones con lo que debemos ser especialmente exigentes en los estudios previos a mujeres de edad avanzada y que las mismas requieren una valoración médica (y a veces psicológica) especial.

No hay un límite legal. Existe un consenso generalizado entre los profesionales de la medicina de la reproducción española, avalado por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), para establecer el límite de edad en los 50 años.

Sincronización con la donante

La receptora se debe de sincronizar con la donante para que cuando vaya a ser la donación su endometrio esté en el momento óptimo de receptividad endometrial. Para ello normalmente la receptora o bien está con anticonceptivos o bien con THS, y se suele programar para que tenga la menstruación el mismo día o el día anterior que la donante.

En el caso de mujeres en menopausia la sincronización se hace alargando o acortando el THS hasta que termine en el mismo día que lo hacen los anticonceptivos de la donante.

En el caso de mujeres que no estén en menopausia se suele hacer con anticonceptivos o con un tratamiento de tipo hormonal hasta el día que la donante termine con los anticonceptivos. Se puede asociar la administración de un análogo de la GnRH, normalmente en una inyección depot aproximadamente 1 mes antes de la fecha prevista de la donación para evitar la formación de quistes o desarrollo folicular durante la preparación endometrial. Esta estrategia no se ha demostrado más efectiva en términos de embarazo clínico o tasas de cancelación que no hacer nada.

De la misma forma en algunos protocolos en los casos que se usan análogos de la GnRH en la receptora colocan una dosis de HCG en el mismo día que la usa la donante, con la intención de aprovechar el efecto que pueda tener la HCG sobre el endometrio. Esto tampoco se ha demostrado más eficaz que no hacer nada.

Preparación endometrial. Crecimiento endometrial.

Donación sincrónica:

Consiste en la administración de estrógenos para incrementar el grosor endometrial en el ciclo de recepción de los embriones. No hay ningún protocolo que se haya demostrado superior a otro en relación a tasas de embarazo. No hay ninguna diferencia en comenzar la preparación endometrial en un día concreto de ciclo, no habiendo diferencias desde comenzar el día de la menstruación hasta un día 3º postmenstruación.

Nosotros recomendamos la vía transdérmica con estradiol frente a la oral con valerianato de estradiol porque evitamos el primer paso hepático, de la misma manera recomendamos una pauta ascendente con dosis crecientes de estradiol hasta que se llegue a un espesor de 7 mm, momento a partir del cual no se incrementa más la dosis, por ejemplo 1 parche de 50, a los 5 días 2 parches y si el endometrio no crece pasar a 3 parches. La vía ascendente tiene la ventaja de que nos quedamos con la dosis mínima de estrógenos necesaria.

En relación a las equivalencias 1 parche de 50 corresponde a 2mg de valerianato de estradiol, y las pautas que usan los estrógenos vía oral suelen llegar hasta los 6 mg/día. Como hemos dicho previamente dependiendo de protocolos se puede comenzar con una dosis fija de 4 o 6 mg. desde el inicio sin que los resultados varíen.

Respecto del espesor endometrial, por lo general se recomienda un espesor de más de 7 mm y con una estructura trilaminar, si bien en los estudios que han comparado los resultados el grosor endometrial no estaba relacionado con los resultados en términos de embarazo, al menos con endometrios mayores a 5 mm. Los endometrios

hipercógenos pueden corresponder a un escape ovulatorio con un incremento de progesterona endógena, por lo que en esos casos si se recomienda valorar la progesterona.

Cuando no se consigue un endometrio adecuado se han descrito tratamientos, de forma aislada o en asociación, alternativos en diferentes publicaciones:

- Incrementar las dosis de estrógenos.
- Cambiar los estrógenos a vía vaginal
- Vasodilatadores tipo el sildenafil (viagra) vía oral o vaginal
- Uso de ASS
- Uso de pentoxifilina

En los casos que se haga un ciclo de donación de ovocitos con óvulos procedentes de banco no es necesario realizar esta fase y se puede programar la transferencia en un ciclo natural sincronizando de acuerdo al pico de LH endógeno o bien a la colocación de progesterona exógena una vez que tenemos un endometrio correcto.

Aparte de eso, en todos los casos se debe de recomendar a la receptora la toma de los suplementos de ácido fólico vitaminas y minerales que se harían a cualquier mujer con deseo de embarazo.

Donación asincrónica:

En este caso la mujer una vez que tiene la menstruación comienza a tomarse los estrógenos y continua con ellos de forma ininterrumpida hasta que la donante que fenotípicamente corresponda con ella haga la donación, normalmente no hay problemas de sangrado hasta cerca de tres meses de tratamiento, pero si éste ocurre la mujer suspenderá la medicación y tras unos días la puede volver a reanudar estando preparada de nuevo a partir de unos 10 días de tratamiento con estrógenos.

Preparación endometrial para la recepción de embriones

Previamente a la transferencia de los embriones la mujer debe comenzar un tratamiento con progesterona para facilitar la receptividad endometrial.

Tipo y vía de progesterona a utilizar. Cuando se usa progesterona natural se ha visto una mayor absorción y una disminución de efectos secundarios (cansancio, somnolencia) cuando se utiliza la vía vaginal (dosis de 400 a 800 mg) frente a la vía oral. La vía oral se ha demostrado menos eficaz que la vaginal salvo para el caso de la progesterona sintética dydrogesterona, no comercializada en España.

Si usamos la progesterona en gel (90 mg) frente a la utilización de cápsulas permite la administración de una dosis única frente a 2-3 veces que precisa la que se presenta en comprimidos de 200 mg, evitando los

inconvenientes de su aplicación y molestias derivadas de la salida de parte de medicación a vulva.

La progesterona subcutánea (25 mg) (en solución acuosa) tiene los inconvenientes de ser vía parenteral pero la ventaja de que se asegura la absorción al poderse administrar vía sc. o im. Se ha demostrado igual de eficaz que la vaginal. Otras formas de progesteronas intramusculares (en solución oleosa) no disponibles en España también han demostrado una eficacia igual o superior en cuanto a embarazo evolutivo y recién nacido vivo, por el contrario tienen el inconveniente de ser más dolorosas.

Como conclusión podemos decir que el tipo y vía de administración de progesterona a usar es una cuestión que se debe individualizar en función de la paciente al no existir ventajas claras en términos de gestación.

Día de inicio. Respecto de iniciar con la progesterona en el día de la punción de la donante, un día antes o después hay peores resultados si empezamos un día antes, no variando cuando empezamos el mismo día de la donación o un día después. El empezar un día después puede tener la ventaja de que si trabajamos con semen congelado y en un protocolo asincrónico, en el caso de no haber fecundación o de no ocurrir como se esperaba se puede posponer a la receptora con otra donante sin perder más tiempo.

Tratamiento postransferencia. No hay datos suficientes para el caso de los programas de donación de óvulos, si lo asimilamos a lo que ocurre en los ciclos de FIV, el tratamiento se debe mantener, tanto los estrógenos como los gestágenos al menos hasta el día en el que se haga el test de gestación, unos 14 días después de la transferencia. No se encuentran diferencias en ciclos de FIV cuando la progesterona se mantiene hasta el día de la eco o posterior. En los ciclos de donación y los de congelados se suele ser más conservador manteniendo la progesterona hasta la semana 8-10 de gestación. La práctica habitual es mantener este apoyo durante más tiempo hasta las 12 semanas de gestación. No se han demostrado beneficios respecto a esta estrategia, pero tampoco que sea dañina para la gestación.

Receptora única o compartida. Número de óvulos por receptora.

El asignar donantes exclusivas a una receptora o compartirlas es una decisión que debe de ser de cada clínica, siempre que se respete la máxima que la misión de los centros de reproducción es conseguir el mejor resultado posible en la receptora con el menor número de complicaciones posibles y el menor costo económico posible.

El compartir donante tiene el inconveniente de que puede verse desde un punto de vista economicista, en un tipo de tratamiento que se hace fundamentalmente a nivel de medicina privada y que tiene un coste elevado. Si se le pregunta a la receptora al principio del ciclo, querrá todos los óvulos para

ella, pero una vez que ha tenido su hijo muchas veces hay dificultades para afrontar los problemas de los embriones vitrificados sobrantes.

Si una donante tiene un número razonable de óvulos de tal manera que no comprometa los resultados del ciclo se podría compartir. El problema es definir ese número razonable, porque intervienen decisiones que son de opinión. Por ejemplo si queremos tener embriones para un transfer con una tasa de fecundación de un 80% deberíamos de dejar un mínimo de 3 ovocitos, si estamos hablando de embriones de buena calidad para un primer transfer deberían de ser al menos 4 óvulos, si además pretendemos tener el transfer en blastocisto podemos pensar en unos 5-6 ovocitos por receptora y si la intención es que a la receptora le queden embriones vitrificados para un siguiente ciclo, el número debería estar sobre los 8 ovocitos maduros.

La única forma que tendríamos de evitar la vitrificación es fecundarle a la receptora el número de ovocitos acorde al número máximo de embriones que se va a transferir y ese planteamiento da peores resultados en términos de embarazo. No es lo mismo transferir 1-2 embriones cuando sólo hay 1-2, que transferir el mismo número cuando hay varios embriones para escoger.

Es un asusto en que cada clínica tiene que poner sus propios números porque salvando los extremos (no es lógico que una receptora haga un ciclo con un par de óvulos, tampoco es razonable que le queden 6-8 embriones vitrificados puesto que la mayoría de las ocasiones, estos programas son de hijo único y no suelen repetir), en un margen entre 6 y 10 ovocitos todo es opinable. Puede que la respuesta esté en ver qué número de óvulos maduros nos gustaría tener en un ciclo "normal" de FIV, para esa mujer con la edad de la donante.

Con la llegada de los bancos de óvulos todo esto será más sencillo pues podremos personalizar con cada mujer el número de ovocitos que se utilizarán en su caso, en función de su proyecto reproductivo y del deseo o no de que queden embriones vitrificados en su caso concreto.

Complicaciones en la receptora

- **Complicaciones en la madre.**

Podemos hablar de que es un procedimiento seguro, la mayoría de las gestaciones (90%) transcurren sin ninguna complicación si bien en algunos casos se encuentran complicaciones:

- **Por la donación de óvulos propiamente**

Existe un mayor riesgo de **preeclampsia** (entre el 5 y 10%, con una OR de 1,5 aproximadamente) independientemente de la edad o paridad de la receptora, de la de la donante y de la del padre. Parece ser debido a un factor inmunológico a la hora de la implantación y es provocado por la propia donación. También existe un aumento de sangrado durante el primer trimestre (sin incremento de la tasa de aborto) en los ciclos de donación que también es independiente de la edad.

- **Complicaciones asociadas la edad**

La **preeclampsia** también se incrementa con la edad, especialmente a partir de los 45. Otras complicaciones descritas son la **diabetes gestacional** (sobre un 10% en mayores de 45 años) y de **alteraciones placentarias** (sangrado anteparto - 3%- y placenta previa -1%-), Para los grupos en los que los ciclos se pueden comparar entre mujeres que han concebido con óvulos propios y las que lo han hecho mediante donación de óvulos los porcentajes de complicaciones son iguales, por tanto son complicaciones asociadas a la edad de la receptora.

Las **tasas de cesáreas** están aumentadas superando el 50%.

La **tasa de gestación múltiple** va en relación al número de embriones transferidos no siendo una complicación específica del programa de donación. Para evitar la misma la única solución es la transferencia de un embrión único, hecho que en un programa de donación es mucho más factible que en el resto dado que las tasas de gestación son más elevadas.

Las complicaciones son idénticas con ovocitos frescos o vitrificados.

- **Complicaciones en el RN**

Los riesgos genéticos son menores que los que corresponderían a la edad de la receptora puesto que son lo que corresponden a la edad de la donante.

En general los datos disponibles indican que no hay un riesgo elevado en relación a los recién nacidos, ni en cuanto a la puntuación de Apgar, ingreso en unidades de cuidado intensivo, o presencia de malformaciones. Hay datos controvertidos en relación a parto pretérmino, bajo peso al nacimiento y crecimiento intrauterino retardado indicando, alguna publicación, que esto es más frecuente.

Cuando se está usando un programa con ovocitos vitrificados tampoco se han descrito complicaciones sobre los recién nacidos superiores a las que se obtiene con ovocitos en fresco.

Se han descrito un aumento de las siguientes complicaciones en las mujeres receptoras de ovocitos: preeclampsia, sangrado durante el primer trimestre (sin incremento de la tasa de aborto), diabetes gestacional, alteraciones placentarias y tasa de cesáreas, aunque algunas de ellas son debidas a la edad, factor muy asociado a la donación de óvulos.

En cuanto a los recién nacidos no existen mayores complicaciones aunque hay datos controvertidos en relación a parto pretérmino, bajo peso al nacimiento y crecimiento intrauterino.

RESULTADOS

El programa de donación de óvulos es el tratamiento que mejores resultados proporciona pues se dispone de unos óvulos de una buena calidad al ser las donantes con una edad menor.

De acuerdo a los datos del registro de la SEF del año 2012 la tasa de gestación por transferencia de forma global para más de 25.000 transferencias fue de un 37,9% con un 22,2% de partos por transferencia en los casos de FIV-ICSI mientras que para un ciclo de donación de óvulos (sobre 8687 transferencias) las tasas de gestación son de un 53,4% por transferencia y un 31,7% de partos por transferencia.

Además los resultados no están relacionados ni con la edad de la receptora, su IMC ni con las indicaciones para la donación o las características del semen utilizado. Los únicos factores que pueden tener importancia son la patología uterina previa, el grosor y estructura endometrial, el número de ovocitos que recibe y la dificultad a la hora de hacer el transfer.

El programa de donación de óvulos es el tratamiento que mejores resultados proporciona.

Los únicos factores que pueden tener importancia son la patología uterina previa, el grosor y estructura endometrial, el número de ovocitos que recibe y la dificultad a la hora de hacer el transfer.

BANCO DE ÓVULOS

El banco de óvulos es una de las nuevas formas de gestionar un programa de donación.

Como ventajas presenta:

- El trabajo se puede programar de una forma más cómoda para los centros al no tener que sincronizar donantes y receptoras.
- Los ovocitos pueden cumplir el periodo de cuarentena.
- La selección de la donante se puede hacer sobre una base mucho mayor de tal manera que el emparejamiento sea más adecuado.
- Permite disponer de donantes de una raza que no sea habitual en la zona donde se va a utilizar los ovocitos.
- Permite adjudicar a cada receptora del número de ovocitos deseados evitando la generación de embriones supernumerarios.

Como inconvenientes:

- Incremento de los costes de los ciclos al incluir la parte de vitrificación y desvitrificación.

El banco de óvulos vitrificados es una de las nuevas formas de gestionar un programa de donación.

Las Guías de Práctica Clínica de la SEF y de la SEGO pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas, contrastadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades, ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los Departamentos y Servicios Hospitalarios.

BIBLIOGRAFÍA

Abou-Setta AM, Peters LR, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, Al-Inany HG. **Post-embryo transfer interventions for assisted reproduction technology cycles.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. [DOI: 10.1002/14651858.CD006567.pub3].

Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Mourad LM, Serour GI, Mansour RT. **Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks.** Hum Reprod. 2008 Apr;23(4):857-62. doi: 10.1093/humrep/den012.

Al-Inany HG, Youssef MAFM, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, Abou-Setta. **Gonadotrophinreleasing hormone antagonists for assisted reproductive technology.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. [DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub3].

Anderson K, Norman RJ, Middleton P. **Preconception lifestyle advice for people with subfertility.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD008189.pub2].

Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S, Hoehler F, Jones C, Soules M. **A**

randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. Hum Reprod. 2014 Oct 10;29(10):2212-20. doi: 10.1093/humrep/deu194. Epub 2014 Aug 6.

Bodri D1, Colodron M, Vidal R, Galindo A, Durban M, Coll O. **Prognostic factors in oocyte donation: an analysis through egg-sharing recipient pairs showing a discordant outcome.** Fertil Steril. 2007 Dec;88(6):1548-53. Epub 2007 Apr 6.

Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. **Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD006107.pub3].

Carolan MC, Davey MA, Biro M, Kealy M. **Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study.** BMC Pregnancy Childbirth. 2013 Mar 27;13:80. doi: 10.1186/1471-2393-13-80.

Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. **Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes.** Fertil Steril. 2014 Oct;102(4):1006-1015.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.019. Epub 2014 Jul 23.

Derks RS, Farquhar C, Mol BWJ, Buckingham K, Heineman MJ. **Techniques for preparation prior to embryo transfer.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD007682.pub2].

Garcia-Velasco JA1, Isaza V, Caligara C, Pellicer A, Remohí J, Simón C. **Factors that determine discordant outcome from shared oocytes.** Fertil Steril. 2003 Jul;80(1):54-60.

Ghobara T, Vanderkerchove P. **Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD003414.pub2].

Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. **Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006359. DOI: 10.1002/14651858.CD006359.pub2.

Gutarra-Vilchez RB, Urrútia G, Glujovsky D, Coscia A, Bonfill Cosp X. **Vasodilators for women undergoing fertility treatment.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. [DOI:10.1002/14651858.CD010001.pub2].

Henne MB, Zhang M, Paroski S, Kelshikar B, Westphal LM. **Comparison of obstetric outcomes in recipients of donor oocytes vs. women of advanced maternal age with autologous oocytes.** Reprod Med. 2007 Jul;52(7):585-90.

Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. **Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies.** Fertil Steril. 2008 Jul;90(1):65-70. Epub 2007 Aug 29.

Kohls G, Ruiz F, Martínez M, Hauzman E, de la Fuente G, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. **Early progesterone cessation after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a randomized, controlled trial.** Fertil Steril. 2012 Oct;98(4):858-62. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.046.

Liu XR, Mu HQ, Shi Q, Xiao XQ, Qi HB. **The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis.** Reprod Biol Endocrinol. 2012 Dec 13;10:107. doi: 10.1186/1477-7827-10-107.

Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA, Nastri CO. **GnRH agonist during luteal phase for women undergoing assisted reproductive techniques: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Apr 9. doi: 10.1002/uog.14874.

Rodriguez-Wallberg KA. **Clinical aspects and perinatal outcomes after cryopreservation of embryos and gametes.** Minerva Ginecol. 2015 Apr; 67(2):207-15.

Registro de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2012. https://www.registrosef.com/public/docs/sef2012_IAFIV.pdf.

Russell R, Kingsland C, Alfirevic Z, Gazvani R. **Duration of luteal support after IVF is important, so why is there no consistency in practice? The results of a dynamic survey of practice in the United Kingdom.** Hum Fertil (Camb). 2015 Mar;18(1):43-7. doi: 10.3109/14647273.2014.921337..

Showell MG, Brown J, Clarke J, Hart RJ. **Antioxidants for female subfertility.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. [DOI: 10.1002/14651858.CD007807.pub2]

Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. **Antioxidants for male subfertility.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12.[DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3].

Siristatidis CS, Dodd SR, Drakeley AJ. **Aspirin for in vitro fertilisation.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. [DOI: 10.1002/14651858.CD004832.pub3].

Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, Polyzos NP, De Vos M, Verheyen G, Camus M, Devroey P. **Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis.** Reprod Biol Endocrinol. 2012 Jun 6;10:42. doi: 10.1186/1477-7827-10-42.

Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K, Sugino N. **Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium.** Fertil Steril. 2010 Apr;93 (6):1851-8. doi: 10.1016

Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. **Luteal phase support for assisted reproduction cycles.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. [DOI: 10.1002/14651858.CD009154.pub2].

Yang R, Chi H, Chen L, Li R, Liu P, Qiao J. **Impact of different luteal support methods on clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles.** Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014 Nov 11;94(41):3256-8.

Yanuszpolsky EH. **Luteal phase support in in vitro fertilization.** Semin Reprod Med. 2015 Mar;33(2):118-27. doi: 10.1055/s-0035-1545363.

Yıldız GA, Şükür YE, Ateş C, Aytaç R. **The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Nov;182:66-70. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.026.

Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboufoutouh I, van Wely M. **Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD008046. DOI: 10.1002/14651858.CD008046.pub4.

Zenke U, Chetkowski RJ. **Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs.** Fertil Steril. 2004 Oct; 82(4):850-6.