



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Resultats perinatals en Tècniques de Reproducció Assistida. Estudi de la cohort Catalana.

TESI DOCTORAL

Memòria presentada per aspirar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona
en el programa de doctorat del Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
i Medicina Preventiva.

Presentada per:

Maria del Mar Vidal Seguí

Codirectors: Miguel A. Checa i Ramon Carreras

Barcelona, Abril de 2019

DEDICATÒRIA

A tu Andrés, perquè ets el meu *little pea*, la persona que em complementa i amb qui vull compartir la resta de la meva vida, t'estimo.

A voltros mamà i papà, per es vostre amor i suport incondicional. Perquè sempre m'heu ajudat i donat força, procurant que vegi sa vida d'una manera més positiva.

RESUM

Introducció

La comparació dels resultats perinatals en funció de si la transferència embrionària (TE) s'ha realitzat en fresc o congelat (TEC) és un aspecte de la medicina reproductiva que ha donat lloc a múltiples debats. La majoria d'experts afirmen que la TEC s'associa a millors resultats perinatals tals com menor risc de baix pes al naixement (BPN), part pre-terme o petit per edat gestacional (PEG). En termes generals, dues són les hipòtesis que s'han postulat per tal d'explicar les diferències observades entre els grups de TE fresc o TEC: teoria de l'hiperestrogenisme i teoria del “*weak embryo*”.

Aquest estudi té com a finalitat determinar si els resultats perinatals es veuen afectats per la vitrificació i/o per l'hiperestimulació ovàrica controlada (HOC). Per assolir aquest objectiu, s'han analitzat dues poblacions: dones que utilitzen òvuls propis i que, per tant, en algun moment s'han sotmès a HOC per finalment aconseguir els embrions i dones que són receptores d'un programa d'ovodonació, per consegüent, no sotmeses a processos d'HOC.

Material i mètodes

S'ha dissenyat un estudi de cohorts retrospectives que inclou dones que realitzaren una Fecundació In Vitro (FIV) a Catalunya entre els anys 2008 i 2012, utilitzant òvuls autòlegs o de donació. Ambdues poblacions s'han classificat segons els tipus de TE portada a terme, TE en fresc o TEC, per tal d'avaluar les possibles diferències en els resultats perinatals entre els grups. Només s'han inclòs aquelles pacients que finalment van aconseguir una gestació única i amb resultat de part més enllà de la setmana 24 de gestació. La variable principal és pes al naixement (PN). Les variables secundàries són edat gestacional al naixement (EG), PEG, via del part i mortalitat perinatal. També s'han descrit les següents característiques basals: edat materna, anys d'esterilitat, origen de l'esperma i nombre total d'embrions transferits.

Resultats

A la cohort d'òvuls autòlegs, els nounats provinents de TE en fresc tenen un menor PN que els del grup de TEC; igualment s'ha observat que els primers tenen també un major risc de ser PEG. Per contra, al grup de receptores d'ovodonació, la mitjana de

PN no presenta diferències entre grups i tampoc ho fa el risc de PEG. L'EG al naixement també presenta un patró similar en quant a resultats; major percentatge global d'infants nascuts pre-terme al grup de fresc que al de TEC de les dones que fan servir òvuls propis i no diferències a les receptores. La variable via del part mostra una major taxa de part instrumentat i cesàries al grup de TEC d'autòlegs i absència de diferències significatives a les receptores. Finalment, no s'han observat diferències estadísticament significatives en la mortalitat perinatal entre les cohorts, ni a les dones que utilitzen òvuls propis ni al grup de receptores d'ovodonació.

Discussió i conclusions

El fet d'utilitzar un programa d'ovodonació ha permès aïllar el possible efecte deleteri que la vitrificació i desvitrificació podrien tenir sobre els embrions, i en conseqüència sobre els resultats perinatals, de l'efecte hormonal que els cicles d'HOC tenen sobre l'endometri i la gestació resultant. El treball que es presenta suggereix que les diferències entre TE en fresc i TEC que ja s'havien descrit en estudis previs en quant a PN, EG i altres resultats perinatals, estan més relacionades amb l'efecte perjudicial que té la HOC sobre l'endometri que amb la selecció embrionària que es pogués produir durant els processos de vitrificació.

ABSTRACT

Introduction

Several studies have been developed to compare perinatal outcomes after fresh embryo transfer (ET) and frozen-thawed ET (FET). Most of them have reported that FET is associated with improved perinatal outcomes, such as a lower risk of low birth weight (LBW), preterm birth and being small for gestational age (SGA). In general, two hypotheses have been suggested to explain these differences observed between groups: the hyperstimulation theory and the “*weak embryo*” theory.

The aim of this study is to ascertain whether perinatal outcomes are affected by vitrification and/or by controlled ovarian hyperstimulation (COH). To achieve this goal, two populations have been analyzed: women using autologous eggs who were exposed to COH to obtain the embryos, and women who used donor eggs and did not undergo hyperstimulation processes.

Material and methods

A register-based cohort study which includes women undergoing In Vitro Fertilization (IVF) in Catalonia between 2008 and 2012, using autologous or donated eggs, is designed. Both populations are classified according to the type of ET performed, fresh ET versus FET, in order to examine possible differences in perinatal results. Only women who had a singleton pregnancy delivered from the 24th week onwards are included. The primary outcome is birthweight (BW). Secondary outcomes include gestational age at delivery, being SGA, mode of delivery and perinatal mortality. Baseline characteristics such as maternal age, years of infertility, sperm source, and number of transferred embryos are also described.

Results

In the autologous egg population, newborns from fresh ET group have lower BW than FET group; we also observe that the first aforementioned group have a higher risk of being SGA. In contrast, among egg donor recipients undergoing ET, mean BW do not differ between groups and neither does the risk of SGA. A similar pattern of results is found regarding to the gestational age at delivery; higher percentage of infants born pre-term in the fresh ET group than in the FET group of the autologous egg population and no differences in the egg donor recipients. The mode of delivery shows a higher rate of instrumental delivery and cesarean delivery in the FET group of the autologous

and no differences in that outcome among the egg-recipient group. Finally, we observe no statistically significant differences in perinatal mortality between groups, either in the autologous egg population or in the recipient group.

Discussion and Conclusions

The fact of using an egg-donation program allowed us to isolate the possible detrimental effect of vitrification and devitrification on embryos, and consequently on the perinatal outcomes, from the hormonal effect that hyperstimulated cycles have on the endometrium. Our results suggest that previously reported differences in BW, gestational age at delivery, and other perinatal outcomes after fresh ET and FET are more likely to be related to the detrimental effects of hyperstimulation on the endometrium during COH than to the embryonic selection effect of the vitrification process.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	5
1.1 Definició d'esterilitat	5
1.2 Dades socio-demogràfiques de fertilitat i esterilitat	7
1.2.1 Prevalença d'esterilitat	7
1.2.2 Taxa de fertilitat, edat materna i incidència d'esterilitat	8
1.3 Tècniques de reproducció assistida	12
1.3.1 Hiperestimulació ovàrica controlada (HOC)	12
1.3.2 Tècniques de criopreservació. Vitrificació.	17
1.3.3 Preparació endometrial	25
1.3.4 Donació d'òocits. Aspectes legals.	31
1.4. Resultats perinatals i tècniques de reproducció assistida.....	35
1.4.1 Resultats perinatals en transferència d'embrions en fresc vs congelats	40
1.4.2 Teoria del " <i>weak embryo</i> "	41
1.4.3 Teoria de l'hiperestrogenisme	41
2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	45
3. HIPÒTESI DE TREBALL	47
4. OBJECTIU PRINCIPAL	49
4.1. Objectius secundaris	49
5. MATERIAL I MÈTODES	51
5.1 Diseny i configuració de l'estudi	51
5.2 Definició de la cohort i criteris d'inclusió	52
5.3 Criteris d'exclusió	53
5.4 Variables	55
5.4.1 Variable principal.....	55
5.4.2 Variables secundàries	55
5.4.3 Característiques basals	556
5.5 Càlcul de la mida mostral.....	557
5.6 Càlcul del nombre necessari a tractar (NNT).....	57
5.7 Biaix	58
5.8 Anàlisi estadística de les dades	58

6. RESULTATS.....	61
6.1 Població inclosa a l'estudi.....	61
6.1.1 Cohort òvuls propis.....	61
6.1.2 Cohort receptores d'ovodonació.....	62
6.2 Descripció de les característiques basals de la població inclosa a l'estudi	65
6.2.1 Edat materna.....	65
6.2.2 Durada de l'esterilitat	67
6.2.3 Procedència de l'esperma.....	68
6.2.4 Nombre d'embrions transferits.....	69
6.3 Resultats obstètrics i perinatals	70
6.3.1 Pes al naixement	70
6.3.2 Edat gestacional al naixement	73
6.3.3 Petit per edat gestacional	75
6.3.4 Via del part	77
6.3.5 Mortalitat perinatal	79
6.4 Nombre necessari a tractar (NNT)	81
6.4.1 NNT baix pes.....	81
6.4.2 NNT prematuritat	81
7.DISCUSSIÓ	83
7.1 Pes al naixement	90
7.1.1 Baix pes i molt baix pes.....	90
7.1.2 Macrosomia.....	94
7.2 Edat gestacional	97
7.3 Petit per edat gestacional.....	98
7.4 Via del part.....	99
7.5 Mortalitat perinatal.....	99
8. Limitacions de l'estudi	1011
9. Aportacions de l'estudi i implicacions en la pràctica clínica i per la recerca	1033
10. CONCLUSIONS	105
11. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	107
12. ANNEXES	115

12.1 ANNEX 1: Format de les dades al registre FIVCAT	115
12.2 ANNEX 2: Identificadors de les variables sol·licitades.....	124
12.3 ANNEX 3: Informe d'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica.....	125
12.4 ANNEX 4: Publicació del treball en forma d'article.....	126
Índex de taules	127
Índex de figures	12828

1. INTRODUCCIÓ

1.1 DEFINICIÓ D'ESTERILITAT

Els termes i definicions que s'utilitzen habitualment en l'àmbit de la reproducció i medicina reproductiva poden tenir diferents significats en funció del context, de si es fan servir en recerca o en la pràctica clínica i també varien segons la població. Aquestes diferències poden resultar en dificultats per estandarditzar intervencions i procediments aplicats a la reproducció assistida. A més a més, la forma en què alguns conceptes vénen definits, pot tenir impacte en la seva acceptació i comprensió, no només per part dels pacients sinó també pels proveïdors i sistemes públics de salut, afectant, potencialment, a la manera com s'aprova i practica la medicina reproductiva a nivell d'un país.

Al 2017, el Comitè Internacional pel Control de Tècniques de Reproducció Assistida (ICMART, de les seves sigles en anglès) en col·laboració amb l'Organització Mundial de la Salut (WHO), la Societat Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), Societat Europea de Reproducció Humana i Embriologia (ESHRE), Red Llatinoamericana de Reproducció Assistida (REDLARA), la Federació Internacional de Ginecologia i Obstetrícia (FIGO) i altres entitats, van reformular la definició d'esterilitat durant la revisió del *International Glossary on Infertility and Fertility Care*, la primera edició del qual era del 2006.

Actualment, l'esterilitat es defineix com una malaltia del sistema reproductiu caracteritzada per la no consecució d'un embaràs clínic després de 12 mesos de relacions sexuals regulars i sense protecció o bé per la discapacitat d'una persona per reproduir-se com a individu o amb la seva parella (1).

El període de 12 mesos que s'estableix no ve determinat de forma arbitrària, es basa en un estudi clàssic que avalua la possibilitat d'embaràs en parelles fèrtils. Segons

aquest treball, la probabilitat de gestació en parelles fèrtils és d'un 20% al primer mes, arribant a una probabilitat acumulada del 93% al llarg d'un any (2).

Així doncs, els estudis per establir el diagnòstic, així com un possible agent causal de l'esterilitat, s'iniciaran a l'any. Es pot plantejar abans en funció dels antecedents mèdics, història sexual i reproductiva, edat, examen físic o troballes en exploracions complementàries. Algunes societats científiques recomanen que, quan es tracta de dones majors de 35 anys i sobretot a partir dels 38 anys, el període per iniciar els procediments diagnòstics podria limitar-se a 6 mesos (1,3,4) perquè es veuen disminuïdes no només les possibilitats de concepció sense assistència mèdica, sinó també amb tècniques de reproducció assistida (5).

Finalment cal recalcar, ja que s'ha introduït com a nou concepte en la definició actual, que l'esterilitat és una malaltia i que com a tal, genera una discapacitat com a resultat de la disfunció del sistema reproductiu.

1.2 DADES SOCIO-DEMOGRÀFIQUES DE FERTILITAT I ESTERILITAT

1.2.1 PREVALENCIA D'ESTERILITAT

La prevalença real de l'esterilitat a nivell mundial és difícil d'estimar, degut a que encara existeix falta de consistència en la utilització de les definicions establertes i carències en l'aplicació de tècniques diagnòstiques i de maneig, que haurien de ser comuns a nivells mundial. A més a més, la presència del factor masculí i femení complica qualsevol estimació que podria només referir-se a la dona o als resultats (gestació o nascut viu).

Al 2012, la revisió sistemàtica *National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys* (6) va estimar que, a l'any 2010, la prevalença d'esterilitat primària en dones amb desig genèsic d'entre 20-44 anys era del 1,9% (48.5 milions de parelles a nivell mundial). Veure

Figura 1.

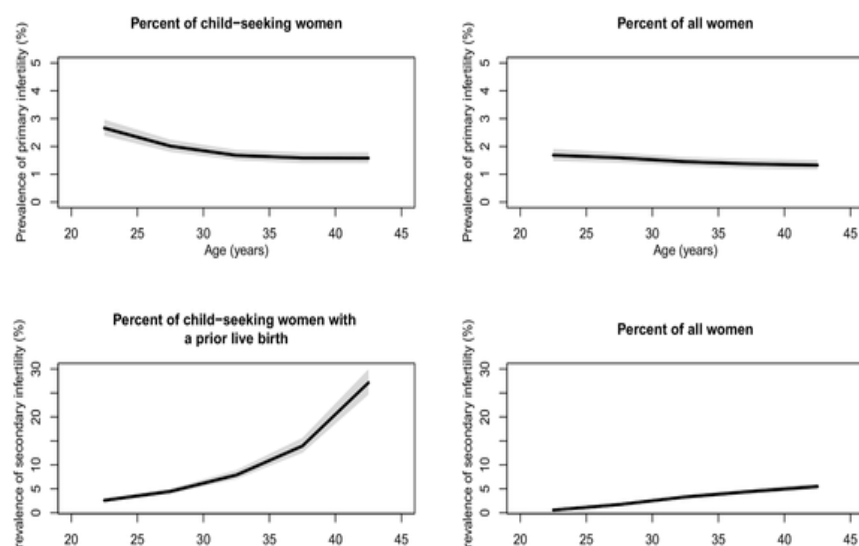


Figura 1. Prevalença global de l'esterilitat primària i secundària al 2010, per edat de la dona (6).

Com es pot veure a la figura elaborada a aquesta revisió, aquests nivells pràcticament no han variat entre regions des de 1990. Veure **Figura 2**.

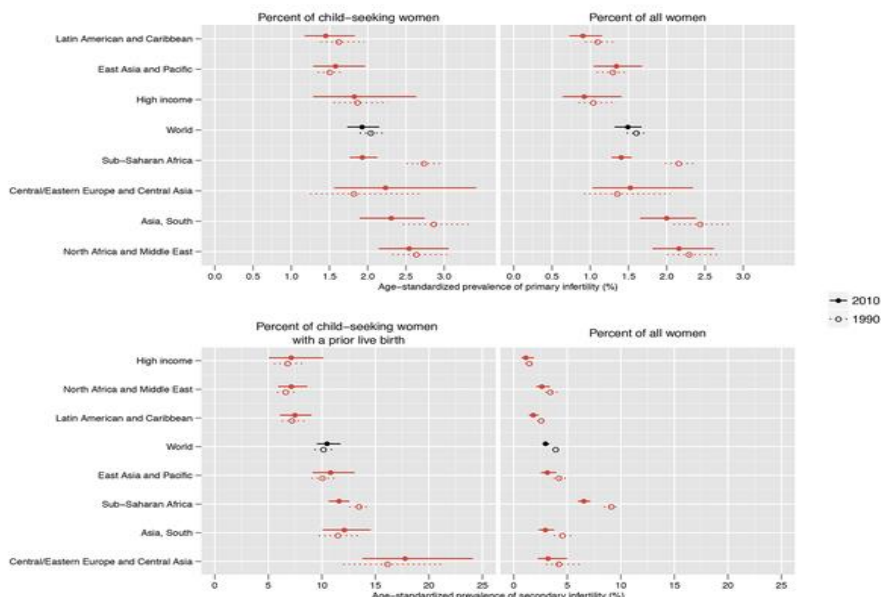


Figura 2. Prevalença d'esterilitat primària i secundària, presentada com a percentatge de dones que busquen embaràs, en el percentatge de dones en edat reproductiva, al 1990 i 2010 (6).

1.2.2 TAXA DE FERTILITAT, EDAT MATERNA I INCIDÈNCIA D'ESTERILITAT

La taxa total de fertilitat es defineix com nombre mitjà d'infants nascuts vius que hauria de tenir una dona, si visqués fins a la fi de la seva edat reproductiva i tingués fills d'acord a la taxa de fertilitat per a cada grup d'edat.

Total fertility rate
number of children per woman - 2016

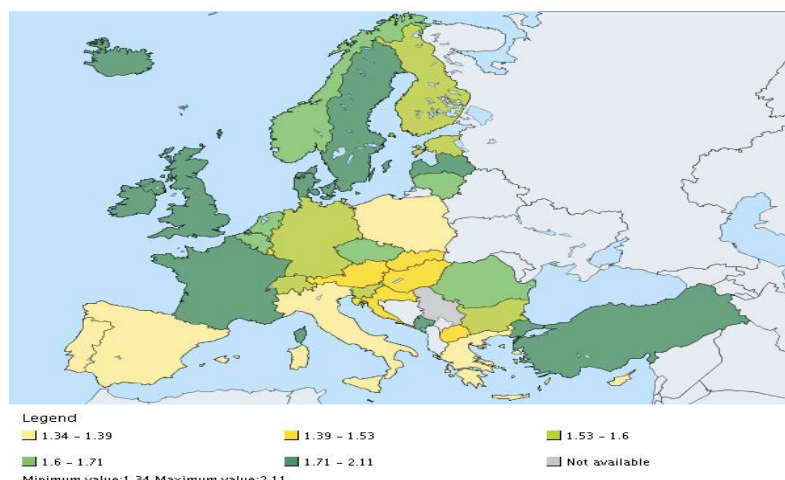


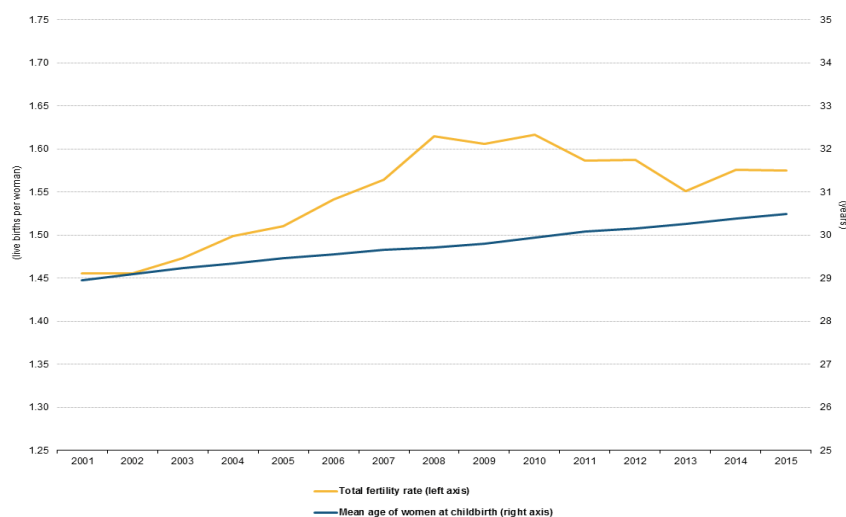
Figura 3. Taxa total de fertilitat de la Unió Europea al 2016. Dades extretes de l'Eurostat report (7).

Segons dades de l'Eurostat, al 2016, la taxa total de fertilitat a Europa era 1,60 fills nascuts vius per dona i a Espanya 1,34 (la més baixa d'Europa juntament amb Itàlia). Veure **Figura 3**.

Aquestes taxes han experimentat una disminució important en comparació a les de meitat de segle XX, quan el nombre de fills per dona es situava al voltant de 2,22. Aquest descens va en detriment de l'equilibri poblacional, ja que, una taxa de fertilitat al voltant de 2,1 nascuts vius per dona, es considera la mitja necessària per mantenir constant la mida poblacional en absència de migració, evitant així poblacions envellides que dificulten el creixement econòmic.

La **Figura 4**, extreta també de dades de l'Eurostat (7), mostra com ha evolucionat aquest indicador (taxa total de fertilitat) entre els anys 2001-2015 i també l'increment de l'edat mitjana de la maternitat, de 29 anys al 2001 a 30,5 anys al 2015.

L'explicació de l'increment que es veu en la taxa total de fertilitat a la Figura 4 entre els anys 2002 i 2012, es creu en relació a un procés de "catching-up": seguint la tendència de retardar l'edat de la maternitat, la fertilitat total es pot veure disminuïda inicialment, amb la subseqüent recuperació posterior.



Note: the axes do not start at 0. 2010–2012, 2014 and 2015: break in series. 2013–2015: provisional.
Source: Eurostat (online data code: demo_find)

Figura 4. Taxes de fertilitat i edat mitjana a la maternitat a Europa entre 2001-2015 (7).

Si bé és cert que la prevalença global d'esterilitat primària s'ha mantingut relativament estable en els últims 30 anys, és destacable i cada vegada més patent sobretot a regions desenvolupades, que els canvis en l'estil de vida que ha experimentat la dona (formació, contracepció moderna, carrera professional, establir una parella, etc), han conduït a demorar l'edat en que es té el primer fill (**Figura 4 i Figura 5**) i això, a banda d'altres factors fisiològics i/o factors ambientals com la contaminació, ha propiciat un augment en la incidència de l'esterilitat primària degut a que l'edat de la dona és un dels factors predictors més importants per aconseguir una gestació.

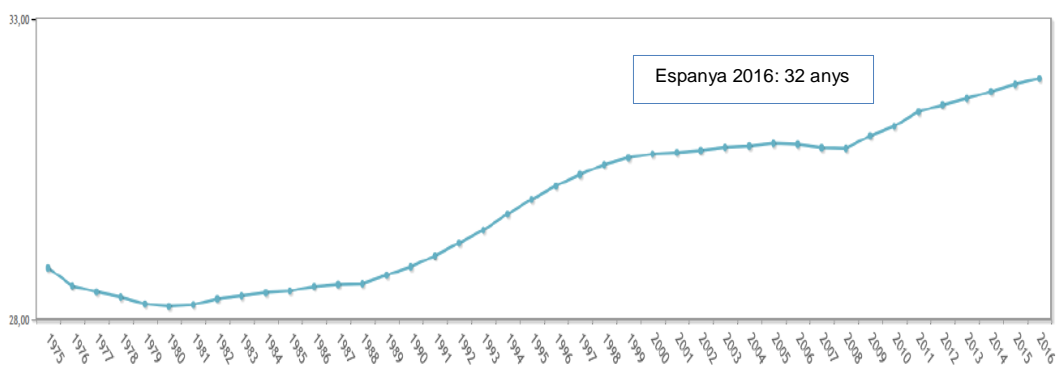


Figura 5. Evolució de l'edat mitjana de les dones espanyoles al tenir el primer fill. Adaptació de dades obtingudes del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Al nostre entorn, s'estima que aproximadament un 15% de les parelles en edat reproductiva tenen problemes d'esterilitat i que prop d'un milió de parelles són demandants d'assistència reproductiva. Aquest supòsit significa que al voltant d'una de cada 7 parelles en edat reproductiva tindrà problemes per tenir descendència.

La fertilitat espontània femenina, associada a la quantitat i qualitat de la reserva ovàrica, experimenta un descens dràstic a partir dels 35 anys; d'aquí l'associació clara entre endarrerir l'edat de maternitat i l'increment exponencial que s'ha produït en la utilització de tècniques de reproducció assistida (TRA).

Segons el *World Report on Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 i 2010* elaborat per l'ICMART (8), durant aquest període es van iniciar més 4.461.309 de cicles amb TRA, resultant en 1.144.858 nounats. En aquest temps, de manera global,

la utilització d'aquestes es va incrementar de 436 cicles/milió de població al 2008 fins a 474 cicles/milió de població al 2010, amb diferències notables entre països (8-4775 cicles/milió de població).

A Catalunya, segons les últimes dades del registre del Departament de Salut FIVCAT.NET que actualment són les de 2014, dels 71.589 naixements que es produïren aquell any, 7.741 nadons foren resultat de TRA (10,81%). Durant aquest període en total es realitzaren: 15.113 cicles d'obtenció d'òcits i 22.030 transferències d'embrions: 11.680 procedents d'òcits de donants (53,02%) i 10.250 d'òcits propis (46,98%).

A la **Figura 6** es mostra l'increment sostingut en la utilització de TRA a Catalunya entre els anys 2001 i 2014.

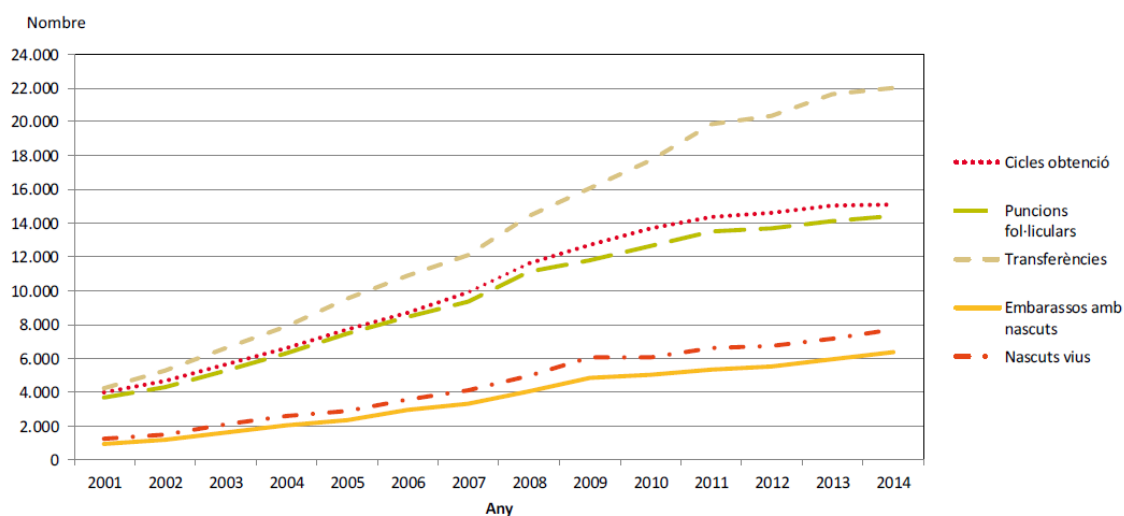


Figura 6. Evolució de l'activitat de Reproducció Humana Assistida a Catalunya entre 2001-2014 (9).

1.3 TÈCNIQUES DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

Les tècniques de reproducció assistida (TRA) tenen com a objectiu millorar les possibilitats reproductives de moltes parelles que són incapaços d'aconseguir una gestació de manera espontània. En el cas concret de la fecundació *in vitro* (FIV), el procediment consisteix en estimular artificialment els ovaris de la dona (Hiperestimulació Ovàrica Controlada), recuperar un cert nombre d'òocits, preparar-los i fecundar-los en condicions de cultiu *in vitro* al laboratori, amb esperma capacitat de la parella o procedent de donant, segons el cas. A continuació, es transfereix un o més d'aquests embrions a la cavitat uterina amb l'objectiu d'imitar el cicle reproductiu des del moment de la implantació. Aquesta transferència es pot dur a terme en el mateix cicle en que s'ha fet la recollida dels òvuls quan parlem de transferència d'embrions (TE) en fresc, o en cicles posteriors en que s'utilitzen embrions que han passat per un procés previ de criopreservació. En aquest últim cas ens referirem a aquest acte com a transferència d'embrions congelats (TEC).

1.3.1 HIPERESTIMULACIÓ OVÀRICA CONTROLADA (HOC)

La HOC és la tècnica que es realitza amb l'objectiu de recuperar un major nombre d'òocits dels que s'obtidrien en un cicle no estimulat. Els fàrmacs que habitualment s'utilitzen per a tal efecte són les gonadotropines.

Les gonadotropines emprades en TRA han anat evolucionant al llarg del temps. Actualment n'existeixen de diferents tipus, que engloben des de l'hMG (Gonadotropina Menopàusica Humana, amb activitat LH i FSH), fins a les gonadotropines produïdes utilitzant tècniques de recombinació del DNA; com la FSH recombinant (FSHr, sense activitat LH), la corifolitropina alfa (molècula híbrida amb activitat fol·lícul-estimulant tipus FSH perllongada) o la fol·litropina delta (permet individualitzar el tractament en base al nivell d'hormona antimulleriana de la dona i el pes). Entre mig de l'hMG i les

recombinants trobem altres generacions de gonadotropines que formen part del grup de les urinàries, ja que al igual que la hMG, s'obtenen a partir de l'orina de dones menopàusiques. Aquestes són l' FSH purificada (FSH-P activitat LH/FSH 1:75) i l'FSH-altament purificada (FSH-HP activitat LH/FSH 0,1:75).

Múltiples estudis comparant FSHr amb gonadotropines urinàries (hMG, FSH-P, FSH-HP) mostraven resultats contradictoris en els diferents paràmetres avaluats. Tot i això, actualment és àmpliament acceptada la premissa de que no existeixen diferències significatives entre taxa de nascuts vius (paràmetre d'efectivitat), síndrome d'hiperestimulació ovàrica (paràmetre de seguretat) o cap altre resultat rellevant al comparar la utilització de FSHr o FSH urinàries (10).

Existeixen multitud de protocols per realitzar la HOC però en la majoria es compleixen els següents punts bàsics:

- Segons com es realitzi la frenació hipofisària els cicles es classificaran en:
 - *Llargs*: Utilitzant anàlegs agonistes de l'hormona alliberadora de gonadotropines (GnRH, de les seves sigles en anglès) habitualment des de la fase lúcia mitja del cicle previ (dia 21 del cicle, en cicles regulars de 28 dies). Quan s'iniciï l'estimulació amb gonadotropines exògenes, la dosi de l'agonista es reduirà a la meitat de la inicial.
 - *Curts*: Utilització d'anàlegs agonistes o antagonistes de la GnRH.
 - Agonistes: s'administraran des de l'inici de la fase fol·licular, conjuntament amb les gonadotropines exògenes, generant un efecte combinat (s'utilitza l'efecte *flare-up* que fan inicialment els agonistes).
 - Antagonistes de GnRH: es poden administrar de forma fixa (des del dia 6 de l'estimulació) o de forma flexible (quan hi ha almenys un fol·licle >14mm).

- *Ultra-curts*: És una extensió del protocol curt amb agonistes GnRH. L'objectiu és utilitzar l'efecte agonista i disminuir al màxim la supressió hipofisària. L'anàleg agonista s'administrarà només durant 3 dies juntament amb les gonadotropines.
- Prèviament a l'inici de l'administració de gonadotropines exògenes es realitza una ecografia transvaginal a la pacient, a ser possible el primer dia de menstruació, per confirmar que els ovaris es troben en repòs (absència de fol·licles funcionals persistents de cicles previs) i que l'endometri no presenta alteracions. L'administració de gonadotropines s'iniciarà el 2n o 3r dia del cicle menstrual. Les dosis habitualment depenen de la resposta que s'espera de la pacient: entre 300 UI/24h en baixes responedores i 75-150 UI/24h per les responedores altes (11). Aquesta predicció de la resposta es fa en funció de l'edat, índex de massa corporal, recompte de fol·licles antrals i l'hormona antimulleriana (AMH, de les seves sigles en anglès). Tot i així l'edat és el factor individual més determinant de la resposta fol·licular.
- S'ha de realitzar un primer control del creixement fol·licular mitjançant ecografia transvaginal entre el 5è i 7è dia de tractament, que determinarà el nombre total i diàmetre dels fol·licles de cada ovari i les característiques endometrials. Igualment es poden quantificar també els nivells d'estradiol en sang per fer un seguiment més precís. A partir d'aquest moment, la periodicitat dels controls sol ser cada 48h fins que es comprova l'existència d'almenys 2 fol·licles >18mm. En aquest moment es desencadena l'ovulació, habitualment amb 250µg de gonadotropina coriònica humana d'origen recombinant (r-hCG), tot i que també, si no s'han fet servir com a mètode de frenació hipofisària, es poden utilitzar anàlegs agonistes de GnRH o una combinació d'ambdós (*dual trigger*).

- A les 35 o 36h de la descàrrega ovulatòria (depenent del fàrmac utilitzat per aquesta) es realitza la punció fol·licular per captar i processar al laboratori els oòcits aconseguits al cicle.

Un cop al laboratori, les gàmetes es preparen per la fecundació, *FIV* convencional o *FIV-ICSI* (Injecció intracitoplasmàtica de l'espermatozou), i posteriorment es realitza el cultiu embrionari. Els embrions es podran transferir a la cavitat uterina a partir de 2-3 dies després de la fecundació (blastòmers) o, com es realitza cada vegada més, en estadi de blastocist (dia 5 o màxim 6 de desenvolupament embrionari).

Com ja s'ha explicat abans, la transferència embrionària pot ser en el mateix cicle en que s'ha realitzat l'estimulació (TE en fresc) o per contra, es podran sotmetre els embrions obtinguts a tècniques de criopreservació per ser transferits de manera diferida (TEC).

La **Figura 7** resumeix de forma esquemàtica les diferents etapes d'aquest procés.

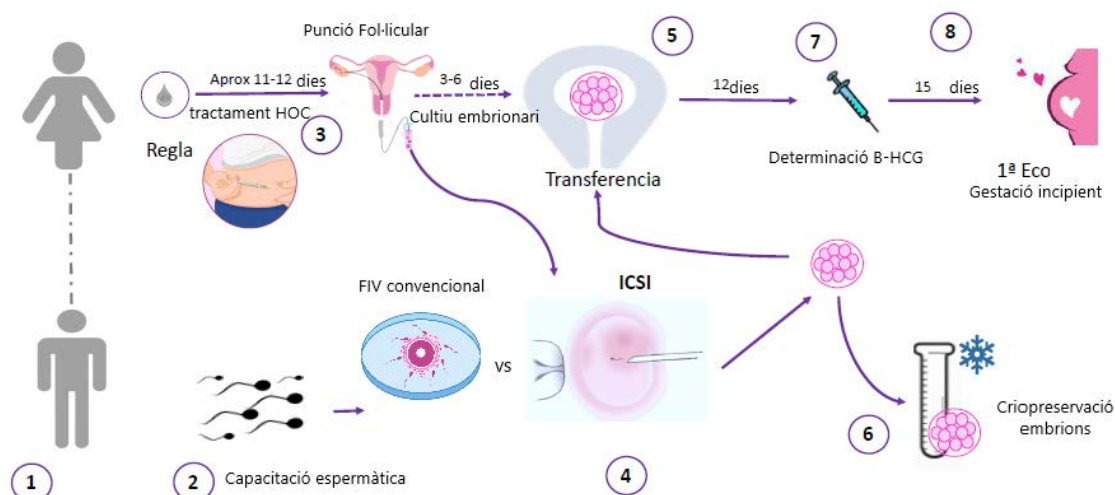


Figura 7. Esquema del procés de *FIV*

Les principals indicacions de TEC en un cicle de *FIV* serien:

- Transferència d'un únic embrió per cicle (elective Single Embryo Transfer, eSET) i criopreservació dels embrions restants per transferències diferides. El

desenvolupament de la vitrificació ha reduït significativament l'efecte deleteri de la criopreservació sobre els embrions, la qual cosa permet una supervivència i desenvolupament embrionaris similar a la del cultiu en fresc, augmentant les taxes d'èxit de la tècnica. Aquestes millores han permès la possibilitat de vitrificar tota la cohort embrionària, reservant els embrions morfològicament millors per ser transferits en condicions òptimes.

- Línia endometrial inadequada o metrorràgia el dia de la punció fol·licular. Considerem endometris inadequats per la implantació embrionària aquells hiperrefringents o sense morfologia trilaminar.
- Patologia uterina endocavitària o annexial: presència de pòlips endometrials, miomes submucosos, hidrosàlpinx, etc.
- Risc de síndrome d'hiperestimulació ovàrica (SHO) en pacients que han tingut una alta resposta. És important tenir present que la HOC amb transferència d'embrions en fresc s'associa en alguns casos a un risc no menyspreable de SHO (1-14%). El principal desencadenant de la SHO és l'administració d'hCG, que produeix un augment suprafisiològic dels nivells de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) i del seu receptor, el VEGFR-2, produint una gran vasodilatació i aparició del denominat tercer espai amb la consegüent hemoconcentració, hipercoagulabilitat i hipoperfusió tissular. És important diferenciar els dos tipus de SHO que existeixen: precoç i tardana. La precoç succeeix al voltant d'una setmana després d'haver desencadenat l'ovulació amb hCG i reflexa l'efecte de l'hCG exògena sobre els ovaris hiperestimulats. El que més ens interessa, en el cas de decidir aplicar tècniques de criopreservació, és per evitar la SHO tardana (més de 10 dies post-ovulació) que es produiria al aconseguir la gestació (resposta ovàrica a l'hCG endògena produïda pel trofoblast).
- Ovodonació: cicles asincrònics donant-receptora i criopreservació dels

embrions supernumeraris.

- Preservació de la fertilitat.
- Aplicar tècniques de cribatge o diagnòstic genètic preimplantacional (Preimplantation Genetic Testing, PGT).
- Evitar l'efecte deleteri de la HOC sobre l'endometri. Els nivells suprafisiològics d'estrògens, progesterona i altres hormones que es generen durant la HOC es reflecteixen tant en l'aparició d'endometris histològicament avançats durant els cicles estimulats com en una disminució dels receptors de progesterona a les cèl·lules endometrials. Aquestes alteracions morfològiques i bioquímiques a l'endometri, es correlacionen amb elevacions prematures de la progesterona que condicionen un desplaçament de la finestra d'implantació, el qual, és factor determinant en els fracassos d'implantació, ja que la sincronia entre embrió i endometri s'ha vist alterada. Per tant, els nivells hormonals suprafisiològics observats durant la HOC serien els responsables d'un patró alterat de receptivitat endometrial al afectar l'expressió de més de 200 gens relacionats amb la implantació (TGF- β , cascada de coagulació, complement, migració leucocitària transendotelial, etc.) i el control del cicle cel·lular (ciclins). Tot i això, el llinar hormonal que es considera suprafisiològic i que per tant desaconsellaria la transferència embrionària encara no s'ha establert.

1.3.2 TÈCNiques DE CRIOPRESERVACIÓ. VITRIFICACIÓ.

Pràcticament des dels inicis de la medicina reproductiva, i encara més en l'actualitat, la criopreservació ha esdevingut essencial per múltiples raons:

- Preservar embrions supernumeraris.
- Diferir transferències embrionàries per tal d'impedir una possible SHO tardana.
- Preservació de la fertilitat (criopreservació d'òocits o espermatozous).

- *Egg banking* per facilitar la sincronització entre donants d'òocits i receptores i també com estratègia de maneig en pacients baixes responedores.
- Congelació d'embrions per poder aplicar tècniques de diagnòstic genètic pre-implantacional (*PGT*).

No obstant, tot i les nombroses utilitats que pot tenir aquesta tècnica, cal recordar que la criopreservació no és sempre del tot innòcua i que durant la mateixa es podrien produir danys al material a criopreservar, com per exemple, formació de cristalls intracel·lulars.

Inicialment, l'estratègia que es va aplicar per poder fer front a aquesta limitació va consistir en la utilització d'agents crioprotectors (CPA, de les seves sigles en anglès) a baixes dosis amb tècniques de congelació lentes. Aquestes tècniques mantenien segellats en vials els embrions i es congelaven a temperatures d'entre -30° i -110° C, en un procés programat en dues etapes, i després s'emmagatzemaven en nitrogen líquid.

Tot i així, era difícil prevenir plenament la formació de cristalls i, a part, aquestes tècniques lentes tenien l'inconvenient de requerir una preparació molt minuciosa. Això es traduïa en un increment del temps previ a poder conservar el material en nitrogen líquid d'aproximadament 2 a 5 h i disposar d'instrumental molt concret que incrementava el cost del procés.

Per tal de superar aquestes limitacions, ja al 1985, Rall i Fahy, van descriure per primera vegada una relativament senzilla i innovadora tècnica mitjançant la qual els danys causats per la formació de cristalls intracel·lulars es minimitzaven, gràcies a la utilització d'altres concentracions de CPA juntament amb un canvi ràpid de temperatura ($15.000 - 30.000^{\circ}\text{C}/\text{min}$); sorgí així la vitrificació.

Actualment, definim vitrificació com tècnica de criopreservació en la que el material adquireix la consistència d'un sòlid molt viscos, d'aspecte vidriós, després de la immersió de les mostres en una petita quantitat de nitrogen líquid a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La característica principal d'aquesta tècnica, a diferència del *slow-cooling* o congelació lenta, és l'absència completa de cristalls de gel a l'interior de l'oòcit o embrió i també l'absència de cristalls extracel·lulars, la qual cosa, augmenta les garanties de supervivència. Degut a l'important avantatge que suposa i al perfeccionament progressiu de la tècnica des dels seus inicis, ja al 2007 Kuwayama (12) la descriu com ben establerta i d'eficàcia demostrada, recomanant el seu ús de forma generalitzada. Les millores posteriors en el procediment han resultat en un increment en la supervivència dels embrions i en les taxes de transferència, així com en un augment en les taxes de nascut viu per embrió transferit (13–15).

Revisions sistemàtiques realitzades en la última dècada han comparat els resultats de la vitrificació vs congelació lenta (15,16): la vitrificació té majors taxes de supervivència post-descongelació tant per embrions a dia +3 com per blastocists. A més, la valoració de l'embrió segons resultats clínics mostra que a la vitrificació la taxa de gestació clínica (*Clinical Pregnancy Rate*, CPR) era un 50% superior comparada amb la congelació lenta, amb resultats similars a la gestació en curs i taxes d'implantació (17).

1.3.2.1 PRINCIPIS BÀSICS DE VITRIFICACIÓ

El procediment bàsic per vitrificar és senzill. Inicialment els embrions es suspenen en una solució amb CPA fins a altes dosis, mitjançant la qual s'obté una important disminució del volum de les cèl·lules, pas previ a una ràpida congelació d'aquestes amb nitrogen líquid.

L'etapa més important d'aquest procés és l'exposició dels embrions a la solució feta a base de CPA. Amb això, el que es pretén és deshidratar el màxim possible la cèl·lula,

per evitar que es formin cristalls de gel intracel·lular. Per aconseguir-ho els CPA substitueixen l'aigua que surt de la cèl·lula i el crioprotector entra, produint el denominat efecte solut. Quan més llarg sigui aquest període d'exposició als crioprotectors denominats permeables millor, però fins a un límit, ja que si l'exposició és massa llarga, els embrions patirien toxicitat. Per tant, el temps d'exposició òptim per una vitrificació exitosa prové d'un equilibri entre evitar la formació de cristalls de gel intracel·lular i la prevenció de lesions tòxiques als embrions. Paradoxalment, els embrions poden ser malmesos per la toxicitat del CPA abans que la suficient quantitat d'aquest pugui penetrar al seu interior. Per evitar-ho, s'utilitza normalment un procediment de dos passos: inicialment els embrions s'equilibren en una solució de CPA diluïda seguida d'una breu exposició a una solució de vitrificació abans que es submergeixin definitivament en nitrogen líquid.

El temps d'exposició òptim en la solució de vitrificació dependrà del CPA utilitzat en l'esmentada solució i de la temperatura, ja que, tant la permeabilitat dels embrions com la toxicitat del crioprotector estan marcadament influïdes per aquesta. Igualment, la selecció de CPA ha de ser molt curosa, les seves característiques més importants seran baixa toxicitat i alta permeabilitat. Per criopreservar embrions humans, el propadiol (PROH) i el dimetilsulfòxid (DMSO) han estat els més utilitzats i també el glicerol, aquest últim principalment quan els embrions es congelen en l'etapa de blastocist.

1.3.2.2 VITRIFICACIÓ PAS A PAS

Fins al moment actual s'han desenvolupat molts sistemes que serveixen com a suport per realitzar la vitrificació: palletes obertes (IVF, L'Aigle, França), Hemi-Palletes (IVF), el Cryoloop (Hampton Research, Laguna Niguel, EEUU), el Cryotip (Irvine Scientific, Santa Ana, EEUU), i el Cryotop (Kitazato Supply Co., Japó). Aquest últim, és potser un

dels mètodes de vitrificació més utilitzats arreu del món, pel que es descriu a continuació detalladament:

Preparació

- Omplir fins un 90% el *cooling rack* amb nitrogen líquid per refrigerar-ho.
- Comparar l'amplada de l'espai perivitellí amb el gruix de la zona pel·lúcida.
- Utilitzar una micropipeta com a eina de manipulació, amb un diàmetre intern adequat pels oòcits (MII) o embrions.

Equilibrat

- D'oòcits:
 1. Deixar caure en forma de gota 20µl de BS (solució bàsica) i 300µl tant de VS1 (solució de vitrificació 1) com de VS2 (solució de vitrificació 2) al *Repro Plate* utilitzant una micropipeta.
 2. Traslladar l'oòcit de la placa de cultiu al fons de la BS.
 3. Afegir suaument 20µl d'ES (solució d'equilibrat) a la part superior de la BS i deixar reposar 3 minuts. Repetir la mateixa operació passats aquests 3 minuts i posteriorment afegir suaument 240µl d'ES a la part superior de la BS i deixar reposar 9 minuts
- D'embrions:
 1. Deixar caure en forma de gota 300µl d'ES, VS1 i VS2 (solució de vitrificació 2) al *Repro Plate* utilitzant una micropipeta.
 2. Traslladar l'embrió a la part superior central de l'ES.
 3. L'embrió, espontàniament començarà a encongir-se i, després, gradualment, tornarà a recuperar la seva mida original gràcies a la infiltració d'ES.

Vitrificació

Els passos que corresponen a aquesta etapa s'han de completar en un període de temps comprès entre 60 i 90 segons.

1. Aspirar l'òocit/embrió d'ES amb la punta de la micropipeta.
2. Traslladar l'òocit/embrió a la part superior central de VS1.
3. Aspirar l'òocit/embrió amb una micropipeta i expulsar-lo fora. Repetir aquesta operació 3 cops canviant la posició en la VS1.
4. Traslladar l'òocit/embrió a VS2.
5. Canviar la posició de l'òocit/embrió al pouet de VS2 amb una micropipeta.
6. Col·locar l'òocit / embrió prop de la part negra de la làmina del Cryotop.
7. Fer una gota plana.
8. Comprovar amb el microscopi que l'òocit / embrió presenta al Cryotop un volum mínim de VS2 (menys de 0,1 µl).
9. Submergir el Cryotop immediatament en nitrogen líquid.
10. Col·locar el Cryotop dins d'una palleta externa i guardar-lo al depòsit d'emmagatzematge.

Descongelació

La descongelació també requereix una preparació prèvia la qual es basa en:

- Encalentir el vial TS (solució de descongelació) en una placa de Petri a una incubadora a 37°C (>1.5h).
- Dur a temperatura ambient la DS (solució de dilució) i WS (solució de rentat).
- Recuperar el depòsit que conté el Cryotop i ràpidament submergir-lo al *Cooling Rack* reomplint novament amb nitrogen líquid i posteriorment recuperar de nou el Cryotop.
- Escriure DS, WS1 i WS2 a la tapa del Repro Plate. Deixar caure 300 µl de DS, WS1 i WS2 al ReproPlate amb una micropipeta. Posar-ho sota el microscopi i tapar-ho

- Retirar el vial de TS i la placa de Petri de la incubadora i posar-ho també sota el microscopi. Un cop aquí abocar el contingut del TS a la placa de petri.

El procés de descongelació en sí (per a un sistema obert) consta de les següents passes:

1. Girar i treure curosament el tap de la palleta del Cryotop del nitrogen líquid i acantonar-ho al *Cooling Rack*.
2. Preparar una pipeta de Pauster mantenint el Cryotop en nitrogen líquid. Preparar el cronòmetre per les següents passes.
3. Submergir ràpidament la làmina del Cryotop en TS sota el microscopi. S'ha de fer en 1 segon. Trobar l'òcit / embrió ajustant el focus del microscopi a la marca negra de la làmina del Cryotop, 1 minut després d'haver-ho submergit en TS, aspirar l'òcit o embrió amb la pipeta de Pasteur i també aspirar TS fins que l'òcit / embrió arribi a 2mm de la punta de la pipeta.

Posteriorment segueixen els processos de dilució i rentat de l'òcit / embrió fins que finalment es transfereix l'embrió o òcit a una placa amb el medi de cultiu apropiat i s'incuba durant 2 hores per a una recuperació completa.

A continuació s'exposen les figures explicatives del procés vitrificació/descongelació per a una millor comprensió:

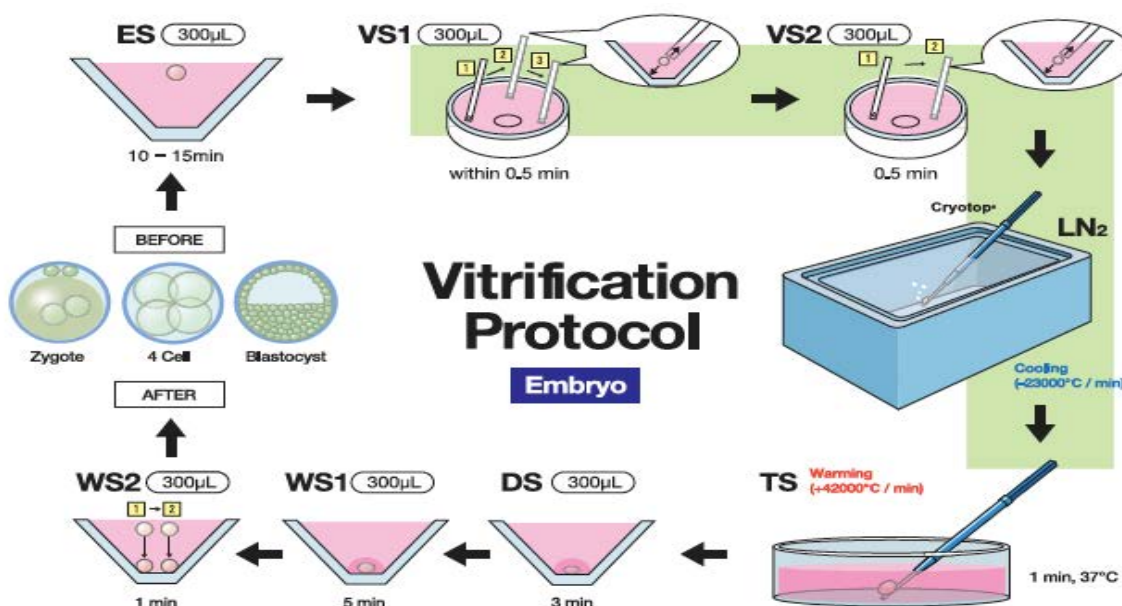


Figura 8. Protocol de vitrificació/descongelació d'embrions amb mètode Cryotop ©

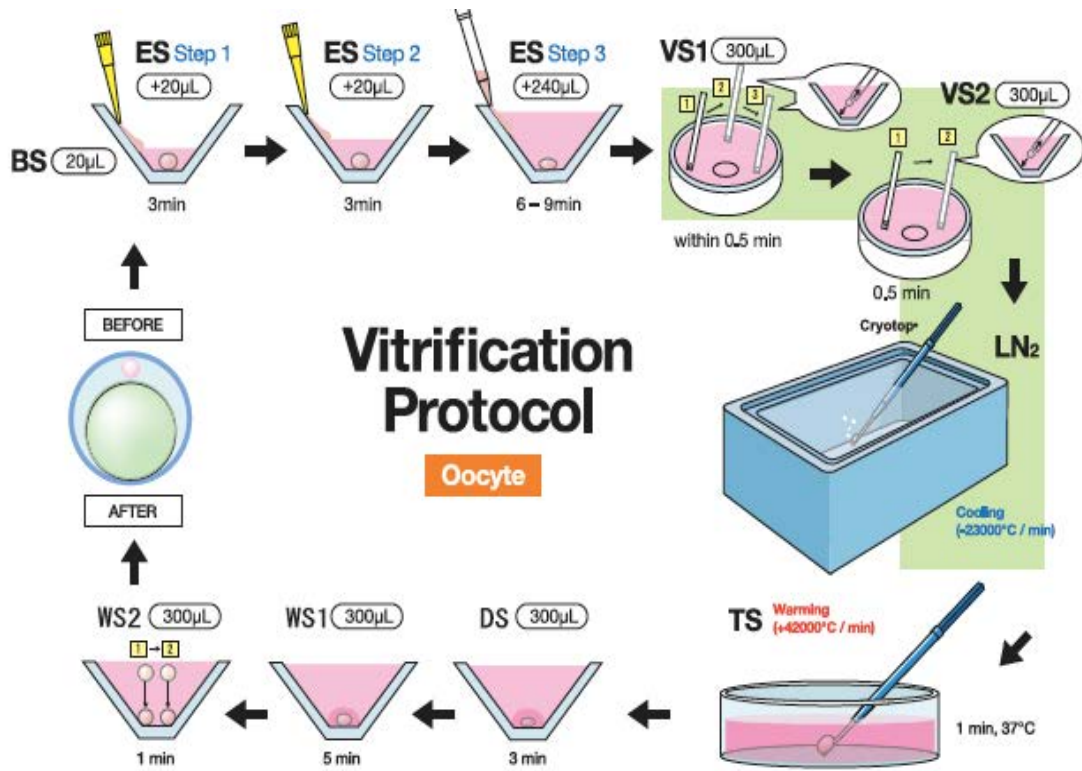


Figura 9. Protocol de vitrificació/desvitrificació d'òcits amb mètode Cryotop ©

1.3.3 PREPARACIÓ ENDOMETRIAL

Les indicacions dels protocols de preparació endometrial es corresponen amb les de transferència d'embrions congelats esmentades prèviament (criopreservació embrionària, estudis genètics dels embrions, endometris desfavorables per la implantació en fresc, cicles cancel·lats per risc de SHO, evitar l'ambient hiperestrogènic secundari a HOC i ovodonació) i la seva finalitat serà la d'aconseguir una correcta maduració endometrial, amb l'objectiu de permetre una adequada implantació embrionària. Per a tal efecte, es requereix una sincronització perfecta entre l'estadi de desenvolupament embrionari i el moment òptim de receptivitat endometrial, aquest període és el que es coneix com finestra d'implantació o WOI de les seves sigles en anglès (*window of implantation*). Per aconseguir aquest endometri receptiu es necessita una primera fase amb activitat estrogènica que comportarà la proliferació endometrial, seguida d'un període en presència i acció de la progesterona que permetrà assolir la transformació secretora de l'endometri.

L'estradiol, en la fase fol·licular d'un cicle natural, és el responsable de la proliferació de l'epiteli superficial, glàndules, estroma i vasos sanguinis de la capa funcional de l'endometri. També indueix a la síntesi de proteïnes específiques, incloent els receptors d'estrògens i progesterona. El paper dels estrògens en la fase lútia està menys clar. Sembla que podrien ser necessaris pel desenvolupament de l'endometri progestacional, tot i que hi ha estudis que també afirmen que la interrupció del tractament amb estrògens en fase lútia de pacients agonadals no provoca canvis morfològics en les biòpsies d'endometri. No obstant, també hi ha evidències que la depleció d'estrògens en fase lútia, encara que no afecti la capacitat de desenvolupament de l'endometri, sí que pot afectar negativament a la seva capacitat funcional. Sembla que la suspensió de l'estrogen en la fase lútia pot interferir

negativament en el procés d'invasió de la decidua pel trofoblast, i sobretot, en el manteniment dels estadis inicials de l'embaràs, conduint a avortaments de gestacions molt incipients (18).

1.3.3.1 PROTOCOLS DE PREPARACIÓ ENDOMETRIAL PER TEC

Els mètodes de preparació per TEC es poden dividir essencialment en artificials i naturals. En els cicles artificials, també anomenats teràpia hormonal substitutiva (THS), la proliferació endometrial i la supressió del creixement fol·licular s'assoleixen mitjançant la suplementació amb estrògens i posteriorment amb progesterona. En canvi, al cicle natural, tot i que precisa de dones amb funció ovulatòria normal, únicament es realitza una monitorització del cicle menstrual, habitualment sense cap intervenció farmacològica prèvia a l'ovulació ja que s'aprofita la producció pròpia d'estrògens i progesterona (19).

TERÀPIA HORMONAL SUBSTITUTIVA

Originalment aquest tractament va ser desenvolupat per a les receptores d'òocits però, actualment, ha demostrat ser igual d'efectiu en la resta de pacients que requereixen TEC, podent aquestes beneficiar-se també dels seus avantatges que són mínima monitorització del cicle i fàcil programació de la transferència. No obstant, l'aplicació universal de la THS implica un increment del cost dels tractaments i pot tenir potencials inconvenients i efectes secundaris associats essencialment al tractament amb estrògens (risc d'esdeveniments trombòtics).

- **Tractament amb estrògens:**

- a) **Durada:** Molts protocols, empíricament, opten per simular un cicle natural i donen tractament durant dues setmanes. Altres consideren que aquest període és excessiu, inclús perjudicial, i opten per períodes de

10-11 dies. No obstant, la duració també dependrà de la monitorització ecogràfica que es fa de les característiques endometrials, podent arribar a allargar el tractament fins a 45 dies si aquest no estigués preparat, tot i que això és infreqüent i arriscat ja que podria produir-se sagnat per disrupció endometrial.

b) Via d'administració: Els estrògens es poden administrar via oral, transdèrmica, subcutània o vaginal i tant els estrògens naturals com sintètics poden ser emprats. Una revisió sistemàtica publicada per la Cochrane al 2007, on es van incloure 22 estudis clínics aleatoritzats (20), va concloure que no hi havia diferències en quant a taxa d'èxit de la TEC, entre el tipus d'estrògen utilitzat ni en la via d'administració emprada.

c) Dosi: L'equivalència entre els diferents tipus d'estrògens utilitzats és la següent: 0,75 mg d'estradiol micronitzat (administració oral) = 1,25 g de gel d'estradiol (administració transdèrmica) = 1 mg de valerat d'estradiol (administració oral o vaginal). La dosi estàndard de valerat d'estradiol és de 6mg/dia. També poden utilitzar-se protocols en que la dosi s'incrementa de manera progressiva, intentant imitar el cicle natural.

En determinades circumstàncies, es pot dur a terme una estimulació ovàrica suau amb gonadotropines o fàrmacs inductors de l'ovulació (clomifè o letrozol) en comptes de suplementació directa amb estrògens. Això es fa amb la idea d'incrementar els nivells circulants d'estrògens i potenciar la receptivitat endometrial. Tot i així, són necessaris més estudis que valorin la utilització d'aquests fàrmacs per poder recomanar-ho de manera generalitzada.

d) Seguiment: Generalment es realitza una ecografia basal prèvia a iniciar el tractament de preparació endometrial i després, posteriorment a un

període determinat de preparació amb estrògens, una altra ecografia de seguiment. Aquesta última serveix per mesurar el gruix de l'endometri i excloure la presència de fol·licles dominants, cossos lútics o endometris luteïnitzats abans de començar la suplementació amb progesterona.

Alguns autors consideren que el gruix endometrial òptim als THS per TEC està entre 9-14mm (21). Altres, donat que una metanàlisi realitzada prèviament associava un gruix endometrial <7mm a cicles de TE en fresc amb menors taxes de gestació, extrapolaren aquest valor també pels cicles de TEC. No obstant, tot i que sí sembla que grossors de <7mm s'associen amb menors taxes de gestació evolutiva, aquest valor es va establir de manera arbitrària als cicles de TEC i, per tant, requereix més investigació (22).

Pel que fa al seguiment bioquímic per detectar una luteïnització precoç de l'endometri, sembla que fer-ho de forma sistemàtica no és cost-eficient, ja que són pocs els cicles en que no s'aconsegueix una supressió hipofisària que pogués ocasionar una ovulació espontània (1.9–7.4%). Per tant, les determinacions analítiques es reserven per casos seleccionats.

- **Tractament amb progesterona:** Una vegada que la proliferació de l'endometri amb l'administració d'estrògens es considera suficient, s'inicia la progesterona per promoure la fase final de preparació endometrial prèvia a la TE.
 - a) **Durada:** Generalment es considera que quan els nivells de progesterona arriben a un llindar crític, es posa en marxa una transformació secretora de l'endometri que condueix a l'estat de receptivitat endometrial (23). Tot i que s'han fet molts esforços encaminats a identificar biomarcadors de receptivitat endometrial, encara no hi ha cap prova validada clínicament que s'utilitzi de forma

sistemàtica en la pràctica diària. Per tant, tot i que tampoc hi ha un consens absolut, el que es sol fer és sincronitzar el dia de la transferència amb la fase de desenvolupament embrionari (blastòmer o blastocist), tant als cicles naturals (dies després de l'ovulació) com als cicles artificials (dies complets de tractament amb progesterona). Veure **Figura 10**.

Igualment, es poden determinar també els nivells de progesterona el dia previ a la TE. Alguns autors apunten a que nivells baixos d'aquesta s'associen a una reducció en la taxa de nascut viu (24).

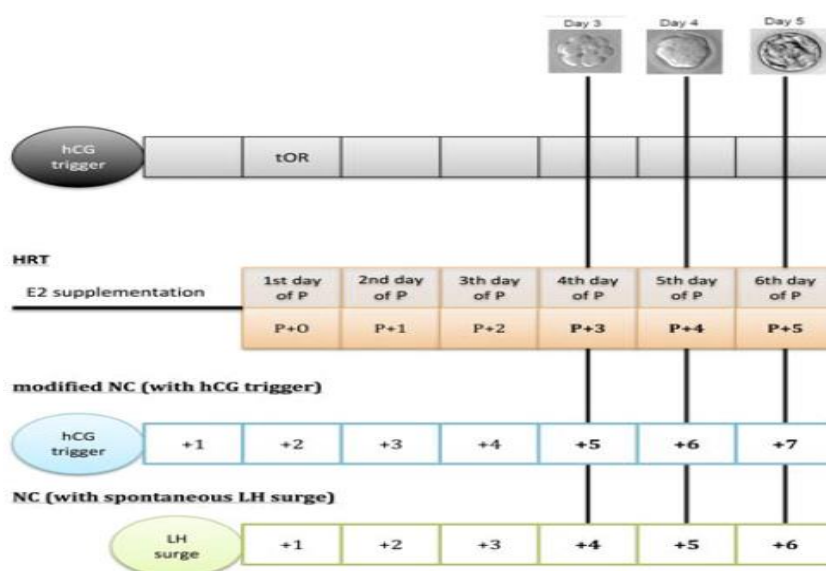


Figura 10. Proposta de pràctica clínica per programar els diferents protocols de preparació endometrial (19).

b) Via d'administració: Les dues vies més utilitzades són la vaginal i la subcutània. Sembla que la via vaginal (progesterona micronitzada) té major acceptació per les pacients (fàcil, indolora i econòmica). Pel que fa a l'eficàcia, tot i que la majoria d'estudis eren retrospectius, no s'havien reportat diferències significatives entre els resultats d'ambdues vies. No obstant, és destacable que recentment s'han publicat treballs prospectius que apunten a una possible superioritat de la via subcutània

en quant als resultats.

- c) **Dosi:** Habitualment la dosi varia entre 200-800mg/dia via vaginal o 25-50 mg diaris via subcutània.

CICLE NATURAL

En els cicles naturals habitualment no hi ha intervenció farmacològica, sinó que es realitza un seguiment ecogràfic i analític durant la fase proliferativa per programar la transferència embrionària quan l'endometri estigui receptiu i en sincronia amb l'estadi de desenvolupament embrionari. Tot i l'avantatge de l'absència de tractament amb estrògens, aquest protocol comporta visites més freqüents, menys control del cicle, menor flexibilitat i major risc de patir cancel·lacions de la TE (fins a un 6%).

- **Seguiment de la fase proliferativa:** El punt de partida per avaluar la sincronia embrió-endometri és l'ovulació del fol·licle dominant, que en un cicle natural pot ser desencadenada exògenament (cicle natural modificat, on l'ovulació es desencadena amb l'administració d'hCG tan bon punt s'observa un fol·licle dominant >16mm) o amb analítiques seriades fins que s'observa un pic d'LH. Comentar que, tot i que s'han realitzat estudis per determinar la superioritat del cicle natural modificat vs el no modificat, no s'ha arribat a una conclusió clara de si un és superior a l'altre.
- **Tractament addicional amb progesterona:** Alguns autors sí consideren necessària la suplementació de la fase lútia amb progesterona natural micronitzada, tant si el cicle és natural o natural modificat. D'altres proposen que no hi hauria diferències en quant a les taxes de gestació evolutiva ja que, la prevalença del dèficit de progesterona en la fase lútia de pacients normo-ovuladores és baixa (al voltant del 8%). De tota manera, sembla que fins que no hi hagi més dades, l'acord generalitzat en la pràctica clínica és utilitzar suplementes de progesterona en tots els casos, això sí, iniciats en el moment oportú. Veure **Figura 10**.

1.3.4 DONACIÓ D'OÒCITS. ASPECTES LEGALS.

El programa de donació d'oòcits comprèn el conjunt de TRA mitjançant les quals una dona cedeix voluntàriament, de forma anònima i altruista, els seus oòcits (amb un procés d'HOC i d'obtenció dels mateixos mitjançant punció fol·licular) amb la finalitat de que siguin fecundats al laboratori amb espermatozous de la parella de la dona receptora (o semen de donant) i, una vegada aconseguides la fecundació i el desenvolupament embrionaris, els embrions es transfereixen a l'úter de la receptora (prèviament preparat per a tal fi) amb l'objectiu de que tingui un nascut viu sa.

Globalment, de forma teòrica, aquesta tècnica estaria indicada en dos grups de dones:

- Dones amb funció ovàrica present: fracassos repetits en el procés de *FIV* o *ICSI*, alteracions genètiques, avortaments de repetició, dones majors de 40 anys o dones amb baixa resposta ovàrica.
- Dones sense funció ovàrica: Fallo ovàric primari o prematur (FOP) i menopausa.

Indicacions d'ovodonació per ordre de freqüència			
Indicacions segons Lindhein			
FO Prematur	32,6%	Fracassos FIV – baixa resposta	28,7%
Perimenopausa	10,4%	FO primari	8,8%
Menopausa fisiològica	7,7%	Castració quirúrgica	4,8%
Alteracions genètiques	2,7%	Quimioteràpia/Radioteràpia	1,2%
Sind. ovari resistent	1%	Ovari inaccessible	0,2%
Indicacions segons IVI (1991-2001)			
Edat > 40 anys	35%	Fracàs FIV	11%
Baixa resposta	21%	Endometriosis	6%
FOP	18%	Avortament habitual	3%
Genètica	3%	Mala qualitat ovocitària	3%
Indicacions segons Nadal			
Fracàs FIV	60,2%	Menopausa precoç	14%
• Edat > 40 anys		Perimenopausa	5,3%
• Baixa resposta		Altres	2,1%
Menopausa fisiològica	10,3%		
Cromosòmica	3,5%		
Fracàs IAD	2,8%		
Menopausa quirúrgica	1%		

Figura 11. Indicacions d'ovodonació per ordre de freqüència (Adaptació Taula 1 dels Protocols de pràctica clínica de la Societat Espanyola de Fertilitat) (18).

Actualment, quasi un terç de tots els cicles de reproducció assistida d'alta complexitat que es realitzen a Espanya corresponen al programa de donació d'òcits. Aquest percentatge va en augment si es compara amb dades publicades prèviament. A Catalunya, segons l'últim informe publicat del registre FIVCAT (2014), el percentatge d'ovodonació s'eleva al 53,02% de tots els cicles que es realitzaren al territori.

Com s'ha mencionat en apartats anteriors, al nostre entorn s'estan realitzant una gran quantitat dels cicles de donació que es realitzen a Europa per qüestions que, inicialment, tenien sobretot a veure amb la legislació existent als diferents països però que ara, cada vegada tenen més relació amb els excel·lents resultats obtinguts a les clíniques de reproducció, ja que els canvis en les normatives no han comportat cap minva important al percentatge de pacients que acudeixen als nostres centres.

El programa d'ovodonació és, a més a més, el que millors resultats presenta en termes d'embaràs i nونات a casa però, fonamentalment, és important perquè en molts casos és l'única solució per una dona que, per qüestions socials, ha hagut de retardar la seva maternitat i que en el moment en que se la planteja, la seva baixa reserva ovàrica no li permet completar el seu desig reproductiu amb òcits propis.

Per tant, en l'actualitat la donació és moltes vegades una solució a un problema social. S'espera que amb una informació adient i la introducció de tècniques de criopreservació de gàmetes pròpies a una edat adequada, torni a ser una tècnica utilitzada a nivell mèdic per resoldre patologies i no factors socials.

Finalment, i com s'ampliarà més endavant en aquest treball, el programa de donació representa un camp únic d'interès científic, doncs mitjançant l'ovodonació podem separar els efectes que es produeixen en els òcits dels que tenen lloc a l'endometri i d'aquesta manera entendre millor el complex procés que es produeix des de la HOC a la fecundació, implantació i posterior desenvolupament de la gestació.

La donació d'òcits, com succeeix també amb el transplantament d'òrgans, està subjecta a una legislació específica:

- *Real decreto 412/1996* on s'estableixen els protocols obligatoris d'estudi dels donants i es regula la creació i organització del *Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana*.

- *Ley 14/2006*, sobre tècniques de reproducció humana assistida.

- *Real Decreto-ley 9/2014*, pel qual s'estableixen les normes de qualitat i seguretat per la donació, obtenció, avaluació, processament, preservació, emmagatzematge i distribució de cèl·lules i teixits humans i s'acorden les normes de coordinació i funcionament pel seu ús en humans.

1.3.4.1 PROCÉS DE SELECCIÓ PER LA DONACIÓ D'OÒCITS

- Les donants han de ser majors de 18 anys i amb un màxim de 35 anys.
- Han de tenir plena capacitat d'obrar i un bon estat de salut psicofísica.
- S'exclouen les que tinguin antecedents familiars o personals de malalties genètiques hereditàries (obligatori realitzar tècniques de cribratge de portadors de malalties d'origen genètic).
- S'exclouen les que tinguin antecedents personals de malalties infeccioses transmissibles (virus d'hepatitis B i C, Virus Immunodeficiència Humana, fases infeccioses de toxoplasmosis, rubèola, herpes virus, CMV, *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*) i també les que tinguin antecedents personals de malalties cardiovasculars, ceguera, artritis severa, diabetis juvenil, alcoholisme, esquizofrènia, depressió, epilèpsia, malaltia d'Alzheimer, etc.
- El nombre màxim autoritzat de nens nascuts a Espanya que foren generats amb gàmetes d'una mateixa donant, per reproducció assistida o no, no podrà ser superior a 6.

- S'ha de garantir que la donant tingui la màxima similitud fenotípica i immunològica amb la dona receptora i el seu entorn familiar (es comprovarà grup sanguini i Rh).

1.4. RESULTATS PERINATALS I TÈCNiques DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

Tot i que la majoria d'embarassos aconseguits amb TRA acaben amb el naixement de fills sans, existeix des dels inicis de la seva aplicació preocupació pel possible augment de complicacions obstètriques i perinatals associades a aquests tractaments. L'estudi dels nounats concebuts mitjançant TRA ha plantejat inquietuds en quant a que aquests nins puguin tenir major risc de: defectes congènits, mortalitat perinatal, prematuritat, baix pes al néixer, alteracions en el desenvolupament, anomalies genètiques, anomalies epigenètiques o càncer.

No hi ha dubte de que les gestacions múltiples, molt més freqüents al utilitzar TRA que de forma espontània, tenen molt a veure amb algunes d'aquestes complicacions però, en general, també hi ha un increment d'aquestes als embarassos únics aconseguits mitjançant TRA quan es compararen amb gestacions espontànies.

El que encara no està clar és si l'origen d'aquestes complicacions és degut a la patologia subjacent dels propis progenitors infèrtils, a l'edat materna avançada, a la manipulació en sí de les gàmetes mitjançant les diferents tècniques o a una combinació de totes aquestes variables.

Aquesta incertesa es deu essencialment a l'enorme dificultat en la interpretació dels resultats, ja que, els grups controls que es fan servir per a la comparació no són sempre els adequats. És possible que els embarassos després de TRA en una població amb una infertilitat de base, no siguin estrictament comparables amb els embarassos aconseguits de forma espontània en una població "sana", sinó amb els aconseguits espontàniament per parelles després d'un temps d'esterilitat (25–27).

De les possibles complicacions destaquen:

- **Anomalies congènites:** Tot i que nombrosos estudis no han observat augments en la incidència d'anomalies congènites, altres han suggerit un major risc d'anomalies específiques, entre elles: genitourinàries, defectes del tub neural, llavi leporí, fissura palatina, malformacions gastrointestinals i defectes múscul-esquelètics (28). No obstant, aquest increment no seria significatiu i s'ha de tenir present que el risc absolut és mínim perquè aquestes anomalies en sí serien poc freqüents. Tanmateix, fer èmfasi de nou en que és dubtós si aquest aparent excés de risc es relacionaria amb el tractament, amb l'esterilitat prèvia o amb altres factors.
- **Mortalitat perinatal:** En els embarassos únics derivats de *FIV* sembla haver-hi un increment de la mortalitat perinatal comparat amb l'embaràs espontani, encara que novament hi ha discrepàncies en el fet que ho causa.
- **Anomalies genètiques i epigenètiques:** Alguns registres apunten que la prevalença d'anomalies cromosòmiques en nens concebuts amb TRA no és diferent de la d'aquells concebuts espontàniament. No obstant, persisteix la preocupació de que l'ús d'espermatozous d'homes estèrils i l'ICSI en sí, poguessin augmentar el risc de concebre un nen amb un defecte cromosòmic o genètic, perquè teòricament els homes i dones estèrils tindrien més probabilitats de tenir una anomalia cromosòmica que pogués contribuir a la seva esterilitat i, per tant, que els seus fills poguessin heretar.

La impronta genòmica descriu el procés que permet que només s'expressi un al·lel progenitor (patern o matern). En un important nombre de gens que intervenen en el creixement embrionari inicial i en el desenvolupament

placentari i neurològic, la transcripció sol limitar-se a un al·lel. Generalment, l'al·lel matern és actiu en els gens que intervenen en el desenvolupament fetal, i l'al·lel patern és actiu en gens que intervenen en el creixement placentari. Els trastorns per impronta genòmica poden sorgir per diversos mecanismes, entre ells mutacions en un gen improntat, disomia monoparental (ambdues còpies d'un gen que procedeixen del mateix progenitor) i canvis en la metilació del DNA. Per aquesta raó, preocupa que les TRA puguin predisposar a aquest tipus de trastorns, perquè les improntes s'estableixen durant la meiosis i, les dues divisions meiòtiques de l'oòcit (primera en l'ovulació i segona en la fecundació) estan exposades al tractament i manipulacions durant les TRA. Qualsevol excés de risc de trastorns i d'impronta que poguessin relacionar-se amb TRA és difícil de detectar perquè els trastorns són bastant inusuals (1 de cada 12000 naixements). No obstant, s'han vinculat a TRA 3 de 9 trastorns d'impronta coneguts: la síndrome de Beckwith-Wiedemann, la síndrome d'Angelman i la síndrome d'hipometilació materna. A cadascun d'ells, el defecte epigenètic consisteix en la hipometilació de l'al·lel matern.

- **Alteracions en el desenvolupament:** No s'ha observat cap increment d'alteracions en el desenvolupament als nens concebuts per TRA en comparació a aquells concebuts espontàniament. Les alteracions a llarg termini que sí s'han observat són probablement secundàries a la prematuritat i baix pes que, en efecte, sí són més freqüent en alguns programes de reproducció assistida.
- **Prematuritat:** Comparats amb els nounats concebuts espontàniament, els nounats derivats de cicles de *FIV*, únics o bessonades, tenen un risc major de prematuritat a totes les categories d'aquesta: prematuritat extrema (<28

setmanes), nounat prematur precoç (≥ 28 a 32 setmanes) o prematur moderat (≥ 32 a 37 setmanes) (29,30). A l'igual que als problemes previs, no es coneix si la causa d'aquest mal resultat és intrínseca a la pròpia subfertilitat o als tractaments que es duen a terme.

Les complicacions derivades de la prematuritat les podem sintetitzar de la següent manera:

- *Complicacions a curt termini secundàries a la prematuritat.* Els nounats preterme, proporcionalment al grau de prematuritat, presenten major risc de (31,32):
 - Mortalitat neonatal.
 - Hipòxia, hipotèrmia i hipoglucèmia.
 - Problemes respiratoris: distrés respiratori i displàsia broncopulmonar.
 - Enterocolitis necrotitzant.
 - Hemorràgia intraventricular.
 - Retinopatia del prematur.
 - Altres: Anèmia, icterícia, infeccions.
- *Complicacions a llarg termini que es poden associar a la prematuritat:*
 - Alteracions metabòliques: HTA, intolerància als hidrats de carboni.
 - Alteracions de la funció renal i microalbuminúria.
 - Disminució de la capacitat pulmonar.
 - Disminució de la densitat òssia.
 - Alteracions de la conducta i personalitat.
 - Trastorns de l'espectre autista.
 - Problemes reproductius.
- **Baix pes al néixer:** Comparats amb els nounats concebuts espontàniament, els nounats derivats de cicles de *FIV*, únics o bessonades,

tenen un risc major de baix a cada una de les categories d'aquest: baix (≥ 1500 g a < 2500 g) i molt baix pes (< 1500 g) (29,30).

Tot i que la prematuritat influeix en el baix pes dels nounats únics, pareix no ser l'únic factor responsable, ja que el risc relatiu de petit per edat gestacional està incrementat també de forma significativa. De nou, no es coneix si la causa d'aquest mal resultat és intrínseca a la pròpia subfertilitat o als tractaments que es duen a terme.

Les complicacions derivades del baix pes al néixer les podem sintetitzar de la següent manera (31,32):

- *Complicacions a curt termini secundàries al baix pes:*
 - Increment del risc relatiu (x 2-4) de mortalitat neonatal.
 - Hipòxia, hipotèrmia, hipoglucèmia.
 - Problemes respiratoris: displàsia broncopulmonar, hipertensió pulmonar.
 - Enterocolitis necrotitzant.
 - Increment del risc relatiu d'hemorràgia intraventricular i retinopatia.
- *Complicacions a llarg termini secundàries al baix pes:*
 - Defectes cognitius lleus.
 - Dificultats en l'aprenentatge: trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat.
 - Alt risc de síndrome metabòlica en l'edat adulta.

1.4.1 RESULTATS PERINATALS EN TRANSFERÈNCIA D'EMBRIONS EN FRESC vs CONGELATS

Com s'ha explicat prèviament, la gran majoria de nounats procedents de TRA són sans, però existeixen nombrosos estudis epidemiològics que objectiven un risc incrementat de pitjors resultats perinatals en aquests nadons, especialment en termes de major risc de baix pes, prematuritat, restricció de creixement i preeclàmpsia.

Malgrat això, és important diferenciar, al parlar de resultats perinatals, si la transferència embrionària s'ha realitzat en fresc o a partir d'embrions congelats.

Actualment, existeixen molts estudis realitzats a partir de grans cohorts retrospectives que comparen resultats perinatals després de TE en fresc o TEC i la gran majoria coincideixen en afirmar que, al realitzar tècniques de criopreservació, les taxes de gestació s'incrementen (33) i els resultats perinatals són millors: menys risc de prematuritat, menys risc de baix pes i menor probabilitat de petit per edat gestacional (34–38). Per contra, altres autors han revelat que podria haver-hi una major taxa de post-terme, macrosomia, grans per edat gestacional i increment del risc de mortalitat perinatal al grup de nounats que procedeixen de TEC.

Per tant, no hi ha una evidència ferma en quant a la seguretat i els efectes de les tècniques de criopreservació (parlant essencialment de vitrificació d'embrions) en els resultats de la descendència.

Per tal d'explicar aquestes diferències entre un grup i altre, frescos vs congelats, s'han plantejat diverses hipòtesis i les que sembla que tenen un major suport són: l'efecte negatiu de l'hiperestrogenisme i l'efecte "filtre" que podria tenir la vitrificació amb els embrions de pitjor qualitat.

1.4.2 TEORIA DEL “WEAK EMBRYO”

Com s’ha avançat en l’apartat previ, un dels supòsits que es planteja per tractar d’explicar les diferències observades en els resultats de TE en fresc vs TEC, és l’efecte físic que podrien tenir els processos de congelació i descongelació sobre l’embrió, actuant com a filtre d’aquells embrions més “dèbils” o de pitjor qualitat i permetent que només aquells superiors sobrevisquin, resultant en infants amb millors resultats en quant a setmanes de gestació i pes al néixer (39).

A més a més, cal remarcar que és possible que ja només arribin a la vitrificació aquells embrions del cicle d’HOC que són de millor qualitat que la resta, i potser aquest fet s’accentua encara més avui dia, que la tendència evoluciona cap a la transferència embrionària en estat de blastocist.

Alternativament, també s’ha postulat un possible efecte negatiu dels CPA utilitzats durant la congelació, afectant aquests a la metilació del ADN i intervenint en els processos d’*imprinting*.

1.4.3 TEORIA DE L’HIPERESTROGENISME

Recordem que la HOC amb gonadotropines és part essencial dels cicles de *FIV* perquè permet en un mateix cicle obtenir múltiples oòcits que es fecundaran i donaran lloc idealment a diversos embrions. No obstant, malgrat aquest efecte beneficiós de la “multiovulació”, com a contrapartida es produeix un entorn amb nivells suprafisiològics de múltiples hormones, especialment estrògens però també progesterona i altres factors com el VEGF, presents durant les transferències embrionàries que es realitzen en fresc.

Aquest ambient hormonal anòmal té nombrosos efectes en les diferents parts del procés: canvis a l’oòcit, endometri, genètics, immunològics i a l’embrió que s’ha d’implantar. El que encara no és ben conegut és la potencial contribució de cada un

d'aquests sobre el fet de tenir resultats desfavorables, tant pel que fa a menors taxes d'implantació com a pitjors resultats perinatals.

Cada vegada són més nombrosos els estudis, quasi tots retrospectius, que relacionen l'ambient hormonal anòmal posterior a l'estimulació amb pitjors resultats perinatals.

Tot i que no es coneixen els mecanismes exactes pels quals això succeeix, sí és conegut que la hiperestimulació amb gonadotropines compromet la implantació embrionària precoç i placentació. Aquesta teoria també es recolza en que s'ha observat que els resultats són encara pitjors a aquelles pacients en que l'estimulació ha estat major (per exemple si s'ha produït SHO).

Estradiol

Els nivells normals d'estradiol en un cicle natural són al voltant de 200-300 pg/ml, però en HOC poden arribar a ser tan alts com de 1500 a 5000 pg/ml.

In vitro s'ha vist que l'estradiol té impacte en la proliferació de les *stem cells* embrionàries: nivells fisiològics afavoreixen la proliferació i suprafisiològics l'alteren.

Igualment també pot tenir efectes en la diferenciació i invasió del trofoblast, que són passos clau en l'establiment d'una correcta funció placentària. Alguns autors també han afirmat que una excessiva elevació dels estrògens a la gestació precoç redueix la remodelació de les artèries uterines i espirals que es dona inicialment i, per tant, comporta alteracions en la dinàmica dels fluxos sanguinis, que afavoriria una possible insuficiència placentària.

Progesterona

La progesterona resulta essencial per la receptivitat endometrial. Indueix canvis a la histologia de l'endometri i al patró d'expressió gènica d'aquest que són crucials per la implantació embrionària. Per tant, elevacions subtils d'aquesta durant la HOC poden afectar la implantació degut a canvis en la histologia de l'endometri i expressió gènica

així com, al igual que l'estradiol, també afecta a la proliferació vascular per ella mateixa i també regulant el factor de creixement endotelial vascular (VEGF).

VEGF

El VEGF sembla que és fonamental en un procés normal d'implantació embrionària. Es sap que és segregat pel cos luti, l'embrió pre-implantat i l'endometri i que estimula l'angiogènesi, punt clau per la invasió del trofoblast i la remodelació de les artèries espirals. Alteracions als nivells de VEGF s'associen a síndromes d'insuficiència placentària.

Durant la HOC s'eleva els nivells de VEGF i això s'ha vist relacionat amb defectes de placentació i restricció de creixement fetal intrauterí i encara més en els casos en que s'ha produït una SHO.

2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

L'estudi està dissenyat amb l'objectiu d'avaluar la seguretat, pel que fa a resultats perinatals, de dos procediments d'ús àmpliament estès a la medicina reproductiva: la hiperestimulació ovàrica controlada i la vitrificació.

Molts estudis elaborats a partir de grans cohorts retrospectives analitzades al llarg dels anys, coincideixen en afirmar que els resultats perinatals en quant a pes (34,40), setmanes de gestació (13,34,35) i petit per edat gestacional (34,40) són pitjors als cicles en que es fa la transferència embrionària en fresc. Com s'ha descrit anteriorment de forma detallada, hi ha dues teories que tracten d'explicar aquesta observació: teoria del "*weak embryo*" i teoria de l'hiperestrogenisme.

Alguns autors consideren que els millors resultats observats als embrions congelats són conseqüència de que la vitrificació actua com a filtre.

Alternativament, i sembla que amb major evidència a favor, s'ha assenyalat l'ambient hiperestrogènic present durant la HOC com a responsable d'alteracions bioquímiques i en l'expressió gènica sobretot a nivell endometrial, que poden alterar els processos d'implantació, placentació i conseqüentment el creixement fetal.

Sabent que l'ambient hiperestrogènic present en el moment de la implantació embrionària afectaria directament de forma negativa als resultats perinatals i que la vitrificació teòricament hauria d'actuar només com a filtre per aquells embrions de pitjor qualitat, seria lògic pensar que tots els professionals, independentment del cost econòmic, s'haurien de decantar per fer cicles de *freeze-all*. Malauradament, altres treballs recents també mostren alteracions en els resultats perinatals d'embrions procedents de transferències posteriors a vitrificació: increment en el risc de macrosomia o grans per l'edat gestacional (13,40,41), majors taxes de post-terme així com petits increments (no significatius) en la taxa de mortalitat perinatal i neonatal per aquests nens. Igualment també s'ha de tenir en compte que hi ha molts cicles en que

la transferència es fa en fresc i s'aconsegueix gestació sense que després hi hagi complicacions obstètriques ni perinatales.

Per tractar de resoldre els dubtes exposats, aquest estudi planteja analitzar els factors vitrificació i hiperestrogenisme de forma independent i conèixer així com afecta cadascun d'ells. Per a tal efecte, s'ha pensat en un model en que només una d'aquestes dues variables, la que afecta només al component embrionari (que seria la vitrificació) està present: les receptores d'òvuls.

Per les receptores d'òocits, l'ovodonació omet els efectes negatius que la HOC té sobre l'endometri. Independentment de que la preparació endometrial sigui fruit d'un cicle natural o de preparació amb estrògens i progestàgens, mai s'arriben a assolir els nivells suprafisiològics d'hormones i d'altres factors com el VEGF presents en la HOC.

L'estudi consta de dues poblacions:

- Dones que utilitzen òvuls autòlegs i que en algun moment s'han sotmès a HOC.
- Dones receptores d'ovodonació que no han rebut en cap moment HOC.

Per aquestes dues poblacions, s'han comparat els resultats perinatales en funció de si la TE s'ha fet en fresc o congelat.

3. HIPÒTESI DE TREBALL

En funció de la justificació anterior es planteja com hipòtesi que els resultats perinatals es veuen afectats negativament per la HOC i que, per contra, no s'alteren amb els processos de vitrificació.

4. OBJECTIU PRINCIPAL

- Avaluar si en alguna de les dues cohorts analitzades (dones que utilitzen òvuls propis i dones que són receptores d'ovodonació), existeixen diferències significatives a la variable principal **pes al néixer** entre els dos grups que es comparen: TE en fresc vs TEC.

4.1. OBJECTIUS SECUNDARIS

- 1) Avaluar si en alguna de les dues cohorts analitzades (dones que utilitzen òvuls propis i dones que són receptores d'ovodonació), existeixen diferències significatives a la variable secundària **setmanes de gestació** al naixement entre els dos grups que es comparen: TE en fresc vs TEC.
- 2) Avaluar si en alguna de les dues cohorts analitzades (dones que utilitzen òvuls propis i dones que són receptores d'ovodonació), existeixen diferències significatives a la variable secundària **petit per l'edat gestacional** entre els dos grups que es comparen: TE en fresc vs TEC.
- 3) Avaluar si en alguna de les dues cohorts analitzades (dones que utilitzen òvuls propis i dones que són receptores d'ovodonació), existeixen diferències significatives a la variable secundària **via del part** entre els dos grups que es comparen: TE en fresc vs TEC.
- 4) Avaluar si en alguna de les dues cohorts analitzades (dones que utilitzen òvuls propis i dones que són receptores d'ovodonació), existeixen diferències

significatives a la variable secundària **mortalitat perinatal** entre els dos grups que es comparen: TE en fresc vs TEC.

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1 DISENY I CONFIGURACIÓ DE L'ESTUDI

Es tracta d'un estudi de cohorts retrospectives, a partir de dades recollides de manera prospectiva pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya entre els anys 2008-2012. Tot i que existeix informació i dades prèvies a l'any 2008, només es van seleccionar casos a partir d'aquest any donat que la tècnica de vitrificació es va implementar a Catalunya a partir del 2007.

Aquest registre de dades, conegut com FIVCAT (registre de *FIV* de Catalunya), està en vigor des del 1993 i des del 2001 està informatitzat i s'hi accedeix via telemàtica. S'actualitza de forma anual (amb un lapse habitualment de dos anys) i és oficial i d'obligatori emplenament per a tots aquells centres de Catalunya, tant públics com privats, autoritzats a realitzar TRA.

Durant el període de l'estudi, el nombre de centres destinats a tal fi es va incrementar de 29 centres al 2008 fins a 36 al 2012. Així també ho va fer el nombre de cicles de TE que es varen realitzar: de 14.452 a 20.342.

	2008	2009	2010	2011	2012
Centres TRA	29	29	31	36	36
Cicles TE	14.452	16.067	17.699	19.883	20.342

Figura 12. Evolució dels cicles de TE i nombre de centres autoritzats per la pràctica de TRA.

Dades FIVCAT.

El registre funciona de manera que són els propis centres de reproducció assistida els encarregats de recollir i enviar dades individuals (per cicle) al FIVCAT. Aleshores, la informació que correspon a característiques basals de les pacients i múltiples

característiques del protocol de tractament aplicat s'obtenen a partir de diferents fonts: històries clíniques, qüestionaris omplerts pels pacients, registres que elaboren les pròpies clíniques o resultats de proves complementàries.

Mensualment, el personal a càrrec del registre sotmet les dades enviades des de les clíniques a una validació externa, la qual es realitza mitjançant llistes de verificació elaborades a partir de programes d'estadística (SPSS®), tot això, amb la finalitat de detectar errors o dades perdudes.

L'elaboració d'aquest estudi va obtenir l'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Institut Municipal d'Assistència Sanitària de Barcelona (CEIC-IMAS) al Novembre de 2015 i es va dur a terme d'acord amb les normes establertes al *World Medical Association Declaration of Helsinki for Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* (Última actualització al 64th WMA General Assembly, Fortaleza Brazil, 2013) i segons les guies per estudis de cohorts STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

5.2 DEFINICIÓ DE LA COHORT I CRITERIS D'INCLUSIÓ

Dues poblacions clarament diferenciades es van considerar adequades per formar part de l'estudi: dones sotmeses a *FIV* utilitzant òvuls autòlegs i dones sotmeses a *FIV* que utilitzaren òvuls de donant. Malgrat les diferències que puguin existir entre aquestes dues cohorts, en quant a les seves característiques basals, dos aspectes essencials hi romanen constants: el mateix període d'estudi i els mateixos laboratoris de *FIV*.

Ambdues poblacions es van classificar segons el tipus de transferència embrionària que es va dur a terme, TE en fresc *versus* TEC.

Només aquelles pacients que finalment aconseguiren una gestació única que finalitzés més enllà de les 24 setmanes foren incloses a l'estudi.

Es fixà les 24 setmanes com a punt de tall perquè, actualment al nostre medi, és el més acceptat per considerar una gestació com viable (42). Existeix una anomenada “zona gris de viabilitat” que es situaria entre la setmana 23 i la 24 amb 6 dies, on l’actuació a la sala de parts dependrà de la valoració curosa de diversos factors, com serien les dades prenatales, l’estat del pacient en el moment del naixement i la resposta a la reanimació. El pronòstic d’aquests nounats és incert, per la qual cosa és molt important la informació i la participació dels pares en la decisió mèdica (43).

5.3 CRITERIS D’EXCLUSIÓ

- **Dones menors de 18 anys.**
- **Gestacions en les que el part es va produir més enllà de la setmana 45.** Es considerarà com a probable error en la introducció de les dades.
- **Gestacions múltiples.** Considerem que aquest tipus de gestacions actuarien com a factor de confusió donat que en aquests casos augmenten complicacions com la prematuritat i baix pes al néixer, fets que al mateix temps poden implicar increments en la morbi-mortalitat perinatal (el part preterme es produeix en més del 50% dels parts de bessons, en el 90% dels trigèmins, i en tots els embarassos quàdruples. La mortalitat neonatal en comparació a les gestacions úniques es multiplica per 7 en els bessons i per 20 en els trigèmins).
- **Gestacions úniques provinents de múltiples amb reducció embrionària.** S’exclouen pels possibles biaixos inherents a aquest tipus de gestació, com per exemple les possibles reaccions pro-inflamatòries que es donarien posteriorment a la reducció embrionària.
- **Pacients amb valor *missing* en la variable pes o edat gestacional al néixer.** Degut a una legislació menys restrictiva en comparació a altres zones europees, a Catalunya esdevé freqüent la pràctica de tècniques de reproducció

assistida a dones procedents d'altres àrees geogràfiques. Aquest fet resulta un factor limitant a l'hora d'obtenir dades relacionades amb el seguiment obstètric i del nounat. Per tant, per moderar el nombre de dades perdudes, s'han exclòs aquells casos en que la variable pes o edat gestacional al naixement no es van reportar.

5.4 VARIABLES

5.4.1 VARIABLE PRINCIPAL

La variable considerada com principal fou *pes al naixement (PN)*, mesurada en grams (g). Aquesta variable es va categoritzar de la següent manera:

- Normopes: ≥ 2500 g - ≤ 4500 g.
- Molt baix pes al naixement (MBPN): < 1500 g.
- Baix pes al naixement (BPN): ≥ 1500 g - < 2500 g.
- Macrosomia: > 4500 g.

5.4.2 VARIABLES SECUNDÀRIES

Les variables secundàries incloses a l'estudi foren:

- Edat gestacional al moment del part (EG), mesurada en setmanes. Aquesta variable es va categoritzar de la següent manera:
 - A terme: ≥ 37 setmanes - ≤ 42 setmanes.
 - Pre-terme precoç: < 32 setmanes.
 - Pre-terme moderat: ≥ 32 setmanes - < 37 setmanes.
 - Post-terme: > 42 setmanes.
- Petit per edat gestacional (PEG). Habitualment es defineix PEG com els nounats amb PN menor o igual al percentil 10 i així es va realitzar en aquest treball.

- Mortalitat perinatal.
 - Òbits fetals: Mort fetal intraúter més enllà de la setmana 24 de gestació.
 - Mortalitat neonatal precoç: Mort neonatal entre els dies 0 - 7 posteriors al naixement.

- Via del part:
 - Eutòcia.
 - Part instrumentat.
 - Cesària.

5.4.3 CARACTERÍSTIQUES BASALS

S'analitzaren les següents característiques basals de la població:

- Edat materna. Classificada en els següents grups:
 - Edat menor 30 anys.
 - Edat entre 30 - 34 anys.
 - Edat entre 35 - 39 anys.
 - Edat major o igual a 40 anys.

- Durada de l'esterilitat, mesurada en anys.

- Origen de l'esperma.
 - Esperma procedent de la parella.
 - Esperma procedent de donant.

- Nombre d'embrions transferits: sent possible 1, 2 ó 3.

5.5 CÀLCUL DE LA MIDA MOSTRAL

Tot i que es tracta d'un estudi de cohorts retrospectives i que, per tant, per la seva naturalesa retrospectiva no seria necessari, es va calcular la mida mostral necessària per detectar diferències significatives, com a part dels requeriments del CEIC-IMAS.

Acceptant un risc alfa de 0,05 i un risc beta de 0,2 en un contrast bilateral es necessitaven 4.054 individus pel grup de TE en fresc i 405 pel de TEC per detectar una diferència igual o superior a 100 grams en el pes al néixer. S'assumí que la desviació estàndard comú era de 650 g.

5.6 CÀLCUL DEL NOMBRE NECESSARI A TRACTAR (NNT)

Tot i que aquesta mesura d'impacte es fa servir generalment en assajos clínics, per tractar de valorar l'eficàcia d'un tractament respecte l'altre (TE en fresc vs TEC) es va calcular el nombre de persones que haurien de rebre el tractament experimental (considerant aquest la TEC) per a evitar un cas advers respecte del grup control o de comparació (considerant aquest la TE en fresc). Els efectes adversos que es van valorar foren: baix pes (<2500 g) i prematuritat (<37 setmanes).

El càlcul s'ha realitzat exclusivament per la cohort d'òvuls autòlegs, ja que a les receptores d'ovodonació no hi ha HOC i, així doncs, no té sentit aquesta comparació.

5.7 BIAIX

Degut al seu caràcter no experimental, aquest estudi es veu limitat per la presència de possibles factors de confusió que afecten a les variables principals i secundàries.

Per exemple, la variable PN es veuria afectada per factors com edat materna, edat al moment del naixement, procedència de l'esperma, IMC matern, hàbit tabàquic...

Durant l'anàlisi de les dades, es va realitzar un càlcul ajustat segons aquests factors de confusió si es disposaven de les dades suficients per fer-ho.

5.8 ANÀLISI ESTADÍSTICA DE LES DADES

Tota l'anàlisi estadística es va dur a terme mitjançant el programa *Stata versió 13.1*.

Les estadístiques descriptives, derivades de l'anàlisi de les cohorts incloses, es presenten en percentatges per les variables categòriques i en mitjana (\pm desviació estàndard) per les quantitatives.

Utilitzant el *Test exacte de Fisher* per les variables categòriques i el *Test de la t-Student* per a quantitatives, es va dur a terme una anàlisi univariant per comparar les característiques basals, resultats obstètrics i perinatals entre els grups de TE en fresc i TEC.

Diferències amb $P < 0.05$ es consideraren estadísticament significatives.

Igualment, es va realitzar una anàlisi multivariant dels resultats utilitzant regressió lineal múltiple per a variables contínues i regressió logística per a variables categòriques.

A l'anàlisi de regressió lineal múltiple, els resultats de fer TE en fresc *versus* TEC en la variable analitzada es van expressar com un coeficient de regressió, amb el seu interval de confiança al 95% (IC) i p-valor. L'ajustament del model es va valorar amb el coeficient de determinació corregit (R^2).

A l'anàlisi de regressió logística, els resultats es van informar com un quocient de risc relatiu, amb el seu IC 95% i p-valor.

També es va realitzar una anàlisi multivariant de les dades on es van ajustar pels possibles factors de confusió. En aquest estudi els factors de confusió que es consideraren van ser: l'edat materna i l'origen de l'esperma (parella *vs* esperma de donant). A més, a l'anàlisi multivariada del pes al naixement, els resultats es van ajustar addicionalment per edat gestacional. Finalment, també es va avaluar la col·linealitat entre predictors utilitzant variàncies dels factors d'inflació: valors > 10 requeririen més investigació.

Tal i com s'ha fet referència abans, tot i que les dues poblacions tenen punts essencials en comú (mateix període d'estudi i mateixos laboratoris de *FIV*), el diferent origen dels oòcits és la principal característica que les distingeix i que al mateix temps fa inviable l'anàlisi comparativa entre aquestes dues cohorts; les receptores d'oòcits, es suposa que reben embrions que són de major qualitat, ja que s'entén que les donants són dones més joves i sense història prèvia d'infertilitat. Per contra, les dones que utilitzaren òvuls propis tenen un problema d'esterilitat de base i majoritàriament els oòcits són de major edat que els donats.

No obstant, tot i existir aquesta diferència teòrica al comparar l'impacte de TE en fresc o TEC en els resultats perinatals entre les dues cohorts, es va voler testar estadísticament. Mitjançant un model de regressió logística, es va avaluar si el pes al naixement responia diferent entre les poblacions d'autòleg o ovodonació en funció de

si la transferència era en fresc o TEC. La diferència entre els coeficients de regressió es va mesurar mitjançant un model centrat en la interacció entre l'origen dels oòcits i el tipus d'embrió transferit, resultant estadísticament significativa ($p < 0,001$). Per tant, l'impacte de TE en fresc *versus* TEC a les dues poblacions (òvuls propis i receptores d'ovodonació) no era comparable i per això es van analitzar en paral·lel.

6. RESULTATS

6.1 POBLACIÓ INCLOSA A L'ESTUDI

Durant el període que engloba l'estudi (2008-2012) es van realitzar a Catalunya un total de 110.620 cicles de FIV, dels quals 57.815 procedien d'òvuls propis i 52.805 d'ovodonació.

6.1.1 COHORT ÒVULS PROPIS

Dels 57.815 cicles que procedien d'òvuls propis només varen ser elegibles per l'estudi 20.562, donat que, des d'un primer moment, no es tingueren en compte els registres que corresponien a cicles de FIV sense TE (n=5.676), cicles amb TE però sense aconseguir gestació (n = 31.337) i errors en el registre (alguns corresponien a òvuls de donant, n=240).

D'aquest 20.562 cicles amb òvuls propis en els que s'aconseguí gestació, s'aplicaren els criteris d'exclusió corresponents a l'estudi i finalment s'inclogueren per l'anàlisi estadística 6.718 cicles: 5.560 cicles de TE en fresc i 1.158 TEC.

Les gestacions que es van excloure fou pels següents motius:

- Gestació múltiple
 - Nombre de sacs gestacionals superior a un: n= 7.223.
 - Reduccions embrionàries terapèutiques: n= 156.
- Valors perduts a les variables PN o EG al naixement: n = 6.257.
- Setmanes de gestació:
 - Pèrdua gestacional per sota de la setmana 24+0: n= 236.
 - > 45+0 setmanes al moment del naixement: n=1.

El diagrama de flux de pacients està descrit a la **Figura 13**.

6.1.2 COHORT RECEPTORES D'OVODONACIÓ

Pel que fa a la cohort d'ovodonació, dels 52.805 cicles que procedien d'oòcits donats, només foren elegibles per l'estudi 22.694, ja que, des d'un primer moment, no es tingueren en compte els registres que corresponien a cicles de *FIV* sense TE (n=2.399) ni cicles amb TE sense aconseguir gestació (n = 27.712).

D'aquests 22.694 cicles de receptores d'ovodonació en els que s'aconseguí gestació, s'aplicaren els criteris d'exclusió corresponents a l'estudi i finalment s'incloueren per l'anàlisi estadística 7.544 cicles: 6.225 cicles de TE en fresc i 1.319 TEC.

Les gestacions que es van excloure fou pels següents motius:

- Gestació múltiple
 - Nombre de sacs gestacionals superior a un: n= 9.428.
 - Reduccions embrionàries terapèutiques: n= 64.
- Valors perduts a les variables principals PN o EG al naixement: n = 2.933.
- Setmanes de gestació:
 - Pèrdua gestacional per sota de la setmana 24+0: n= 2.627.
 - > 45+0 setmanes al moment del naixement: n=38.

Els diagrama de flux de pacients està descrit a la **Figura 14**.

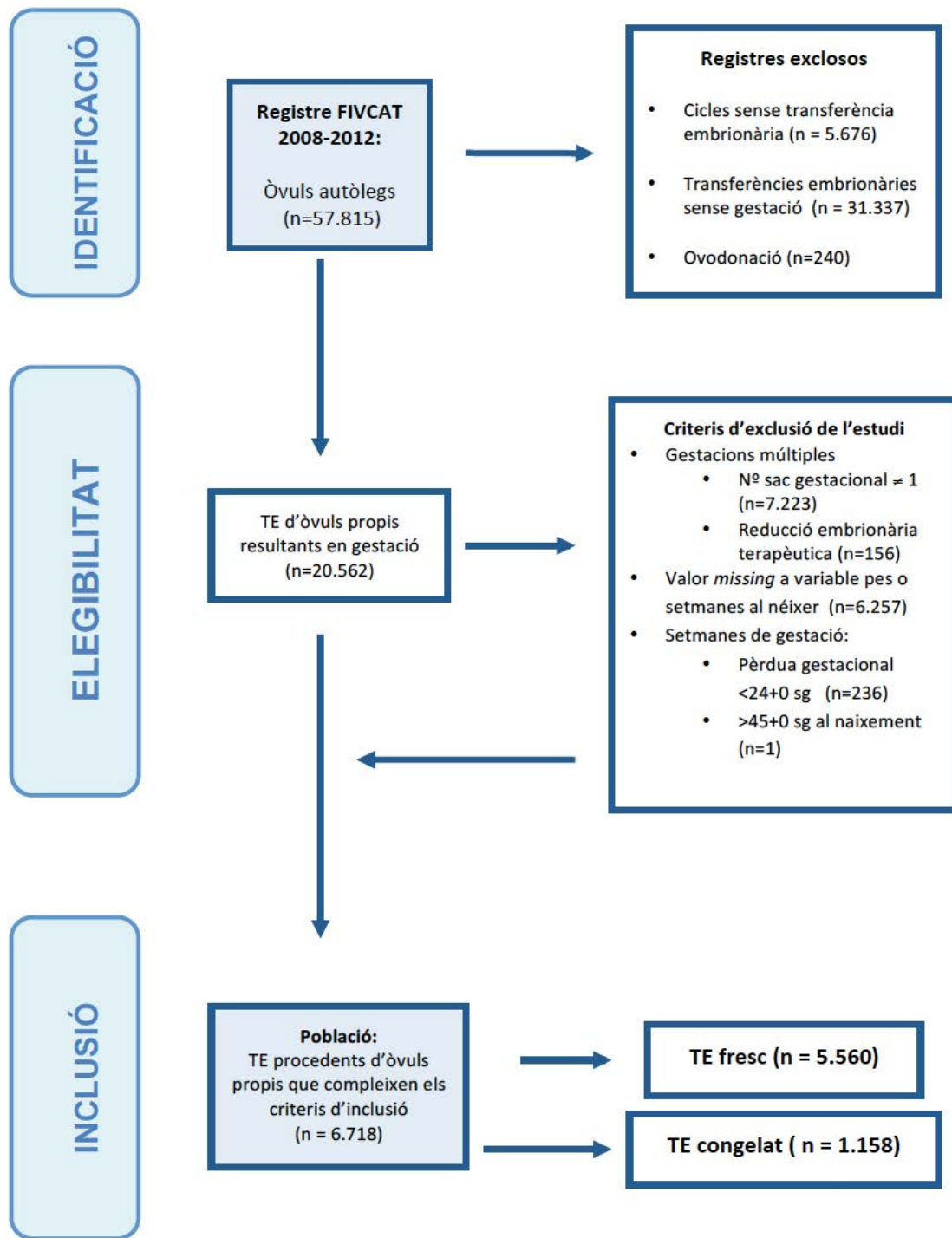


Figura 13. Procés de selecció i distribució de pacients: població d'òvuls propis.

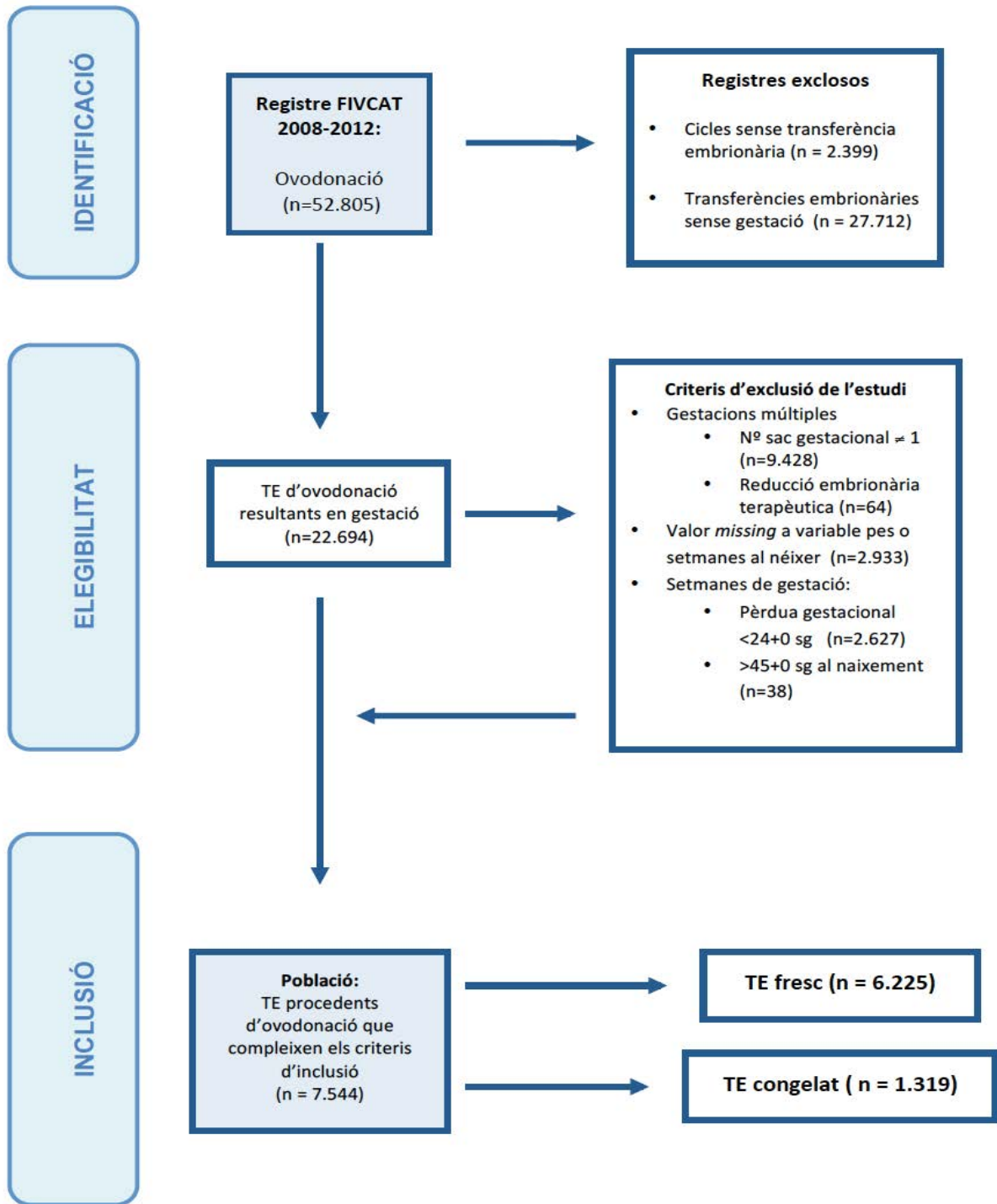


Figura 14. Procés de selecció i distribució de pacients: població de receptors d'òcits.

6.2 DESCRIPCIÓ DE LES CARACTERÍSTIQUES BASALS DE LA POBLACIÓ INCLOSA A L'ESTUDI

Les característiques basals de la població analitzades a aquest estudi van ser: edat materna (en anys), duració de l'esterilitat (en anys), procedència de l'esperma (parella o donació) i nombre d'embrions transferits.

6.2.1 EDAT MATERNA

A la cohort d'òvuls autòlegs, l'edat mitjana (\pm desviació estàndard) de les mares fou 35,9 ($\pm 3,8$) i 35,6 ($\pm 3,7$) anys als subgrups de TE en fresc i TEC, respectivament; sent aquestes diferències estadísticament significatives ($P < 0.007$). A la cohort de receptores d'òocits, l'edat mitjana (\pm desviació estàndard) de les mares fou 41,94 ($\pm 4,64$) i 42,41 ($\pm 4,51$) anys als subgrups de TE en fresc i TEC, respectivament. Les diferències també foren estadísticament significatives ($P < 0.001$).

Clínicament, aquestes diferències existents no tenien gaire rellevància, això va conduir a realitzar també una anàlisi per subgrups d'edat, estratificant l'edat materna en categories:

- Menors de 30 anys.
- De 30 a 34 anys.
- De 35 a 40 anys.
- Majors de 40 anys.

Al fer aquesta anàlisi estratificada, les diferències prèviament existents van perdre la significació estadística al grup d'autòlegs ($P = 0.085$) però no així al grup de receptores ($P = 0.009$).

Aquestes dades es veuen reflectides en la **Taula 1**.

Taula 1. Edat materna a les cohorts i subgrups.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5.560)	TE de congelat (n=1.158)		TE en fresc (n=6.225)	TE de congelat (n= 1.319)	
Edat materna mitjana (anys)	35.9 ± 3.8	35.6 ± 3.7	<0.007 ^c	41.94 ± 4.64	42.41 ± 4.51	<0.001 ^c
Categories						
<30	353 (6.4)	89 (7.7)	0.085 ^d	91 (1.46)	7 (0.53)	0.009 ^d
30-34	1831 (32.9)	395 (34.1)		420 (6.75)	85 (6.44)	
35-39	2566 (46.2)	532 (45.9)		1337 (21.48)	259 (19.64)	
>40	810 (14.6)	142 (12.3)		4377 (70.31)	968 (73.39)	

Nota: Valors presentats com mitjana ± desviació estàndard o com total de nombre de casos (percentatge que representen a cada categoria). TE= Transferència embrionària.

^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.

^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació

^c P valor per la mitjana de dades paramètriques utilitzant la t-Student.

^d P valor per l'anàlisi de variables estratificades en categories utilitzant el test exacte de Fisher.

6.2.2 DURADA DE L'ESTERILITAT

S'entén com durada de l'esterilitat el temps, en anys, que passa des de l'inici de relacions desprotegides fins aconseguir gestació. Aquest temps al grup d'òvuls propis va ser de 1,4 (\pm 2,3) al TE en fresc i 1,5 (\pm 1,8) al TEC (P=.77). A la cohort de receptores, la durada de l'esterilitat va ser de 2,92 anys (\pm 3,63) als TE fresc i 3,26 anys (\pm 4,52) als TEC (P=.003). De nou, tot i que existeixi una diferència estadísticament significativa al comparar aquest últim grup, no sembla que tingui cap justificació ni rellevància clínica. Aquestes dades es veuen reflectides a la **Taula 2**.

Taula 2. Durada de l'esterilitat a les cohorts.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5.560)	TE de congelat (n=1.158)		TE en fresc (n=6.225)	TE de congelat (n= 1.319)	
Durada esterilitat (anys)	1.4 \pm 2.3	1.5 \pm 1.8	0.77 ^c	2.92 \pm 3.63	3.26 \pm 4.52	0.003 ^c

Nota: Valors presentats com mitjana \pm desviació estàndard. TE= Transferència embrionària.

^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.

^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació

^c P valor per la mitjana de dades paramètriques utilitzant la t-Student.

6.2.3 PROCEDÈNCIA DE L'ESPERMA

A la **Taula 3** es mostren el total de casos i el percentatge que representen dins del grup segons la procedència de l'esperma: parella o donant. Les diferències observades no són estadísticament significatives.

Taula 3. Procedència de l'esperma a les cohorts.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5.560)	TE de congelat (n=1.158)		TE en fresc (n=6.225)	TE de congelat (n= 1.319)	
Parella	4599 (82.72)	970 (83.77)	0.02 ^d	5239 (84.16)	1074 (81.43)	0.16 ^d
Donant	961 (17.28)	188 (16.23)		986 (15.84)	245 (18.57)	

Nota: Valors presentats com total de nombre de casos (percentatge que representen a cada categoria).
TE= Transferència embrionària.

^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.

^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació

^d P valor per l'anàlisi de variables estratificades en categories utilitzant el test exacte de Fisher.

6.2.4 NOMBRE D'EMBRIONS TRANSFERITS

A la **Taula 4** es mostren el total de casos i el percentatge que representen aquests dins del grup segons el nombre d'embrions transferits. Les diferències observades tenen significació estadística.

Taula 4. Nombre d'embrions transferits.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5.560)	TE de congelat (n=1.158)		TE en fresc (n=6.225)	TE de congelat (n= 1.319)	
1	176 (15.2)	833 (14.97)		585 (9.39)	203 (15.15)	
2	716 (61.83)	3870 (69,55)	<0.001 ^d	5447(87.43)	892 (66.57)	<0.001 ^d
3	266 (22.97)	861 (15,47)		198 (3.18)	245 (18.28)	

Nota: Valors presentats com total de nombre de casos (percentatge que representen a cada categoria).
TE= Transferència embrionària.

^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.

^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació

^d P valor per l'anàlisi de variables estratificades en categories utilitzant el test exacte de Fisher.

6.3 RESULTATS OBSTÈTRICS I PERINATALS

6.3.1 PES AL NAIXEMENT

Cohort d'òvuls autòlegs

Al grup d'òvuls autòlegs, es va objectivar una menor mitjana de PN (\pm DE) al grup de TE en fresc que al grup de TEC: 3.152,9 g (\pm 545,5) *versus* 3.343,2g (\pm 523,3), respectivament. $P < .001$. **Taula 5.**

Al estratificar el PN en categories (molt baix pes, baix pes, normopes i macrosomia) s'aprecia una major incidència de BPN i MBPN al grup de TE en fresc que al grup de TEC.

En canvi, existeix una incidència més alta de macrosomia al grup de TEC que al de TE en fresc. **Taula 6. Figura 15.**

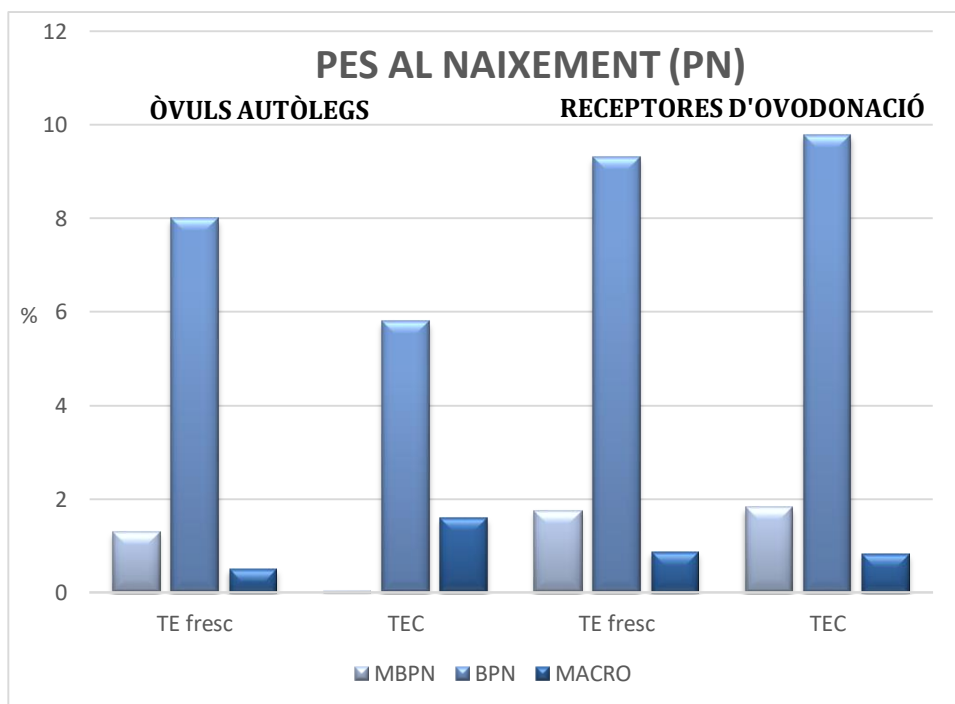


Figura 15. Distribució gràfica del Pes al Naixement de les categories anormals.

Taula 5. Característiques perinatals dels nens nascuts després de transferència embrionària en fresc i congelat.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5,560)	TE de congelat (n=1,158)		TE en fresc (n=6,225)	TE de congelat (n= 1,319)	
Mitjana pes al naixement (grams)	3152.9 ± 545.5	3343.2 ± 532.3	<0.001 ^c	3165.69 ± 604.15	3143.60 ± 604.21	0.23 ^c
Mitjana edat gestacional (setmanes)	38.99 ± 0.06	38.71 ± 0.03	0.01 ^c	38.06 ± 0.07	37.91 ± 0.03	0.08 ^c
PEG	470 (8.5)	56 (4.8)	0.000 ^d	392 (6.3)	93 (7.04)	0.13 ^d

Nota: Valors presentats com mitjana ± desviació estàndard o com total de nombre de casos (percentatge que representen a cada categoria). TE= Transferència embrionària. PEG = Petit per edat gestacional (pes al naixement < percentil 10).

^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.

^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació.

^c P valor per la mitjana de dades paramètriques utilitzant la t-Student.

^d P valor per l'anàlisi de variables estratificades en categories utilitzant el test exacte de Fisher.

Taula 6. Distribució del pes al naixement en categories.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5,560)	TE de congelat (n=1,158)		TE en fresc (n=6,225)	TE de congelat (n= 1,319)	
Molt baix pes	71 (1.3)	5 (0.4)	<0.001 ^d	109 (1.75)	24 (1.81)	0.94 ^d
Baix pes	446 (8.0)	67 (5.8)		579 (9.30)	129 (9.78)	
Normopes	5016 (90.2)	1068 (92.2)		5483 (88.08)	1155 (87.57)	
Macrosomia	27 (0.5)	18 (1.6)		54 (0.86)	11 (0.83)	

Nota: Valors presentats com total de nombre de casos (percentatge que representen a cada categoria). TE= Transferència embrionària.

^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.

^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació.

^d P valor per l'anàlisi de variables estratificades en categories utilitzant el test exacte de Fisher.

Al utilitzar la regressió lineal per ajustar els resultats de PN pels possibles factors de confusió edat materna, procedència de l'esperma i edat gestacional, es va comprovar que persistia l'associació estadísticament significativa del grup de TE en fresc amb el baix pes al néixer, en comparació amb el grup de TEC.

En canvi, el grup de TEC estava associat amb un increment del PN de 150,96 g (IC 95%, 123,18 – 178,74; $P < .001$). Aquest model explicava el 36,17% (R^2 ajustat) de la variabilitat del PN.

Cohort de receptores d'ovodonació

Al grup de receptores d'ovodonació, la mitjana de PN fou de 3.165,69 g ($\pm 604,15$) al grup de TE en fresc i 3.143,60 g ($\pm 604,21$) al grup de TEC, sense que aquestes diferències resultessin estadísticament significatives; $P = .23$. **Taula 5.**

Tampoc es van observar diferències significatives al PN entre els grups de TE en fresc i TEC després d'estratificar el PN en categories (MBPN, BPN, normal i MACRO; $P = .94$) **Taula 6. Figura 15.**

L'anàlisi de regressió lineal a la cohort de receptores va mostrar un PN major al TE en fresc que al TEC. El grup de TEC estava associat amb una disminució de 41,05 g al PN (IC 95%, 11,87 – 70,24; $P = .006$). Aquest model explicava el 33,16% (R^2 ajustat) de la variabilitat del PN.

Evolució del pes al naixement al llarg del període d'estudi

A causa del gran període inclòs en l'estudi, cal tenir en compte els possibles efectes del pas dels anys sobre els resultats perinatals, probablement a causa de millores en les tècniques de diagnòstic obstètric, del seguiment o als tractaments en sí. Per tal de valorar-ho, es va estratificar el PN per anys (2008 – 2012), i no es van observar canvis durant el període d'estudi en cap de les cohorts ni subgrups d'aquestes.

Per dur a terme aquesta avaluació es va calcular la mitjana (\pm DE) de PN en ambdues cohorts d'acord amb l'any en que s'havia realitzat la TE, i la proporció de MBPN, BPN, normopes i macrosomia es mantenien inalterables al llarg dels anys (grup d'òvuls autòlegs, P=0.14; grup de receptores d'ovodonació, P=0.4).

6.3.2 EDAT GESTACIONAL AL NAIXEMENT

Cohort d'òvuls autòlegs

Al grup d'òvuls autòlegs la mitjana (\pm DE) de l'edat gestacional al moment del part (EG) va ser de 38,7 (\pm 2,2) setmanes i 39,0 (\pm 2,1) setmanes al grup de TE en fresc i TEC, respectivament (P=0.01). **Taula 5.**

Al estratificar per edat gestacional, es va observar una major incidència de pre-terme precoç i pre-terme moderat al grup de TE en fresc que al grup de TEC (P=0.01).

Taula 7. Figura 16.

Taula 7. Distribució de l'edat gestacional en categories.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5,560)	TE de congelat (n=1,158)		TE en fresc (n=6,225)	TE de congelat (n= 1,319)	
Pre-T precoç	66 (1.2)	10 (0.9)	0.01 ^d	141 (2.27)	27 (2.05)	0.05 ^d
Pre-T moderat	570 (10.3)	85 (7.3)		1,319 (21.19)	236 (17.89)	
A terme	4899 (88.1)	1060 (91.5)		4743 (76.19)	1052 (79.75)	
Post-T	25 (0.5)	3 (0.3)		22 (0.35)	4 (0.30)	

Nota: Valors presentats com total de nombre de casos (percentatge que representen a cada categoria).

TE= Transferència embrionària.

^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.

^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació.

^d P valor per l'anàlisi de variables estratificades en categories utilitzant el test exacte de Fisher.

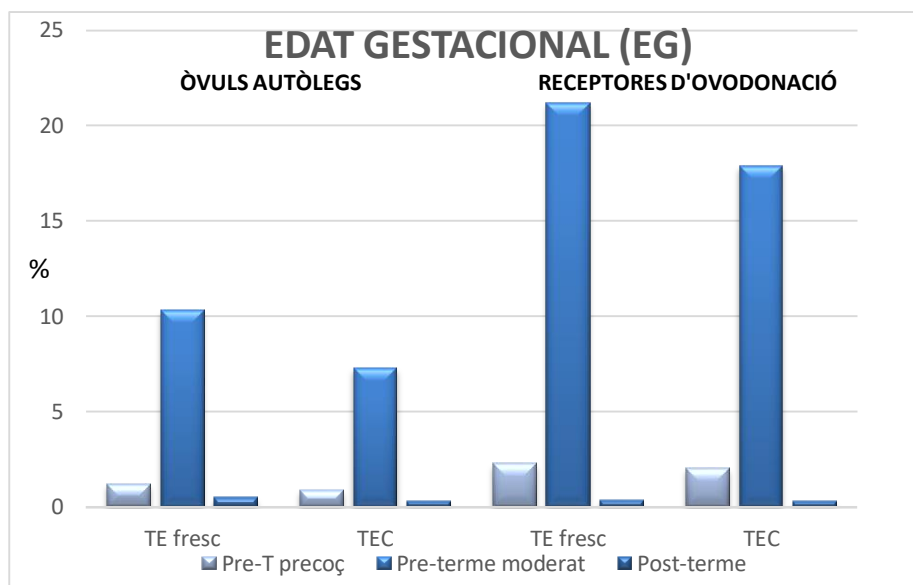


Figura 16. Distribució gràfica de l'edat gestacional de les categories anormals

Utilitzant un model de regressió lineal per ajustar les dades d'EG per edat materna i procedència de la mostra d'esperma, es va observar que el grup de TE en fresc estava associat amb una major EG que el subgrup de TEC i que aquesta diferència era estadísticament significativa (0,26 setmanes; IC 95%, 0,13 – 0,40; $P < .001$). No obstant, aquest model tenia una fiabilitat molt baixa per explicar la variabilitat en l'edat gestacional (R^2 ajustada = 0,52%).

Cohort de receptores d'ovodonació

Al grup de receptores d'ovodonació, la mitjana (\pm DE) de l'edat gestacional al moment del part fou de 37,91 (\pm 2,50) setmanes i 38,04 (\pm 2,44) setmanes al grup de TE en fresc i TEC, respectivament ($P = .08$). **Taula 5.**

Al estratificar l'EG en pre-terme precoç, pre-terme moderat, a terme i post-terme els resultats van continuar sent comparables entre els dos grups ($P = 0.05$). Veure **Taula 7** i **Figura 16.**

L'anàlisi de regressió lineal pel grup de receptores d'ovodonació va mostrar que el subgrup de TE en fresc estava associat amb un increment de 0,15 setmanes en l'EG

comparat amb els de TEC (IC 95%, 0,01 – 0,30; P = 0.043). La fiabilitat per aquest model també era molt baixa (R^2 ajustada = 0.42%).

6.3.3 PETIT PER EDAT GESTACIONAL

Cohort d'òvuls autòlegs

Al grup d'òvuls autòlegs, la proporció de nounats que eren PEG va ser major al grup de TE en fresc que al grup de TEC (8,5% i 4.8%, respectivament; P < 0.001). Veure

Taula 5. Figura 17.

Al ajustar per edat materna i procedència de l'esperma utilitzant un model de regressió logística, els resultats van mostrar que el grup de TE en fresc estava associat a un major risc de PEG (Quocient de Risc Relatiu 1,84; IC 95%, 1,38 – 2,45; P < 0.001) comparat amb els TEC, prenent el grup de normopes per edat gestacional com grup control per la comparació.

Cohort de receptores d'ovodonació

Al grup de receptores d'ovodonació, la proporció de nounats que eren PEG fou similar tant al grup de TE en fresc com al de TEC (6,3% i 7,04%, respectivament; P= 0.13).

Veure **Taula 5. Figura 17.**

Al contrari que al grup d'òvuls propis, al ajustar per edat materna i procedència de l'esperma utilitzant un model de regressió logística, els resultats van mostrar que no hi havia diferències estadísticament significatives en el risc de PEG entre els grups de TE en fresc i TEC (Quocient de Risc Relatiu 1,19; IC 95%, 0,95 – 1,49; P= 0.133).

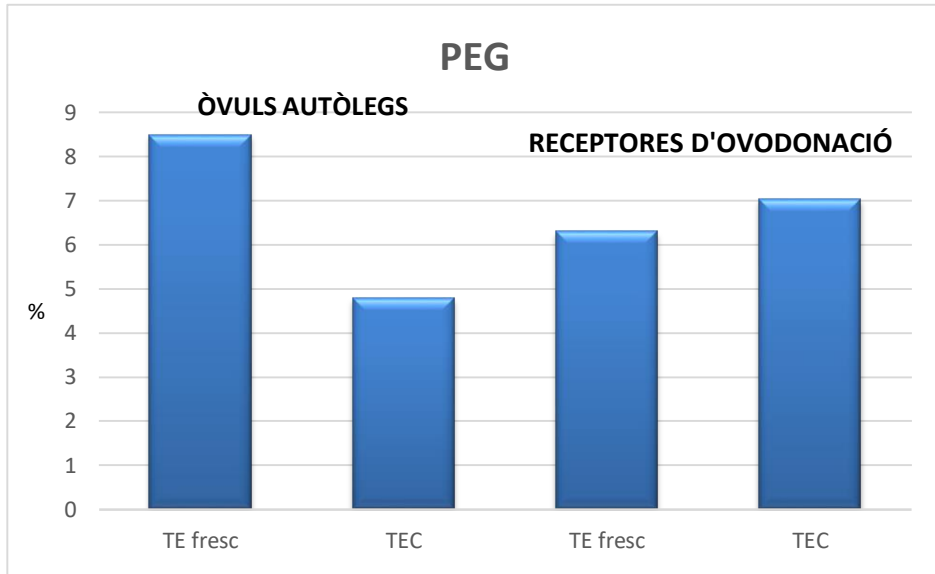


Figura 17. Distribució gràfica dels petit per edat gestacional.

6.3.4 VIA DEL PART

Cohort d'òvuls autòlegs

Al grup d'òvuls propis, al analitzar les dades es va detectar un major percentatge de parts instrumentats i cesàries al grup de TEC (15,1% i 44,8%, respectivament) en comparació amb el grup de TE en fresc (11,5% i 36,9%, respectivament; $P < 0.001$).

Taula 8 i Figura 18.

Cohort de receptores d'ovodonació

Al grup de receptores d'ovodonació, no es van observar diferències en la via de finalització de la gestació entre els grups de TE en fresc i TEC ($P = 0.73$). Veure **Taula**

8 i Figura 18.

Taula 8. Distribució dels casos en funció de la via del part.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5,560)	TE de congelat (n=1,158)		TE en fresc (n=6,225)	TE de congelat (n= 1,319)	
Eutòcia	2661 (47.9)	445 (38.4)	<0.001 ^d	1760 (28.27)	379 (28.73)	0.05 ^d
Instrumentat	640 (11.5)	175 (15.1)		454 (7.29)	105 (7.96)	
Cesària	2053 (36.9)	519 (44.8)		3697 (59.39)	765 (58.00)	
No registrat	206 (3.7)	19 (1.6)		314 (5.04)	70 (5.31)	

Nota: Valors presentats com total de nombre de casos (percentatge que representen a cada categoria).

TE= Transferència embrionària.

^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.

^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació.

^d P valor per l'anàlisi de variables estratificades en categories utilitzant el test exacte de Fisher.

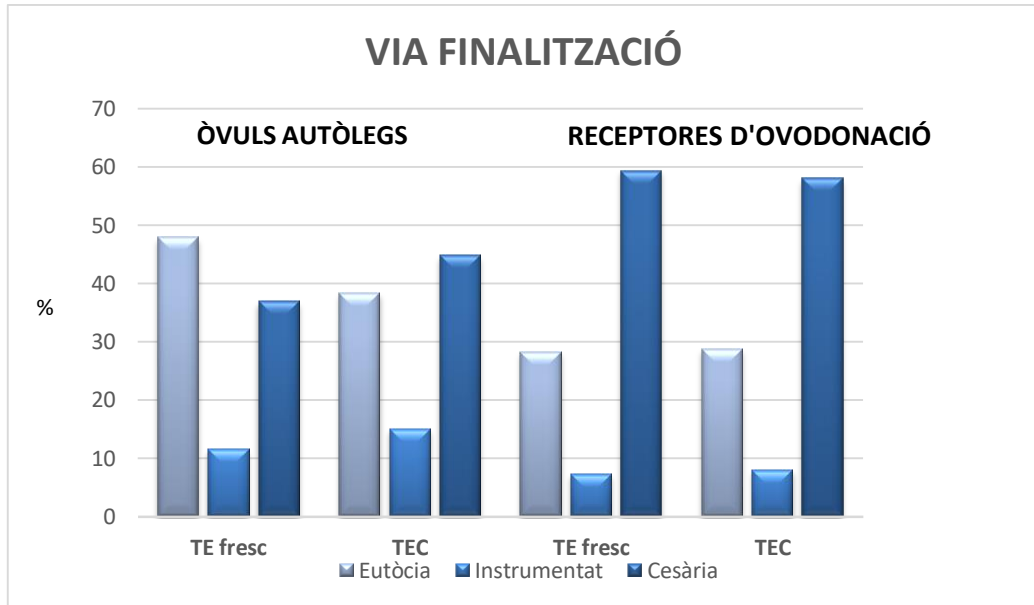


Figura 18. Distribució gràfica dels casos en funció de la via del part

6.3.5 MORTALITAT PERINATAL

Cohort d'òvuls autòlegs

Al grup d'òvuls autòlegs, el total d'òbits (mort fetal intraúter més enllà de la setmana 24 de gestació) fou de 16 al grup de TE en fresc i 5 al grup de TEC (0,3% i 0,1%, respectivament) i el nombre de morts perinatals (mort neonatal entre els dies 0 - 7 posteriors al naixement) van ser 2 al grup de TE en fresc i 1 al grup de TEC (0,2% i 0,1%, respectivament). No es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups (P= 0.9). **Taula 9. Figura 19.**

Cohort de receptores d'ovodonació

Al grup de receptores d'ovodonació, el total d'òbits fou de 9 al grup de TE en fresc i 4 al grup de TEC (0,14% i 0,06%, respectivament) i el nombre de morts perinatals foren 2 al grup de TE en fresc i cap al grup de TEC (0,15% i 0%, respectivament). Tampoc van identificar-se diferències estadísticament significatives entre els grups (P= 0.65). Veure **Taula 9 i Figura 19.**

Taula 9. Distribució dels casos de mortalitat perinatal.

	Òvuls autòlegs		p-valor ^a	Receptores d'ovodonació		p-valor ^b
	TE en fresc (n=5,560)	TE de congelat (n=1,158)		TE en fresc (n=6,225)	TE de congelat (n= 1,319)	
Òbits	16 (0.3)	2 (0.2)		9 (0.14)	2 (0.15)	
Morts neonatals	5 (0.1)	1 (0.1)	0.9 ^d	4 (0.06)	0	0.65 ^d

Nota: Valors presentats com total de nombre de casos (percentatge que representen a cada categoria).
 TE= Transferència embrionària.
^a Comparació entre TE en fresc i TEC al grup d'autòlegs.
^b Comparació entre TE en fresc i TEC entre receptores d'ovodonació.
^d P valor per l'anàlisi de variables estratificades en categories utilitzant el test exacte de Fisher.

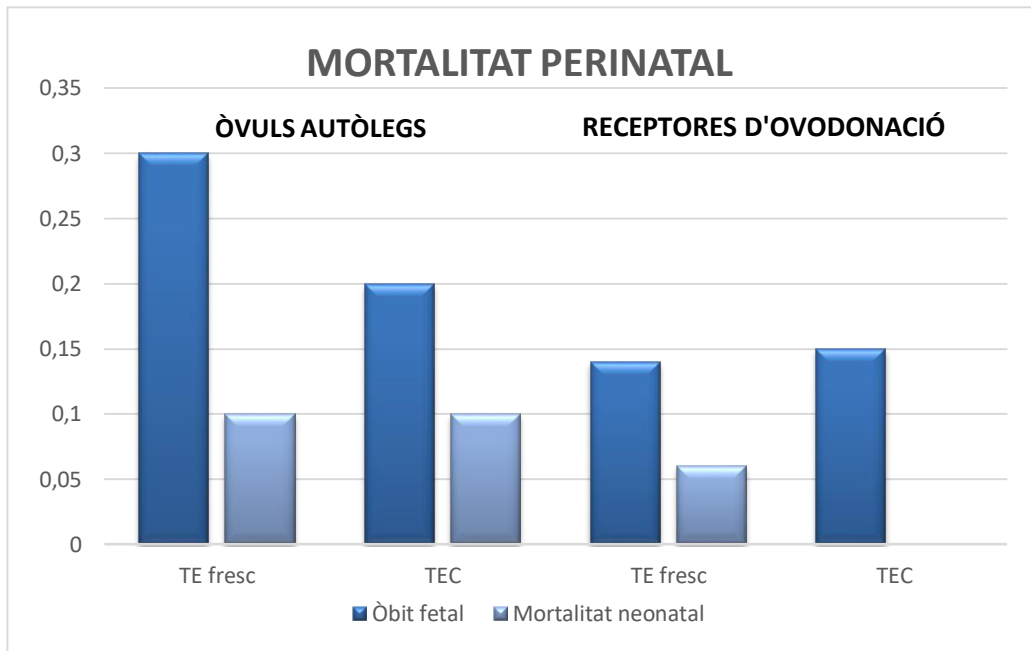


Figura 19. Distribució gràfica dels casos de mortalitat perinatal.

6.4 NOMBRE NECESSARI A TRACTAR (NNT)

6.4.1 NNT BAIX PES

A la cohort d'òvuls autòlegs el total de cicles de TEC que s'haurien de realitzar per evitar un cas de BPN (BPN + MBPN) és de 33 cicles (IC 95% 22 – 67).

Segons aquestes dades la reducció absoluta del risc (RAR) de BPN s'estima en un 3,08% (IC 95% 1,49 – 4,67).

6.4.2 NNT PREMATURITAT

A la cohort d'òvuls autòlegs el total de cicles de TEC que s'haurien de realitzar per evitar un cas de prematuritat (pre-terme precoç i pre-terme moderat)) és de 31 cicles (IC95% 20 – 70).

Segons aquestes dades la reducció absoluta del risc (RAR) de prematuritat s'estima en un 3,24% (IC 95% 1,45 – 5,02).

7.DISCUSSIÓ

L'objectiu principal del nostre estudi era demostrar que els resultats perinatals es veuen afectats negativament per la HOC i que, en canvi, no es veuen alterats pel procés de vitrificació.

Per a tal propòsit, es van comparar els resultats perinatals de nens nascuts després de TE en fresc o TEC en dues poblacions diferents: dones a qui es realitza transferència d'embrions generats amb òvuls propis i dones receptores d'embrions procedents d'ovodonació. El que es va observar foren pitjors resultats perinatals, en termes de pes al naixement, edat gestacional i petit per edat gestacional al comparar pacients a qui es realitzava HOC i TE en el mateix cicle (TE en fresc) amb les que rebien TEC procedent d'òvuls propis. Per contra, no es trobaren diferències en aquestes variables al comparar els dos subgrups (TE en fresc i TEC) de receptores d'ovodonació.

Prèviament, molts investigadors ja s'havien plantejat les diferents hipòtesis que podrien donar explicació a aquests resultats.

Per una banda, alguns autors apunten a que la millora en els resultats perinatals després de realitzar una transferència d'embrions congelats podria ser deguda a que la congelació i posterior descongelació actua com a selecció; filtrant els embrions de pitjor qualitat que serien aquells que no sobreviuen al procediment i, per tant, es transferirien només aquells de millor qualitat, que donarien lloc teòricament a nadons amb millors resultats perinatals (37,39,44–46).

També cal destacar que possiblement les dones que es beneficiarien més de fer criopreservació són aquelles que de per sí tenen millor pronòstic: bona reserva ovàrica i bona resposta al tractament d'estimulació (46) i seguint aquesta idea seria raonable pensar que les pacients que produeixen més embrions i de major qualitat seran les

que menys probablement tinguin resultats perinatals adversos com part-preterme o BPN (38).

Altres grups de treball, sent actualment la tendència predominant i amb més plausibilitat biològica, identifiquen l'estimulació ovàrica prèvia a la *FIV* com a causa responsable de l'ambient endometrial anòmal, present durant la transferència en fresc, que conduirà a pitjors resultats perinatals (47–51).

L'èxit d'un embaràs depèn del complex diàleg entre embrió i endometri matern abans i després de la implantació. En condicions normals, les característiques de l'endometri depenen inicialment dels factors secretats dins del propi microambient local de la cavitat endometrial però, a més, s'afegeixen les subseqüents interaccions d'aquests amb el trofoblast embrionari. La comunicació òptima entre totes les parts es produeix durant la WOI o fase receptiva del cicle menstrual, que en un cicle natural té lloc entre els dies 6 i 10 post-ovulació i inclou la meitat de la fase secretora del cicle. Alteracions en aquest moment del desenvolupament endometrial o en la qualitat de la receptivitat endometrial durant aquest període finestra, estan altament implicades amb fracassos repetits de *FIV* (17). És més, donant recolzament al pes que té el medi endometrial, un estudi publicat ja al 2012 per Yang et al. (52) mostrava que a pacients amb bon pronòstic només s'aconseguia gestació a un 30% de les TE d'un únic blastocist euploide, deixant entreveure en aquests casos la importància del factor endometrial.

Durant el cicle menstrual natural, en dones normo-ovuladores, la capa funcional de l'endometri es renova després de cada menstruació. Aquesta regeneració es duu a terme durant la fase proliferativa sota la influència de les concentracions estrogèniques que es van elevat, de forma progressiva, fins que es produeix l'ovulació. Amb la formació del cos luti és quan experimenta la transformació secretora liderada per la progesterona i en presència d'estrògens, fins arribar progressivament a l'estat de receptivitat que, com hem dit, té lloc al voltant dels dies 6-10 del cicle (en cicles on la mitja és de 28 dies). La progesterona indueix la diferenciació, tant de l'epiteli

endometrial com de les cèl·lules de l'estroma (decidualització), juntament amb canvis en la vascularització, en la matriu extracel·lular i en el contingut i tipus de leucòcits presents al teixit (17).

Per contra, a diferència del que hem descrit que passa de forma natural, en un cicle de *FIV* el desenvolupament multifol·licular s'aconsegueix mitjançant l'administració d'hormones exògenes, que exposen aquest endometri a concentracions suprafisiològiques d'estrògens, de 10 a 20 vegades superiors que els nivells normals, així com irregularitats en els nivells habituals de progesterona. Específicament, l'elevació de la progesterona a la fase fol·licular tardana està relacionada amb efectes negatius en la implantació.

Per tant, aquestes modificacions poden tenir un impacte dramàtic en el temps adequat del desenvolupament endometrial i/o en la consecució de la receptivitat d'aquest endometri. No obstant, aquest possible efecte advers dels nivells suprafisiològics d'hormones induïts per l'estimulació ovàrica desapareixen al següent cicle, moment en que la TEC es podria dur a terme amb èxit (53).

També és cert que una estimulació ovàrica, feta amb dosis plenes de gonadotropines, en la que s'assoleixen més oòcits i per tant majors nivells d'estradiol, en comparació amb un tractament més suau, tindria un efecte negatiu major en la implantació, placentació i posterior creixement fetal (54). Per exemple, en un estudi observacional de 65.868 nascuts vius, Sunkara et al. (55) van reportar més probabilitats de baix pes al naixement en pacients amb resposta ovàrica excessiva (> 20 oòcits) en comparació amb aquelles amb resposta ovàrica normal (de 10 a 15 oòcits) i va suggerir que els nivells suprafisiològics d'estradiol contribuïren als resultats desfavorables de baix pes al naixement.

En aquesta mateixa línia, Pereira et al. (48) van mostrar que a majors nivells d'estradiol el dia de la descàrrega ovulatòria, major és el risc de baix pes al naixement i que aquest, és encara superior si els nivells d'estradiol s'eleven per sobre de 2.500

pg/ml. Per contra, segons aquest grup no s'altera el risc de part pre-terme ni de molt baix pes al naixement. D'altra banda, Royster et al. (56) van concloure al seu treball que, per cada augment de 1.000 pg/ml en els nivells sèrics d'estradiol, es produïa també un augment del 36% en la probabilitat de qualsevol resultat placentari advers (PEG, hipertensió gestacional i preeclàmpsia severa) i mitjançant l'anàlisi de les corbes d'eficàcia, van establir un llindar d' estradiol sèric superior a 3000 pg/ml, a partir del qual s'augmentaven els resultats adversos de l'embaràs.

No obstant, malgrat totes aquestes evidències, el mecanisme o mecanismes responsables directes d'aquesta associació *hiperestrogenisme - pitjors resultats perinatals* i el llindar a partir del qual s'estableix la correlació no estan encara ben filiats.

Els investigadors que han dirigit la seva recerca a estudiar l'impacte que l'estimulació ovàrica dels cicles en fresc té sobre el medi endometrial en la fase perimplantatòria precoç, s'han basat en diferents tècniques. Per exemple, l'ecografia Doppler 3D ha objectivat un flux sanguini endometrial i subendometrial disminuït als cicles de *FIV* en comparació als cicles naturals (57,58). A banda d'això, l'avaluació histològica de l'endometri als cicles en fresc ha mostrat una maduració avançada d'aquest, increment de l'angiogènesi i per tant de la densitat de vasos sanguinis (59) i formació prematura de sistemes de canals nucleolars (60). Finalment, juntament amb aquests canvis més tangibles, els perfils d'expressió gènica d'endometris estimulats també revelen disrupcions a l'activitat transcripcional de gens involucrats en la receptivitat endometrial.

Teòricament, com ja hem dit, la hipòtesi més plausible per explicar els pitjors resultats perinatals dels embrions transferits en fresc és que, l'ambient hormonal anòmal condiciona alteracions en la implantació i posterior placentació i que, aquests dos processos, depenen de factors embrionaris, de factors que regulen les propietats

d'adhesió i invasió del trofoblast així com de factors materns uterins i immunològics que juguen un paper permissiu i regulador modulant la invasió del trofoblast. Per tant, és obvi pensar que algun sinó tots aquests components estiguin alterats en el context de l'estimulació ovàrica.

Per exemple, la hipòtesi de que la modulació de la funció de les cèl·lules endometrials degut a la HOC pot alterar processos de regulació modificant conseqüentment la implantació embrionària, està recolzada per la demostració de l'expressió diferencial (sobre o infraexpressió) de més de 200 gens durant la WOI dels cicles estimulats en comparació als cicles naturals (61).

Així mateix, l'embrió pot estar també directament afectat per l'ambient hormonal i veure's afectades la diferenciació i activitat invasiva del seu trofoblast (49). No obstant, aparentment els embrions humans, a diferència del models animals, no patirien alteracions en la qualitat morfològica ni en el temps de desenvolupament (62).

També cal recalcar que, un dels aspectes tangibles on es reflexa aquesta disfunció endometrial, és en els nivells de la PAPP-A (sigles de l'anglès *pregnancy-associated plasma protein A*). La PAPA-A és un factor de creixement que actua adherint-se a les proteïnes transportadores del factor de creixement de tipus insulínic (*IGF binding proteins*), incrementant per tant la biodisponibilitat de l'*IGF*. Aquesta proteïna es troba present a baixes concentracions en sang d'homes i dones no embarassades, però es detecta en altes concentracions al plasma de les gestants, amb nivells que comencen a incrementar-se precoçment després de la implantació i de forma progressiva amb el curs de la gestació, arribant al seu pic al tercer trimestre. A les embarassades, la PAPP-A circulant que s'origina a la interfície entre placenta i endometri, on és produïda pel trofoblast placentari i per les cèl·lules estromals decidualitzades de l'endometri, s'hipotetitza que regula la biodisponibilitat del *IGF-II* a la placenta per facilitar la implantació.

S'ha observat que els nivells de PAPP-A són menors al primer trimestre de gestacions obtingudes després de TRA, reflectint possiblement això una deficiència o disfunció en la implantació precoç (63). De fet, aquests nivells encara són inferiors en aquelles gestacions en les que posteriorment hi ha hagut complicacions obstètriques i/o perinatals (MHE, PE, DG; prematuritat, BPN, mort neonatal) (64) i també s'ha vist al comparar els nivells de PAPP-A segons com s'hagi dut a terme la TE, que les transferències en fresc s'associen amb nivells més baixos de PAPP-A que les TEC (65). És més, quan s'examina l'efecte del tractament hormonal vs no realitzar tractament independentment de si s'ha fet transferència en fresc o TEC, van trobar que els cicles que incloïen qualsevol tractament hormonal tenien nivells més baixos de PAPP-A comparat amb aquells sense tractament hormonal (64).

Existeix també un altre estudi que analitza els nivells de PAPP-A en relació al nombre d'oòcits que es van recollir, trobant una major reducció d'aquesta proteïna als cicles en que es feia transferència en fresc i el nombre d'oòcits aconseguits era major, indicis per tant també de que l'estimulació hormonal i la resposta de la dona al tractament, estan relacionats amb la disminució d'aquests nivells de PAPP-A (66).

En resum, els canvis endocrins que tenen lloc durant la gestació precoç, tant per part de l'endometri com de la placenta, són el resultat d'un complex i poc entès conjunt d'interaccions entre cos luti, endometri, placenta i embrió.

Les dades suggereixen que l'administració d'hormones exògenes que té lloc als cicles en fresc i també, però en menor mesura, en alguns cicles de TEC, interfereix amb els canvis endocrins normals de la gestació precoç i per tant en els futurs resultats perinatals.

Degut a la preocupació que genera la incertesa de no conèixer clarament quins són aquests efectes que les diferents TRA poden tenir sobre els resultats perinatals i que

cada vegada són més els nens nascuts a partir de TRA (algunes fonts xifren en 7 milions el nombre de nounats a partir de TRA arreu del món, representant això a alguns països més d'un 6% del total de naixements, Adamson ESHRE 2018), des de ja fa molts anys, es van començar a publicar treballs per tal de donar respostes en aquest àmbit, sent la majoria d'aquests, estudis observacionals procedents de grans registres poblacionals.

Tot i que l'aclaparadora majoria de nounats procedents de TRA són sans, aquests grans estudis epidemiològics suggereixen clares diferències entre els nounats de *FIV*, sobretot aquells en que la transferència embrionària ha estat en fresc, i els nounats procedents de concepció natural, incloent en els primers majors taxes de PEG, major risc de malaltia hipertensiva de l'embaràs (MHE) i altres trastorns de la placentació.

En aquest sentit, els resultats que aboca el nostre estudi són consistents amb la major part d'aquests estudis observacionals realitzats inicialment (13,34,35,39,49,67) així com amb l'última metanàlisi publicada per Maheshwari al 2018 (68): nounats procedents d'òvuls autòlegs en els que la transferència embrionària s'ha fet en fresc tindran una major taxa de BPN, MBPN, major incidència de PEG i major nombre de parts per sota de la setmana 37. Igualment, comentar també que s'ha descrit una incidència major de macrosomia als embrions procedents de TEC quan es tracta d'òvuls propis.

7.1 PES AL NAIXEMENT

7.1.1 BAIX PES I MOLT BAIX PES

Segons els resultats del nostre estudi, les dones sotmeses a un procés de *FIV* en el que s'utilitzen òvuls propis i es realitza la *TE* en fresc, en general, tindran nounats amb menor pes al naixement, sent aquesta diferència estadísticament significativa. Aquesta observació es manté a l'anàlisi estratificada per categories de pes, on els percentatges tant de baix pes com de molt baix pes són significativament majors a aquest grup ($p < 0.001$).

A l'anàlisi de regressió lineal múltiple, i una vegada ajustat pels factors de confusió (edat materna, origen de l'esperma i edat gestacional), el *PN* entre el grup de dones sotmeses a *TEC* va ser 150,96 g major que al grup de dones a qui es feia *TE* en fresc ($p < 0.001$).

Aquestes troballes, com hem esmentat abans, estan en consonància amb múltiples treballs publicats fins al moment.

Per exemple, Wennerholm et al. (13), que també elaboraren el seu estudi a partir d'un registre poblacional, trobaren que la mitjana de *PN* era major als nounats únics que provenien de *TEC* que als nounats únics procedents de *TE* en fresc i que, als primers, hi havia una menor taxa de *BPN* i major taxa de macrosomia. Consistent també amb aquests resultats, Ishihara et al. (40) mostraren que existia una menor taxa de *BPN* i *PEG* al grup de *TEC*, que era estadísticament significativa. Així mateix, Pelkonen et al (35) i Pinborg et al. (34) també publicaren sengles treballs on es mostraven tendència a major *PN* dels embrions procedents de *TEC* i, conseqüentment, el risc de *BPN* o *MBPN* eren menors en aquest grup.

Posteriorment, Maheshwari al seu treball de 2016 (69) publicà també que els riscos relatius de BPN i MBPN eren menors al grup de TEC i finalment a la metanàlisi de 2018 aquesta autora conclou que els nounats procedents de TEC tenen un risc relatiu menor de BPN que els procedents de TE en fresc (0,72; IC 95% 0,67 – 0,77) i que aquesta evidència, que fer TEC redueix el risc de BPN, es va posar de manifest per primera vegada al 1997. No obstant, sí és cert que molts estudis posteriors han incrementat la precisió d'aquesta estimació, però no hi ha hagut canvis substancials en la magnitud ni direcció dels resultats. El mateix succeeix per la variable molt baix pes al naixement: nounats procedents de TEC tenen un risc relatiu menor de ser MBPN que els procedents de TE en fresc (0,76; IC 95% 0,69 – 0,82).

Per contra, altres autors com prèviament Aflatoonian (70) i molt recentment Roque et al. (71) no comparteixen la mateixa opinió. Concretament, Roque, a la seva revisió sistemàtica i metanàlisi elaborada a partir de 4 assajos clínics randomitzats (RCT, de les seves sigles en anglès) que incloïen 4706 pacients, descriu l'absència de diferències estadísticament significatives per la variable pes al comparar TE en fresc i TEC (diferència mitjana 127g superior al grup de congelat; IC 95%: - 2,99 – 257,11). En aquesta mateixa línia, Shi et al. (72) tampoc van trobar cap diferència significativa al PN entre nounats de TE en fresc o TEC, cal destacar que aquest grup realitzava la majoria de les seves preparacions endometrials amb cicle natural, indicant això, que la preparació endometrial podria tenir un determinat pes pel que fa als resultats perinatal.

Tot i que no es pot considerar que els resultats del nostre treball, o d'altres, siguin clínicament significatius, el que sí que reflecteixen és una tendència a una major taxa de baix pes al naixement i molt baix pes al grup de TE en fresc d'òvuls autòlegs. Respecte a això, i no amb valor individual sinó com el gran nombre de nounats que

representen com a grup, el que sí que tindria rellevància clínica són les possibles conseqüències o complicacions que aquests nadons amb baix pes poden patir tant a curt termini com a llarg termini.

Com a complicacions precoces dels BPN recordar que destacarien l'increment del risc relatiu de morbiditat (ingrés a UCI neonatal, morbiditat respiratòria, hipoglucèmies, hipòxia, hipotèrmia, enterocolitis necrotitzant, icterícia, encefalopatia hipòxico-isquèmica) i mortalitat neonatal, en especial d'aquells PEG que a més són pre-terme (31).

En quant a complicacions a llarg termini, pensar també que alguns investigadors consideren que aquests nens tindran major risc de patir dèficits cognitius lleus i dificultats en l'aprenentatge així com major risc de DM, major risc càrdio-vascular i de síndrome metabòlica a l'edat adulta (32,73).

En aquest punt s'hauria de fer menció al NNT calculat per aquesta variable al nostre estudi. Segons els càlculs elaborats, seria necessari realitzar 33 cicles de TEC per poder prevenir l'efecte advers, en aquest cas, baix pes al naixement o molt baix pes a la cohort d'òvuls propis. Si bé és cert, que realitzar un cicle de transferència en congelat incrementa el temps que es triga en aconseguir la gestació així com la despesa econòmica pels progenitors, el nombre total de cicles que s'haurien de realitzar per evitar un baix pes no sembla tan elevat si es compara amb les conseqüències que aquest resultat desfavorable podria significar: morbiditat, mortalitat i possibles complicacions a llarg termini descrites prèviament. No obstant, aquesta afirmació no vol induir a pensar que la congelació estigui absenta de risc, sinó només com a reflexió hipotètica del que podria suposar fer TEC de forma electiva al analitzar una part de la variable PN.

Un altre tret important de la nostra investigació és que no només valora el resultat de la variable pes al naixement utilitzant òvuls propis, com la gran majoria de treballs publicats, sinó que com hem dit, compara també aquesta variable entre receptores d'ovodonació.

Cal recordar que al grup de dones receptores d'ovodonació no hi havia diferències entre TE en fresc i TEC a la mitjana del PN ni al estratificar per categories aquesta variable. En canvi, a l'anàlisi de regressió lineal, el PN va ser major al grup de TE en fresc que al grup de TEC, sent aquest diferència estadísticament significativa. És més, el grup de TEC de receptores estava associat amb una disminució de 41,05g de pes (IC 95%, 11,87- 70,24; $p=0,006$). Per contra, el risc de PEG sí va romandre comparable als subgrups de TE en fresc i TEC de les receptores després de realitzar aquest anàlisi ($p=0,133$).

Altres autors (49) ja havien plantejat i donat suport amb un gran estudi observacional (56.792 nounats) a la hipòtesi de que no hauria d'existir associació entre el tipus de transferència i el BPN a la població de receptores d'ovodonació, donat que els embrions que es generen de donants, estaran exposats a un medi hormonal similar tant si la transferència es fa a la receptora en fresc com si són embrions prèviament congelats. De nou, aquesta observació dóna un fort suport a la nostra conclusió que l'entorn matern no fisiològic resultat de la HOC pot ser un dels principals contribuents que condueixen al BPN d'infants concebuts a partir de cicles de TE en fresc d'autòlegs.

Galliano et al. (63), que també elaboraren un estudi basat en un programa d'ovodonació i amb la comparació de parells de germans consecutius, arribaren a la mateixa conclusió: la criopreservació no té efectes ni positius ni negatius en el PN dels infants i afegeixen que el pes al naixement amb embrions congelats és molt semblant al de les concepcions naturals.

Existeixen també estudis elaborats amb models animals (74) que permeten anar més enllà i afegir un altre factor: un grup en que les rates receptores també han estat prèviament estimulades. Aquests investigadors indiquen que la TE en les rates receptores sotmeses a estimulació ovàrica prèvia produeix una disminució significativa del pes fetal, però no així del pes placentari, mentre que el procés de criopreservació no té efecte significatiu sobre el pes fetal o placentari. Addicionalment, van demostrar diferències significatives que implicaven pitjors resultats tant en el flux sanguini de l'artèria umbilical, com en la densitat microvascular placentària dels fetus a terme sotmesos a l'ambient hormonal estimulat. Junts, aquests resultats indiquen que és "l'entorn hiperestimulat", però no el procés de criopreservació, el que altera significativament el creixement fetal i afecta l'angiogènesi placentària, la qual pot ser la responsable d'aquest deteriorament del creixement.

7.1.2 MACROSOMIA

Els resultats del nostre estudi, a l'igual que altres treballs previs com els de Wennerholm et al. (13) o Pinborg et al. (75), també revelen el predomini de macrosomes al grup de TEC d'òvuls autòlegs (0,5% al grup de TE en fresc vs 1,6% als TEC; $p < 0.001$). Així mateix, Maheshwari a la seva revisió sistemàtica i metanàlisi (68) afirma que els nounats procedents de TEC tenen un risc relatiu major de ser macrosomes que els procedents de TE en fresc (RR 1,86; IC 95% 1,58 – 2,19) però destaca que és una evidència basada només en 4 estudis observacionals.

Les hipòtesis exposades per explicar aquestes observacions serien:

- Millor sincronització entre endometri i embrió al temps de fer la transferència; generant un ambient endometrial amb major potencial d'implantació que conduiria a una millor placentació i un sobrecreixement dels fetus.

- Els processos de congelació i descongelació podrien tenir un paper independent al potencial de creixement del fetus degut a alteracions epigenètiques a estadis de desenvolupament embrionari precoços (41).
- Característiques basals dels progenitors.

Per contra, aquestes diferències observades al utilitzar òvuls propis, no són patents al nostre grup de receptores d'ovodonació on el total de macrosomes al grup de TEC no presenta diferències significatives respecte al grup de TE en fresc (0,86% al grup de TE en fresc vs 0,83% als TEC; $p = 0.94$). El mateix succeeix al treball publicat per Galliano et al. (63), al utilitzar una cohort de receptores d'ovodonació, les diferències en quant a macrosomia descrites als estudis amb òvuls propis desapareixen. Per tant, les teories que podrien explicar l'increment de macrosomia als TEC que s'han comentat quedarien en dubte a les gestacions procedents d'ovodonació.

La hipòtesi que es podria plantejar, i que hauria de ser objecte d'avaluació en futurs estudis, seria veure si el risc absolut de tenir un nounat macrosoma al grup de receptores d'ovodonació està disminuït perquè durant la gestació, degut a l'edat materna probablement avançada, entre d'altres factors, sigui més probable comptar amb patologia materna prèvia o presentar complicacions obstètriques més freqüents en aquest tipus de pacients (com malaltia hipertensiva de l'embaràs o diabetis gestacional) que podrien condicionar una restricció de creixement, fent menys probable tenir un fetus macrosoma.

El motiu pel qual és rellevant conèixer si realment existeix major incidència de macrosomia o no en uns i altres, és perquè aquesta condició està associada amb increment de risc d'òbit fetal, hipòxia fetal, cesària, hemorràgia post-part, distòcia d'espatlles i alteracions metabòliques al naixement (76,77).

En canvi, el “large offspring syndrome” observat a estudis amb animals sotmesos a *FIV*, que desenvolupen cries inusualment grans que també poden presentar defectes d'organogènesi i placentaris (41,78) no s'ha descrit a estudis amb embrions humans.

7.2 EDAT GESTACIONAL

En relació a l'edat gestacional, els resultats de l'estudi aboquen una sèrie de discrepàncies. Tot i que la mitjana d'edat gestacional va ser major en els subgrups de TE en fresc a ambdues cohorts (òvuls autòlegs i receptores d'ovodonació), després de realitzar l'anàlisi ajustant per factors de confusió i estratificat per categories, aquesta diferència a la població d'autòlegs a favor del grup de TE en fresc no es va veure reflectida als percentatges de gestacions pre-terme precoç, pre-terme moderat, a terme o post-terme. Així doncs, aquesta segona avaluació més acurada de les dades, va permetre afirmar que les dones que utilitzaren òvuls autòlegs i que havien rebut TE en fresc tenien un major percentatge global de nens nascuts abans de la setmana 37. Igualment com succeïa amb la variable PN, l'edat gestacional també ha estat objecte de molts estudis observacionals que comparen resultats entre TE en fresc i congelat, existint tal vegada més controvèrsia per aquesta variable que per la de pes. Tot i que molts estudis estan d'acord en que hi ha diferències a favor de realitzar TEC per evitar prematuritat (13,35,40,68) altres no ho consideren així. Per exemple, un estudi randomitzat recentment publicat per Chen et al. (72) no va trobar diferències, i tampoc ho va fer Roque et al. a la revisió sistemàtica i metanàlisi publicada al 2018. Aquesta última metanàlisi postula que el risc total de tenir un part pre-terme no fou significativament diferent entre gestacions procedents de TE en fresc i les de TEC (RR: 1,13; IC 95% 0,93 – 1,36), tot i que la qualitat de l'evidència era baixa.

En quant a l'ovodonació, al nostre estudi no hi ha diferències estadísticament significatives ($p = 0.05$) en la variable EG i tampoc estan presents als altres estudis realitzats amb receptores:

- Kalra et al 2011; no troba diferències estadísticament significatives (EG \geq 32-37 setmanes; $p = 0,16$ i EG $<$ 32 setmanes; $p = 0,48$).

- Galliano et al 2015 tampoc evidencia diferències en la durada de la gestació.

Finalment, comentar que el càlcul realitzat del NNT per aquesta variable (NNT = 31) resultaria controvertit extrapolar-ho a altres poblacions, degut a les discrepàncies existents. No obstant, al nostre cas resultaria francament avantatjós plantejar realitzar sempre TEC degut a tota la possible morbi-mortalitat que suposa un part pre-terme així com el cost econòmic que representa.

7.3 PETIT PER EDAT GESTACIONAL

Així com succeeix amb el pes, el nostre estudi mostra un increment dels nounats PEG al grup de TE en fresc d'òvuls autòlegs. Aquesta evidència també ha estat demostrada per altres autors (40,79,80) i la metanàlisi de Maheshwari 2018 ho corrobora: nounats procedents de TEC tenen un risc relatiu menor de ser PEG que els procedents de TE en fresc (0,61; IC 95% 0,56 – 0,67).

Diversos investigadors han posat de manifest que també els PEG presenten pitjors resultats perinatals, tant a curt (increment del risc relatiu de mortalitat i morbiditat, especialment si són PEG pre-terme) com a llarg termini (major risc de deficiències cognitives menors, dificultats en l'aprenentatge i desordres metabòlics a l'edat adulta).

7.4 VIA DEL PART

Al nostre estudi, dels resultats extrets de la via de finalització de la gestació, és remarcable que, al grup de nounats a partir de TEC d'òvuls propis, hi havia una major taxa de cesàries. Aquesta troballa, ja descrita prèviament per altres investigadors (13), es podria explicar en part pel major nombre de nounats macrosomes que, com ja s'ha fet referència, hi ha a aquest subgrup. No obstant, es requeriria una anàlisi més exhaustiva sobre característiques demogràfiques de les pacients, característiques obstètriques, informació sobre l'inici (espontani vs inducció) i possibles complicacions del treball de part per poder donar suport a aquesta hipòtesi.

7.5 MORTALITAT PERINATAL

En termes de mortalitat perinatal, els nostres resultats estan en consonància amb altres treballs publicats prèviament en que no s'evidenciaven diferències en aquesta variable entre nounats procedents de TEC o TE en fresc (35,39,46,70). Així mateix ho descriu Maheshwari a la metanàlisi de 2018 (Mortalitat perinatal RR 0,92; IC 95% 0,78 – 1,08).

No obstant, altres autors com Wennerholm (13) si que van trobar diferències estadísticament significatives a favor d'una major mortalitat perinatal al grup de TEC, tot i que aquesta troballa no es va mantenir al comparar els grups en quant a risc d'òbit fetal o mortalitat neonatal.

8. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Els resultats d'aquest estudi s'han de considerar tenint en compte les limitacions que porta implícites el seu disseny. El caràcter retrospectiu d'aquest treball, produeix que no s'hagi pogut portar a terme l'anàlisi d'algunes dades potencialment rellevants, degut a que aquestes no es recolliren al registre. En aquest sentit, variables corresponents a les característiques basals de les dones com són: lloc de naixement, nivell educatiu, estatus socio-econòmic, estat civil, paritat, i cicles previs de TRA sí que estan recollits al registre FIVCAT, però no s'han pogut tenir en compte a la investigació a causa de l'elevada taxa de valors perduts per aquestes variables. Addicionalment, altres variables que també poden actuar com a factors de confusió en l'anàlisi del pes al naixement com per exemple hàbit tabàquic, índex de massa corporal o ordre de naixement del noutat, directament no van ser recollides a la base de dades.

Així mateix, part de la informació en relació a les tècniques emprades per realitzar el tractament, tampoc es trobava recollida al registre. Seria el cas, per exemple, que alguns dels casos analitzats a aquest estudi podrien correspondre a subseqüents parts de la mateixa dona però utilitzant els seus embrions congelats per aconseguir de nou una gestació. Encara més, a la base de dades, tampoc es recull el tipus de preparació endometrial que es realitza abans de la TEC. D'altra banda, un altre aspecte notable és que, tot i que a Catalunya la tècnica de criopreservació "ràpida" o vitrificació es va adoptar de forma pràcticament sistemàtica i generalitzada a totes les clíniques de TRA a partir del 2007 degut als seus resultats superiors, en aquest estudi és impossible assegurar si algun dels casos analitzats correspon al mètode de congelació lenta.

Cal fer esment específic també a que, el no analitzar les complicacions maternes durant la gestació pot actuar com a possible font de confusió, ja que aquests

esdeveniments adversos, poden ser el motiu pel que s'ha produït el part pre-terme i/o baix pes.

També convé subratllar que el registre FIVCAT no conté dades per realitzar seguiments o avaluacions a llarg termini dels nens nascuts a partir de TRA a Catalunya. Per tant, així com succeeix a pràcticament tots els estudis poblacionals d'aquest tipus, l'efecte de les TRA al desenvolupament d'aquests nens, de moment no es pot conèixer, i sí que s'haurien de realitzar més estudis en aquesta direcció.

Una altra de les limitacions és que, els diferents mètodes utilitzats en la recollida de dades, són també potencials fonts d'error, en especial per aquelles variables categòriques, que són recollides d'acord amb les categories pre-fixades de la base de dades.

Moltes d'aquestes limitacions són comuns a la gran majoria d'estudis realitzats sobre el tema ja que parteixen de registres poblacionals.

Finalment, com ja s'ha mencionat en apartats anteriors, tenir en compte també que aquest disseny retrospectiu implica una significativa pèrdua de casos degut a la falta de valors per a les variables principals: pes i edat gestacional al naixement. En aquest sentit, el fet de que el "turisme reproductiu" és una pràctica habitual als centres de TRA de Catalunya, degut a les restriccions legislatives a altres països, podria explicar parcialment aquesta pèrdua d'informació obstètrica i perinatal.

9. APORTACIONS DE L'ESTUDI I IMPLICACIONS EN LA PRÀCTICA CLÍNICA I PER LA RECERCA

Aquest estudi, a diferència de la gran majoria d'estudis observacionals realitzats, aporta el valor afegit d'avaluar també els resultats perinatals en una població de receptores d'ovodonació, que ha realitzat el seu tractament de forma paral·lela i en condicions anàlogues a les pacients que utilitzen els seus propis òvuls, però amb la diferència que les receptores mai hauran estat exposades a l'efecte de l'hiperestrogenisme secundari a la HOC.

D'aquesta manera s'ha aconseguit aïllar l'efecte del procés de vitrificació, ja que és la principal diferència existent entre els grups de TE en fresc i TEC de les receptores d'òocits. Això fa possible afirmar que és l'ambient hormonal anòmal el que té un paper protagonista en les diferències observades entre els nounats procedents d'òvuls propis a diferència dels processos de vitrificació i desvitrificació que no afectarien.

No obstant, tot i la gran quantitat de treballs realitzats al respecte, l'evidència de les troballes és baixa, ja que es tracta d'estudis observacionals. Per tant, no és possible fer una recomanació generalitzada de realitzar sempre transferència electiva d'embrions congelats (*freeze-all*) fins que no s'aconsegueixi una evidència sòlida, a favor, basada en RCT. A més a més, ja hem vist que no només el fet de ser PEG, BPN o pre-terme pot tenir implicacions per la salut, sinó que també els grans per edat gestacional i la macrosomia podrien patir complicacions perinatals i altres malalties al llarg de la vida adulta i, respecte aquests últims, encara hi ha més incertesa en les dades i en la possible hipòtesi que explicaria les mateixes.

Cal destacar també entre aquestes reflexions l'última revisió sistemàtica i metanàlisi de Roque et al. publicada recentment al 2018 i que està basada només en RCT.

Aquests autors coincideixen en que hi ha una saturació d'estudis observacionals amb resultats pràcticament idèntics pel que fa a les variables de pes al naixement i edat gestacional. En canvi, altres variables com mortalitat perinatal o alteracions congènites sí que podrien requerir més estudis observacionals per tractar de trobar una resposta més acurada, però si bé és cert que realitzar aquests estudis implicaria la necessitat d'una millor recollida de les dades, de forma més individualitzada.

Igualment, ressaltar que futurs estudis i metanàlisis que avaluessin la TEC electiva, a part de que el disseny hauria de ser prospectiu i randomitzat, haurien d'anar dirigits a explorar la relació de la TEC amb la resposta ovàrica (bona, baixa o subòptima) i els nivells hormonals durant la HOC (especialment estradiol), ja que probablement els resultats serien diferents als actuals i es podria ajustar el tractament al tipus de resposta.

10. CONCLUSIONS

- 1) A la cohort de dones que utilitzen òvuls autòlegs existeixen diferències significatives a la variable principal pes al néixer. El pes en el nounat és major quan el nounat prové de realitzar TEC que quan es compara amb els del grup de TE en fresc. En canvi, a les dones que són receptores d'ovodonació no hi ha diferències significatives entre els grups de TE en fresc o TEC quan es comparen per la variable principal PN.
- 2) A la cohort de dones que utilitzen òvuls autòlegs existeixen diferències significatives a la variable setmanes de gestació al naixement, entre els dos grups que es comparen: major percentatge de nounats pre-terme al realitzar TE en fresc que quan es compara amb els del grup de TEC. En canvi, a les dones que són receptores d'ovodonació, no hi ha diferències significatives entre els grups de TE en fresc o TEC quan es comparen per les categories de la variable secundària EG.
- 3) Al grup de dones que utilitzaren òvuls autòlegs, la proporció de nounats que eren PEG va ser major, sent estadísticament significativa la diferència, al grup que realitzà TE en fresc que al grup de TEC. Per contra, a les receptores d'òocits la proporció de nounats PEG fou similar tant al grup de TE en fresc com als TEC.
- 4) De les dues cohorts analitzades, al grup de dones que utilitzaren òvuls propis es detectaren diferències significatives per la variable via del part: major proporció de parts instrumentats i cesàries al grup de TEC que al de TE en fresc. En canvi, a dones que receptores d'ovodonació no es detectaren diferències significatives en quant a la via de finalització de la gestació al comparar els subgrups de TE en fresc i TEC.
- 5) A cap de les dues cohorts analitzades (dones que utilitzaren òvuls propis i dones que foren receptores d'ovodonació), s'objectivaren diferències significatives per la variable mortalitat perinatal entre els grups que es compararen per cada cohort: TE en fresc o TEC.

11. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108(3):393–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
2. Maruani P, Schwartz D. Sterility and fecundability estimation. *J Theor Biol.* 1983 Nov;105(2):211–9.
3. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility-a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):575–88.
4. NICE Clinical guideline. Fertility problems : assessment and treatment. 2013.
5. Liu KE, Case A. No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2017;39(8):685–95.
6. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):1–12.
7. Eurostat regional yearbook 2016 edition. 2016.
8. Dyer S, Chambers GM, De Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: Assisted reproductive technology 2008, 2009 and 2010†. *Hum Reprod.* 2016.
9. FIVCAT . NET assistida a Catalunya , 2014. 2014.
10. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A cochrane review. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):111.
11. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(10):1171–9.
12. Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: The Cryotop method. *Theriogenology.* 2007.
13. Wennerholm UB, Henningsen AKA, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: A Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2545–53.

14. Roque M, Lattes K, Serra S, Sole I, Geber S, Checa MA, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;99:156–62.
15. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008.
16. Abdelhafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, Falcone T, Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2010;20(2):209–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.11.013>.
17. Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: Backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum Reprod Update*. 2014.
18. Martín S, Martin S, Morcillo T. Guía 20 PROGRAMA DE DONACIÓN DE ÓVULOS.
19. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod*. 2017.
20. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart R, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
21. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril*. 2008;89(4):832–9.
22. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014.
23. Franasiak JM, Ruiz-Alonso M, Scott RT, Simón C. Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo. *Fertil Steril*. 2016;105(4):861–6.
24. Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, Garcia S, Álvarez M, Parriego M, P.N. Barri, N. Polyzos & B. Coroleu (2018): Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates, *Gynecological Endocrinology*, DOI: 10.1080/09513590.2018.1534952
25. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Blight C, Désilets VA, Gagnon A, et al. Pregnancy Outcomes After Assisted Reproductive Technology. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2006.

26. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):330–53.
27. Ricciarelli E, Fernández-Shaw S. ASPECTOS PERINATALES DE LOS TRA.
28. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, et al. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertil Steril*. 2009.
29. Battaglia FC, Lubchenco LO. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS*. 1967.
30. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses on behalf of the Knowledge Synthesis Group.
31. Flamant C, Gascoïn G. Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2013.
32. Gascoïn G, Flamant C. Conséquences à long terme des enfants nés dans un contexte de retard de croissance intra-utérin et/ou petits pour l'âge gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2013.
33. Roque M, Valle M, Kostolias A, Sampaio M, Geber S. Freeze-all cycle in reproductive medicine: current perspectives. *JBRA Assist Reprod*. 2017.
34. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: The Danish National Cohort Study 1995-2006. *Fertil Steril* 2010;94(4):1320–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.091>
35. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari a. M, Hydén-Granskog C, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: The Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod*. 2010;25(4):914–23.
36. Belva F, Henriët S, Van Den Abbeel E, Camus M, Devroey P, Van Der Elst J, et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2227–38.
37. Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, Bergh C, Tiitinen A, Romundstad LB, et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: A Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015.
38. Wang YA, Sullivan E a., Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1650–8.

39. Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garrett C, McBain JC, Healy DL, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: Difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1644–53.
40. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: An analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014;101(1):128–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.025>
41. Berntsen S, Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART). *Birth Defects Research.* 2018.
42. Sanz M, Martinez E, Lluch M, Maldonado J, Garcia E, Lorenzo J. 3 Reanimación neonatal. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13_1.pdf
43. [protocol_prevenio_atencio_prematuritat_2014](#).
44. Landuyt L Van, Van De Velde H, De Vos A, Haentjens P, Blockeel C, Tournaye H, et al. Influence of cell loss after vitrification or slow-freezing on further in vitro development and implantation of human Day 3 embryos. *Hum Reprod Adv Access Publ.* 2013;28(11):2943–9.
45. Wada I, Macnamee MC, Wick K, Bradfield JM, Brinsden PR. Birth characteristics and perinatal outcome of babies conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod.* 1994;9(3):543–6.
46. Henningsen AKA, Pinborg A, Lidegaard Ø, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril [Internet].* 2011;95(3):959–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1075>
47. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: A prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril.* 2011.
48. Pereira N, Friedman C, Hutchinson AP, Lekovich JP, Elias RT, Rosenwaks Z. Increased odds of live birth in fresh in vitro fertilization cycles with shorter ovarian stimulation. *Fertil Steril [Internet].* 2017;107(1):104–109.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.044>
49. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C, Molinaro T, Barnhart KT. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011.

50. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(6):1374–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.028>
51. Liu S, Kuang Y, Wu Y, Feng Y, Lyu Q, Wang L, et al. High oestradiol concentration after ovarian stimulation is associated with lower maternal serum beta-HCG concentration and neonatal birth weight. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(2):189–96.
52. Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS, et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet*. 2012.
53. Lattes K, Checa MA, Vassena R, Brassesco M, Vernaev V. There is no evidence that the time from egg retrieval to embryo transfer affects live birth rates in a freeze-all strategy. *Hum Reprod*. 2017;32(2):368–74.
54. Pereira N, Rosenwaks Z. A fresh(er) perspective on frozen embryo transfers. *Fertility and Sterility*. 2016.
55. Sunkara SK, La Marca A, Seed PT, Khalaf Y. Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: An analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod*. 2015;30(6):1473–80.
56. Royster GD, Krishnamoorthy K, Csokmay JM, Yauger BJ, Chason RJ, DeCherney AH, et al. Are intracytoplasmic sperm injection and high serum estradiol compounding risk factors for adverse obstetric outcomes in assisted reproductive technology? *Fertil Steril*. 2016;106(2).
57. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. Factors affecting endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound during IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006;21(4):1062–9.
58. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. Comparison of endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound between stimulated and natural cycles in the same patients. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2385–90.
59. Lee YL, Liu Y, Ng PY, Lee KF, Au CL, Ng EHY, et al. Aberrant expression of angiopoietins-1 and -2 and vascular endothelial growth factor-A in peri-implantation endometrium after gonadotrophin stimulation. *Hum Reprod*. 2008;23(4):894–903.
60. Zapantis G, Szmyga MJ, Rybak EA, Meier UT. Premature formation of nucleolar channel systems indicates advanced endometrial maturation following controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3292–300.

61. Horcajadas JA, Riesewijk A, Polman J, van Os R, Pellicer A, Mosselman S, et al. Effect of controlled ovarian hyperstimulation in IVF on endometrial gene expression profiles. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(3):195–205.
62. Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction*. 2010;139(1):23–34.
63. Galliano D, Garrido N, Serra-Serra V, Pellicer A. Difference in birth weight of consecutive sibling singletons is not found in oocyte donation when comparing fresh versus frozen embryo replacements. *Fertil Steril*. 2015.
64. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, Francis I, Healy DL, Breheny S, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod*. 2009.
65. Hui PW, Lam YH, Tang MHY, Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and free β -human chorionic gonadotrophin in pregnancies conceived with fresh and frozen-thawed embryos from in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Prenat Diagn*. 2005;25(5):390–3.
66. Tul N, Novak-Antolič Ž. Serum PAPP-A levels at 10-14 weeks of gestation are altered in women after assisted conception. *Prenat Diagn*. 2006.
67. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from ivf/icsi: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012.
68. Maheshwari A, Pandey S, Raja EA, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018.
69. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril*. 2016.
70. Aflatoonian A, Mansoori Moghaddam F, Mashayekhy M, Mohamadian F. Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(12):695–700.
71. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2018;73(2):1–13.
72. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2018.

73. K.M. G, D.J.P. B. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 SUPPL.)
74. Weinerman R, Ord T, Bartolomei MS, Coutifaris C, Mainigi M. The superovulated environment, independent of embryo vitrification, results in low birthweight in a mouse model. *Biol Reprod*. 2017.
75. Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, Malchau SS, Forman J, Andersen AN. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): Is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod*. 2014;29(3).
76. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, et al. Fetal Growth and Risk of Stillbirth: A Population-Based Case-Control Study. *PLoS Med*. 2014;11(4).
77. Henriksen T. The macrosomic fetus: A challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(2):134–45.
78. Sinclair KD, Grace KS, Ph D, Sinclair KD, Ph D. Assisted Reproductive Technology , Epigenetics , and Long-Term Health : A Developmental Time Bomb Still Ticking Assisted Reproductive Technology , Epigenetics , and Long-Term Health : A Developmental Time Bomb Still Ticking. 2016;1(October 2009):409–16.
79. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: A preliminary study. *Fertil Steril*. 2013.
80. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Milman L, Gracia CR, Coutifaris C, Barnhart KT. Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer. *Fertil Steril*. 2011;95:548–53.

12. ANNEXES

12.1 ANNEX 1: Format de les dades al registre FIVCAT

1.1 Format del fitxers de dades

1.1.1 Format del registre de capçalera

El registre de la capçalera tindrà la següent estructura:

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Tipus de registre	1	N(1)	0	Sí	Identificador registre capçalera.
Codi centre	2	A(9)		Sí	Correspon al codi oficial del registre de centres. Ha d'estar donat d'alta a l'aplicació FIV.
Nom aplicació	11	A(3)	FIV	Sí	Codi informatiu de l'aplicació.
Reservat (*)	14	A(3)	Espais en blanc	Sí	S'hauran d'informar 3 espais en blanc.
Data d'inici del període	17	AAAAMMDD		Sí	Data d'inici del període contingut en el fitxer.
Data final del període	25	AAAAMMDD		Sí	Data final del període contingut en el fitxer.
Data creació del fitxer	33	AAAAMMDD		Sí	Data de creació del fitxer d'extracció.
Nombre de registres	41	N(8)		Sí	Nombre de registres enviats en el fitxer (no s'ha de contar el registre de capçalera).
Lliure	49	A(452)		Sí	S'haurà d'informar 452 espais en blanc, per a aconseguir la longitud obligatòria de 500 caràcters.

(*) Camp conservat per a minimitzar l'impacte en la modificació dels fitxers.

1.1.2 Format del registre de cicles d'obtenció

Els cicles d'obtenció que són enviats en el fitxer hauran de ser cicles d'obtenció finalitzats.

Els registres d'aquest tipus tindran la següent estructura:

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Tipus de registre	1	N(1)	1	Sí	Identificador registre cicle obtenció.
Codi centre	2	A(9)		Sí	Correspon al codi oficial del registre de centres. Ha d'estar donat d'alta a l'aplicació FIV.
CIP usuària	11	A(14)		Sí	Codi identificació de la usuària format per: - Dues primeres lletres del primer cognom.(*) - Dues primeres lletres del segon cognom.(*) - Sexe=1 (dona). - Data de naixement (AAMMDD). - Província de naixement o país de naixement (veure Annex 1). - Dígit clau única: <ul style="list-style-type: none"> Posarem 0 tret del cas d'usuàries diferents amb el mateix codi d'identificació (s'incrementarà en un dígit en el cas de bessones o usuàries diferents amb el mateix CIP, ex./ 0 i 1). Posarem 9 per a dones donants exclusivament (si són bessones o donants diferents amb el mateix CIP, es reduirà un dígit, ex./ 9 i 8). (*) Si només tenen un cognom es fan servir les 4 primeres lletres. Si el cognom només té 3 lletres es posa una X a la 4a. posició. Si es diu "de XXXX" (p.e. "de Julián") no es té en compte el "de". Si el cognom porta una "ñ" s'ha de canviar per una "n".
Codi cicle obtenció	25	N(6)		Sí	Valor seqüencial únic assignat pel centre per els cicles d'obtenció. No es podrà repetir.
Data inici cicle obtenció	31	AAAAMMDD		Sí	Data d'inici del cicle d'obtenció. Ha de ser sempre anterior o igual a la data d'estimulació.
Any naixement de la usuària	39	N(4)		Sí	Haurà de coincidir amb l'any amb el qual es forma el CIP de la usuària.
Província/país naixement usuària	43	A(2)		Sí	Haurà de ser una província vàlida de l'Annex 1. Haurà de coincidir amb el codi de província del CIP de la usuària. Si és nascuda a l'estranger es notificarà el país de naixement (Annex 1).

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Nivell educació	45	N(2)		Sí	Codi nivell educació de la dona: 01=Analfabeta. 02=Sense estudis. 03=1º grau. 04=2º grau, 1º cicle. 05=2º grau, 2º cicle. 06=3º grau (escoles universitàries equivalents). 07=3º grau (facultats, escoles tècniques superiors o equivalents i postgraduats). 08=No classificables per graus i no prou especificats. 09=No consta.
Ocupació laboral	47	N(2)			Ocupació laboral de la dona: 01=Empresària o professional independent. 02=Assalariada. 03=Aturada. 04=Mestressa de casa. 05=Estudiant. 06=Altres. 09=No consta.
País de residència	49	A(3)		Sí	Codificació INE (relació de valors de l'Annex 2). Si és desconegut s'utilitzarà el codi 999. No són els mateixos codis que els de país de naixement.
Província de residència	52	A(2)		Sí	Província segons la codificació RIT. Si és desconeguda s'usarà 99. Per estrangeres s'usarà el codi 55. Validació: Ha de pertànyer al país escollit anteriorment.
Municipi de residència	54	A(5)		Sí	Municipi segons codificació RIT. Si és desconegut o resident a l'estranger s'informarà amb el codi 99900. S'informa els 3 primers dígit del cinc que té aquest camp amb codi del municipi i els 2 últims s'ompliran amb zeros. Per exemple: Pel municipi de Barcelona ciutat s'informa 01900. Validació: Ha de pertànyer a la província escollida anteriorment.
Estat civil	59	N(1)		Sí	Estat civil de la dona: 1=Soltera.

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
					2=Casada. 3=Vídua. 4=Separada/Divorciada. 9=No consta.
Convivència en parella	60	A(1)		Sí	1=Sí. 2=No. 9=No consta.
Data naixement de la parella	61	AAAAMDD			
Nº Cicles	69	N(2)		Sí	Si no existeixen cicles previs s'informarà amb 00.
Tipus	71	N(30)		Sí	Camp compost per CCVVWW . On CC indicarà el codi del tipus de embaràs prevís, VV indica el nombre d'embarassos aconseguits amb aquest tipus, WW indica el nombre de nascuts amb el tipus d'embaràs. Com a màxim podran indicar-se 5 grups formats per CCVVWW, el que correspondrà a 5 tipus diferents d'embarassos previs. Els possibles valors de CC seran: 01=Naturals. 02=IAD. 03=FIV convencional. 04=ICSI ejaculat. 05=ICSI aspiració EE. 06=ICSI extracció TE. 07=Altres tècniques d'inseminació. 08=IAC. 09=Eclosió assistida. 10=Diagnòstic preconcepcional preimplantatori. Si no existeixen embarassos previs haurà d'informar-se amb 000000. Exemples: 1. Dos embarassos previs naturals, amb dos nascuts naturals i un embaràs amb ICSI ejaculat, amb zero nascuts amb ICSI ejaculat: 01020204010000000000000000000000 2. Un embaràs previ amb ICSI extracció amb TE, amb 1 nascuts amb la mateixa

ANNEXES

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
					tècnica: 060101000000000000000000000000 3. Cap embaràs previ i cap nascut previ: 000000000000000000000000000000 Validació: El número d'embarassos ha de ser igual o més petit que el "Nº Cicles" previs amb TRHA. Validació: El número de nascuts ha de ser 0 si el número d'embarassos és 0.
Tipus d'estimulació	101	N(10)		Sí	Camp compost per CC. On CC indicarà el codi del tipus d'estimulació usat. Com a màxim podran indicar-se 5 tipus diferents d'estimulació. Els possibles valors de CC seran: 01=Agonistes de GnRH+Gonadotrofines urinàries. 02=Agonistes de GnRH+Gonadotrofines recombinants. 03=Antagonistes de GnRH+Gonadotrofines urinàries. 04=Antagonistes de GnRH+Gonadotrofines recombinants. 05=No anàleg de GnRH:Gonadotrofines urinàries. 06=No anàleg de GnRH:Gonadotrofines recombinants. 07=No anàleg de GnRH:Clomifé+altres. 08=Cicles naturals. 09=Altres tipus d'estimulació. Exemples: 1. Estimulació de l'ovulació Agonistes de GnRH+Gonadotrofines urinàries i Agonistes de GnRH+Gonadotrofines recombinants: 0102000000 2. Estimulació de l'ovulació amb no anàleg de GnRH:Gonadotrofines recombinants: 0600000000 Validació: Com a mínim s'ha d'indicar 1 tipus d'estimulació.
Data estimulació	111	AAAAMDD		Sí	És la data d'inici de la medicació amb fàrmacs inductors de l'ovulació. Per als cicles naturals és la data en la qual s'inicia la monitorització ovàrica. Validació: Aquesta data ha de ser sempre igual o posterior a la data d'inici del cicle d'obtenció. Si es desconeix, es pot informar amb la mateixa data d'inici de cicle.

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Data cancel·lació de l'obtenció	119	AAAAMDD		Sí (**)	És la data de cancel·lació del cicle d'obtenció. Es considera un cicle cancel·lat quan es realitza una estimulació ovàrica i se suspèn abans de recuperar els oòcits(*). Validació: Aquesta data ha de ser sempre igual o posterior a la data d'estimulació. En cas d'informar-se aquesta data, no pot informar-se la data de recuperació. (* "Usuàries amb punció realitzada que no recupera oòcits": tot i que tècnicament no s'ha cancel·lat la punció, s'ha de declarar "Punció cancel·lada" amb motiu "Resposta pobre", ja que no hi ha cap oòcit recuperat.
Motiu de la cancel·lació de l'obtenció	127	N(2)		Sí	Els possibles valors són: 01=A petició pròpia. 02=Resposta pobre. 03=Gestació espontània. 04=Efectes adversos de la medicació. 05=Altres motius. 06=Síndrome d'hiperestimulació ovàrica Si no s'informa el motiu de cancel·lació s'haurà d'informar el camp amb el codi 00. Validació: Si s'informa el motiu, s'ha d'haver informat la data de cancel·lació de l'obtenció.
Data recuperació dels oòcits	129	AAAAMDD		Sí (**)	S'informa obligatòriament quan el cicle d'obtenció no es cancel·la. És la data de punció. Validació: Aquesta data ha de ser sempre igual o posterior a la data d'estimulació. En cas d'informar-se aquesta data, no pot informar-se la data de cancel·lació.
Nombre d'oòcits recuperats	137	N(2)		Sí	S'informa obligatòriament quan el cicle no es cancel·la. S'informarà amb el número d'oòcits recuperats. Validació: El nombre d'oòcits recuperats serà superior o igual a la suma d'oòcits congelats i oòcits fecundats (en fresc).
Nombre d'oòcits fecundats en fresc	139	N(2)		Sí	S'informa obligatòriament quan el cicle no es cancel·la. S'informarà amb el número de oòcits fecundats. Validació: El nombre d'oòcits fecundats serà menor o igual al nombre d'oòcits recuperats.

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Nombre d'embrions en fresc (transferits en fresc)	141	N(2)		Sí	S'informa obligatòriament quan el cicle no es cancel·la. S'informa amb el nombre d'embrions transferits en fresc. Validació: El nombre d'embrions en fresc serà menor o igual al nombre d'òocits fecundats .
Nombre d'embrions per congelar (***)	143	N(2)		Sí	S'informa obligatòriament quan el cicle no es cancel·la. S'informa amb el nombre de embrions que seran congelats. Validació: El nombre d'embrions congelats serà menor o igual al nombre d'òocits fecundats .
Nombre de òocits congelats (***)	145	N(2)		Sí	S'informa obligatòriament quan el cicle no es cancel·la. S'informarà amb el nombre d'òocits que siguin destinats per a congelar. Validació: El nombre d'òocits congelats serà menor o igual al nombre d'òocits recuperats .
Camp lliure	147	A(354)		Sí	S'haurà d'informar 354 espais en blanc, per a aconseguir la longitud obligatòria de 500 caràcters.

(**) Indica obligatorietat si s'informen determinats camps.

(***) La congelació inclou tots els tipus de criopreservació (congelació lenta i congelació ràpida o vitrificació).

1.1.3 Format del registre de cicles de transferència

Els cicles de transferència que seran enviats en el fitxer hauran ser cicles de transferència finalitzats.

Els registres d'aquest tipus tindran la següent estructura:

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Tipus de registre	1	N(1)	2	Sí	Identificador registre cicle transferència.
Codi centre	2	A(9)		Sí	Correspon al codi oficial del registre de centres. Ha d'estar donat d'alta a l'aplicació FIV.
CIP usuària	11	A(14)		Sí	Codi identificació de la usuària format per: - Dues primeres lletres del primer cognom.(*) - Dues primeres lletres del segon cognom.(*) - Sexe=1 dona. - Data de naixement (AAMMDD). - Província de naixement o país de naixement (veure Annex 1). - Dígit clau única: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Posarem 0 tret del cas d'usuàries diferents amb el mateix codi d'identificació (s'incrementarà en un dígit en el cas de bessones o usuàries diferents amb el mateix CIP, ex./ 0 i 1). ▪ Posarem 9 per a dones donants exclusivament (si són bessones o donants diferents amb el mateix CIP, es reduirà un dígit, ex./ 9 i 8). (*.) Si només tenen un cognom es fan servir les 4 primeres lletres. Si el cognom només té 3 lletres es posa una X a la 4a. posició. Si es diu "de XXXX" (p.e. "de Julián") no es té en compte el "de". Si el cognom porta una "ñ" s'ha de canviar per una "n".
Codi cicle transferència d'òocits	25	N(6)		Sí	Valor seqüencial únic assignat pel centre als cicles de transferència. No es podrà repetir.
Data inici cicle transferència	31	AAAAMMDD		Sí	Data d'inici del cicle de transferència. En el cas d'embrions frescos es correspon a la data d'estimulació de la Usuària per la transferència o per defecte a la data de transferència. En el cas d'embrions congelats, es correspon a la data de descongelació o per defecte a la data de transferència. Aquesta data ha de ser sempre igual o posterior a la data de recuperació (cicle d'obtenció). En algun cas de Donant on la data de recuperació dels òocits és posterior a la data d'inici de cicle de transferència de la usuària de

ANNEXES

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Any naixement de la usuària	39	N(4)		Sí	transferència, perquè es validin correctament el cicle, les dates han de ser iguals. Haurà de coincidir amb l'any amb el qual es forma el CIP de la usuària.
Província/país naixement usuària	43	A(2)		Sí	Haurà de ser una província vàlida de l'Annex 1. Haurà de coincidir amb el codi de província del CIP de la usuària. Si és nascuda a l'estranger es codificarà el país de naixement (Annex 1).
Nivell educació	45	N(2)		Sí	Codi nivell educació de la dona: 01=Analfabeta. 02=Sense estudis. 03=1º grau. 04=2º grau, 1º cicle. 05=2º grau, 2º cicle. 06=3º grau (escoles universitàries equivalents). 07=3º grau (facultats, escoles tècniques superiors o equivalents i postgraduats). 08=No classificables per graus i no prou especificats. 09=No consta.
Ocupació laboral	47	N(2)			Ocupació laboral de la dona: 01=Empresària o professional independent. 02=Assalariada. 03=Aturada. 04=Mestressa de casa. 05=Estudiant. 06=Altres. 09=No consta.
País de residència	49	A(3)		Sí	Codificació INE (relació de valors de l'Annex 2). Si és desconegut s'utilitzarà el codi 999. No són els mateixos codis que els de país de naixement.
Província de residència	52	A(2)		Sí	Província segons la codificació RIT. Si és desconeguda s'usarà 99. Per residents estrangers s'usarà el codi 55. Validació: Ha de pertànyer al país escollit anteriorment.
Municipi de residència	54	A(5)		Sí	Municipi segons codificació RIT. Si és desconegut o resident a l'estranger s'informarà amb 99900.

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
					S'informa els 3 primers dígits dels cinc que té aquest camp amb codi del municipi i els 2 últims s'ompliran amb zeros. Per exemple: Pel municipi de Barcelona ciutat s'informa 01900. Validació: Ha de pertànyer a la província escollida anteriorment.
Estat civil	59	N(1)		Sí	Estat civil de la dona: 1=Soltera. 2=Casada. 3=Vídua. 4=Separada/Divorciada. 9=No consta.
Convivència en parella	60	A(1)		Sí	1=Sí. 2=No. 9=No consta.
Data naixement de la parella	61	AAAAMDD			
Nº Cicles	69	N(2)		Sí	Si no existeixen cicles previs s'informarà amb 00.
Tipus	71	N(30)		Sí	Camp compost per CCVVWW . On CC indicarà el codi del tipus de embaràs previ, VV indica el nombre d'embarassos aconseguits amb aquest tipus, WW indica el nombre de nascuts amb el tipus d'embaràs. Com a màxim podran indicar-se 5 grups formats per CCVVWW, el que correspondrà a 5 tipus diferents d'embarassos previs. Els possibles valors de CC seran: 01=Naturals. 02=IAD. 03=FIV convencional. 04=ICSI ejaculat. 05=ICSI aspiració EE. 06=ICSI extracció TE. 07=Altres tècniques d'inseminació. 08=IAC. 09=Eclosió assistida. 10=Diagnòstic preconcepcional preimplantatori.

ANNEXES

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
					<p>Si no existeixen embarassos previs haurà d'informar-se amb 000000.</p> <p>Exemples:</p> <p>1. Dos embarassos previ naturals, amb dos nascuts naturals i un embaràs amb ICSI ejaculat, amb zero nascuts amb ICSI ejaculat: 01020204010000000000000000000000</p> <p>2. Un embaràs previ amb ICSI extracció amb TE, amb 1 nascuts amb la mateixa tècnica: 06010100000000000000000000000000</p> <p>3. Cap embaràs previ i cap nascut previ: 00000000000000000000000000000000</p> <p>Validació: El nombre d'embarassos ha de ser igual o més gran que el "Nº Cicles" previs amb TRHA.</p> <p>Validació: El nombre de nascuts ha de ser 0 si el nombre d'embarassos és 0.</p>
Causes esterilitat	101	N(1)		Sí	<p>Possibles valors:</p> <p>1=Causa femenina. 2=Causa masculina. 3=Causa mixta. 4=Sense diagnòstic. 5=Incompatibilitat. 9=No consta.</p> <p>Validació: Si la causa d'esterilitat és 1 s'informaran només els tipus de causa femenina de la usuària.</p> <p>Validació: Si la causa d'esterilitat és 2 s'informaran només els tipus de causa masculina de l'esterilitat.</p> <p>Validació: Si la causa d'esterilitat és 3 s'informaran els tipus de causa d'esterilitat masculina i femenina, com a mínim s'haurà de seleccionar una causa femenina i una masculina.</p> <p>Validació: Si la causa d'esterilitat és 4, 5 o 9 no s'informarà cap causa femenina ni masculina.</p>
Femenina patologia tubàrica	102	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Femenina anovulació	103	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Femenina ovaris poliquístics	104	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Femenina endometriosi	105	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Femenina altres	106	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Femenina desconeguda	107	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Masculina oligozoospermia	108	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Masculina astenozoospermia	109	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Masculina terazoospermia	110	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Masculina azoospermia	111	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Masculina altres	112	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Masculina desconeguda	113	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí.
Durada esterilitat	114	N(2)		Sí	Nombre d'anys. Si no es coneix la durada haurà d'informar-se amb un 00.
Tècniques RHA	116	N(10)		Sí	<p>Camp compost per CC. On CC indicarà indica el codi de cadascuna de les tècniques utilitzades.</p> <p>Els possibles valors de CC seran:</p> <p>02=FIV convencional. 03=ICSI ejaculat. 04=ICSI amb aspiració EE. 05=ICSI amb extracció TE. 06=Eclosió assistida.</p>

ANNEXES

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
					07=Diagnòstic preconcepcional preimplantatori. 08=Altres tècniques de RHA. 09=Desconeguda. 10=MIV (maduració in-vitro). 11=Transferència electiva embrionària. Exemples: 1. S'han utilitzat dues tècniques RHA: FIV convencional i Diagnòstic preconcepcional preimplantatori: 0207000000 2. S'ha utilitzat solament la tècnica RHA amb ICSI ejaculat: 0300000000 Validació: Com a mínim s'ha d'indicar 1 tècnica de TRHA i com a màxim 5. En negreta els valors que requereixen ser acompanyats d'una FIV o una ICSI.
Tipus d'embrió	126	N(1)	1,2	Sí	1=Fresc. 2=Congelat.
Procedència oòcits	127	N(1)		Sí	1=Propis frescos. 2=Donant frescos. 3=Propis congelats. 4=Donant congelats. Validació: Quan s'usen els codis 3 i 4 el nombre d'embrions transferits ha de ser igual o menor al nombre d'oòcits congelats .
Codi d'identificació de la usuària donant	128	A(14)		Sí	S'haurà d'indicar el CIP de la usuària donant. El format ha de ser el mateix que el del CIP indicat en el cicle d'obtenció. Validació: Si la procedència dels oòcits és "Pròpia", el CIP ha de ser el mateix que el del cicle d'obtenció. Validació: Si la procedència dels oòcits és "Donant", el CIP ha de ser diferent que el del cicle d'obtenció.
Codi del cicle d'obtenció d'oòcits	142	N(6)		Sí	Codi del cicle d'obtenció que es va informar per l'obtenció d'oòcits.
Codi centre procedència	148	A(9)		Sí	Codi del centre que es va informar per l'obtenció d'oòcits.
Procedència	157	A(1)	1,2	Sí	1=Parella.

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
esperma					2=Donant.
Codi identificació del donant d'esperma	158	A(14)		Sí (*)	Codi identificació del usuari donant format per: - Dues primeres lletres del primer cognom.(*) - Dues primeres lletres del segon cognom.(*) - Sexe=0 (home). - Data de naixement (AAMMDD). - Província de naixement o país de naixement (veure Annex 1). - Dígit clau única: <ul style="list-style-type: none"> Posarem 0 tret del cas d'usuàries diferents amb el mateix codi d'identificació (s'incrementarà en un dígit en el cas de bessones o usuàries diferents amb el mateix CIP, ex./ 0 i 1). Posarem 9 per a dones donants exclusivament (si són bessones o donants diferents amb el mateix CIP, es reduirà un dígit, ex./ 9 i 8). (*) Si només tenen un cognom es fan servir les 4 primeres lletres. Si el cognom només té 3 lletres es posa una X a la 4a. posició. Si es diu "de XXXX" (p.e. "de Julián") no es té en compte el "de". Si el cognom porta una "ñ" s'ha de canviar per una "n". Només s'informa si "Procedència Esperma"="Donant".
Codi banc de semen	172	A(9)		Sí(*)	S'haurà d'informar amb el codi del banc d'esperma si és procedent d'un donant. Si es desconeix s'informarà amb el codi 999999999. En cas que el banc de semen sigui fora de Catalunya cal posar 888888888. Només s'informa si "Procedència Esperma"="Donant".
Data transferència dels embrions	181	AAAAMMDD		Sí	Data de transferència dels embrions a la usuària. Validació: Aquesta data ha de ser sempre igual o posterior a la data d'inici de cicle de transferència .
Nombre d'embrions transferits	189	N(2)		Sí	Nombre d'embrions transferits a la usuària (màxim 3 per cicles no cancel·lats). Validació: El nombre d'embrions no pot ser més gran de 10 en el cas de transferències cancel·lades.
Embaràs	191	N(1)	0,1	Sí	0=No. 1=Sí. Indica si el procés ha finalitzat en embaràs o no. En cas que si, cal informar les dades de l'embaràs en l'apartat corresponent. Si hi hagut embaràs s'ha d'informar quin és el resultat d'aquest: "Nascut mort", "Nascut viu", etc... Si no

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
					tenim manera de saber el resultat, el posarem a "No consta".
Nombre sacs gestacionals	192	N(1)		Sí(*)	Nombre de sacs gestacionals que s'han creat en l'embaràs. Només s'informa si "Embaràs"="Sí". Validació: Si no s'ha produït embaràs el nombre de sacs ha de ser de 0.
Data cancel·lació transferència	193	AAAAMDD		Sí (*)	És la data de cancel·lació del cicle de transferència. Validació: Aquesta data ha de ser sempre igual o posterior a la data d'inici de cicle de transferència.
Motiu de la cancel·lació transferència	201	N(2)		Sí	Els possibles valors són: 01=Oòcits no viables/no fecundats. 02=Embrions no viables/no evolutius. 03=Altres motius. 04=Embrions lisats (fracàs de descongelació). 05=Embrions anormals. 06=Diagnòstic anormal. Si no s'informa el motiu de cancel·lació s'haurà d'informar el camp amb un 00. Validació: Si s'informa el motiu, s'ha d'haver informat la data de cancel·lació de la transferència. Si la transferència es cancel·la per "Oòcits no viables", hi ha d'haver oòcits al cicle d'obtenció. Si la transferència es cancel·la per "Embrions no viables", hi ha d'haver embrions al cicle d'obtenció. S'ha d'indicar el nombre d'embrions que s'anaven a transferir, però que no s'han transferit.
Camp lliure	203	A(298)		Sí	S'haurà d'informar 298 espais en blanc, per a aconseguir la longitud obligatòria de 500 caràcters.

(*) Indica obligatorietat si s'informen determinats camps.

1.1.4 Format del registre d'embaràs

Els registres d'aquest tipus tindran la següent estructura:

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
Tipus de registre	1	N(1)	3	Sí	Identificador registre embaràs.
Codi centre	2	A(9)		Sí	Correspon al codi oficial del registre de centres. Ha d'estar donat d'alta a l'aplicació FIV.
CIP usuària	11	A(14)		Sí	Codi identificació de la usuària format per: - Dues primeres lletres del primer cognom.(*) - Dues primeres lletres del segon cognom.(*) - Sexe=1 dona. - Data de naixement (AAMDD). - Província de naixement o país de naixement (veure Annex 1). - Dígit clau única: <ul style="list-style-type: none"> Posarem 0 tret del cas d'usuàries diferents amb el mateix codi d'identificació (s'incrementarà en un dígit en el cas de bessones o usuàries diferents amb el mateix CIP, ex./ 0 i 1). Posarem 9 per a dones donants exclusivament (si són bessones o donants diferents amb el mateix CIP, es reduirà un dígit, ex./ 9 i 8). (*) Si només tenen un cognom es fan servir les 4 primeres lletres. Si el cognom només té 3 lletres es posa una X a la 4a. posició. Si es diu "de XXXX" (p.e. "de Julián") no es té en compte el "de". Si el cognom porta una "ñ" s'ha de canviar per una "n".
Codi cicle transferència	25	N(6)		Sí	Valor del codi de cicle de transferència associat l'embaràs.
Número de fetus	31	N(2)		Sí	Valor seqüencial que identifica als diferents fetus de l'embaràs de la usuària.
Resultat del fetus	33	N(2)		Sí	Valors: 01=Embaràs ectòpic. 02=Avortament espontani. 03=Reducció embrionària. 04=Avortament induït. 05=Nascut mort. 06=Nascut viu.

ANNEXES

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
					07=Mort neonatal. 09=No consta.
Setmanes de gestació	35	N(2)		Sí	Valor numèric. Si no consta s'informarà amb 00. Validació: El nombre de setmanes ha d'estar entre 0 i 46.
Sexe	37	N(1)		Sí	Valors: 1=Masculí. 2=Femení. 3=Indeterminat. 9=No consta.
Data part	38	AAAAMDD		Sí(*)	S'informa si el resultat del fetus és 05, 06 o 07. Validació: Aquesta data ha de ser posterior a la data de transferència sumant-li les setmanes de gestació (deixant 4 setmanes amunt i avall de marge per qüestions tècniques).
Pes en néixer	46	N(4)		Sí(*)	Pes en grams. S'informa amb 0000 si el resultat del fetus és 01, 02, 03 o 04, sinó s'informa amb un valor positiu. Validació: El pes ha d'estar entre els 400 i els 5000 grams.
Tipus part	50	N(1)		Sí(*)	Valors: 1=Espontani. 2=Instrumental. 3=Cesària. 9=No consta. S'informa si el resultat del fetus és 05, 06 o 07.
Data mort	51	AAAAMDD		Sí(*)	Només s'informarà quan el resultat del fetus és 07. Validació: Aquesta data ha de ser posterior a la data de transferència sumant-li les setmanes de gestació (deixant 4 setmanes amunt i avall de marge per qüestions tècniques).
Diagnòstic prenatal	59	N(2)		Sí	Valors: 00=Sense malformacions. 01=Cromosomopaties. 02=Malalties genètiques monogèniques.

Camp	Posició	Format	Valors	Obligatori	Comentaris
					03=Malalties genètiques multifactorials. 04=Malformacions d'origen no genètic majors. 05=Malformacions d'origen no genètic menors. 06=Altres. 09=No consta.
Diagnòstic postnatal	61	N(2)		Sí(*)	Valors: 00=Sense malformacions. 01=Cromosomopaties. 02=Malalties genètiques monogèniques. 03=Malalties genètiques multifactorials. 04=Malformacions d'origen no genètics majors. 05=Malformacions d'origen no genètics menors. 06=Altres. 09=No consta. S'informa quan el resultat del fetus és 05, 06 o 07.
Camp lliure	63	A(438)			S'haurà d'informar 438 espais en blanc, per a aconseguir la longitud obligatòria de 500 caràcters.

(*) Indica obligatorietat si s'informen determinats camps.

12.2 ANNEX 2: Identificadors de les variables sol·licitades

IdentObt	Identificador Obtenció
oanycanc	Any cancel.lació obtenció
oanyrec	Any recuperació oòcits
oocitrec	Oòcits recuperats
oocitfec	Oòcits fecundats
oembrfre	Embrions fresc
oembrcon	Embrions congelats
oocitcon	Oòcits congelats
IdentTra	Identificador Transsferència
tcausest	Causa esterilitat
tfepatub	Femenina patologia tubàrica
tfeanovu	Femenina anovulació
tfeovpol	Femenina ovaris poliquístics
tfeendom	Femenina endometriosi
tfealtre	Femenina altres
tfedesco	Femenina desconeguda
tmaoligo	Masculina oligozoospermia
tmaasten	Masculina astenozoospermia
tmaterat	Masculina teratozoospermia
tmaazoos	Masculina azospermia
tmaaltre	Masculina altres
tmadesco	Masculina desconeguda
tduraest	Durada esterilitat
ttipuemb	Tipus embrions
tproocit	Procedència oòcit
tproesp	Procedència esperma
tanytran	Any transferència
tembtran	Nombre embrions transferits
tembara	Embaràs
tsacgest	Nombre sacs gestacionals
tanycanc	Any cancel.lació transferència
enumfetu	Número de fetus
eresfetu	Resultat fetus
esetges	Setmanes gestació
epesneix	Pes en nèixer
etipupar	Tipus de part
ediapren	Diagnòstic prenatal

12.3 ANNEX 3: Informe d'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica.



Informe del Comitè Ètic de Investigació Clínica

Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comitè Ètic de Investigació Clínica
Parc de Salut MAR

CERTIFICA

Que este Comitè ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2014/5872/I titulado "RESULTATS PERINATALS DELS NENS NÀSCUTS DESPRES DE LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONS CONGELAT Y DESCONGELATS. ESTUDI DE LA COHORT CATALANA" propuesto por el Dr. MIGUEL ANGEL CHECA VIZCAÍNO del Servicio de Obstetrícia y Ginecología del Hospital del Mar.

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan está plenamente justificado.

Y que este Comitè acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital del Mar por el Dr. MIGUEL ANGEL CHECA VIZCAÍNO como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 25 de Noviembre de 2014.

Lo que firmo en Barcelona, a 27 de Noviembre de 2015

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
CEIC - PARC DE SALUT MAR



Firmado:
Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo

CEIC – Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Telèfon 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@mim.es | www.parcdesalutmar.cat

12.4 ANNEX 4: Publicació del treball en forma d'article

DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.021

Índex de taules

Taula 1. Edat materna a les cohorts i subgrups.

Taula 2. Durada de l'esterilitat a les cohorts.

Taula 3. Procedència de l'esperma a les cohorts.

Taula 4. Nombre d'embrions transferits.

Taula 5. Característiques perinatals dels nens nascuts després de transferència embrionària en fresc i congelat.

Taula 6. Distribució del pes al naixement en categories.

Taula 7. Distribució de l'edat gestacional en categories.

Taula 8. Distribució dels casos en funció de la via de part.

Taula 9. Distribució dels casos de mortalitat perinatal.

Índex de figures

Figura 1. Prevalença global de l'esterilitat primària i secundària al 2010, per edat de la dona.

Figura 2. Prevalença d'esterilitat primària i secundària, presentada com a percentatge de dones que busquen embaràs, en el percentatge de dones en edat reproductiva, al 1990 i 2010.

Figura 3. Taxa total de fertilitat de la Unió Europea al 2016. Dades extretes de l'Eurostat report.

Figura 4. Taxes de fertilitat i edat mitjana a la maternitat a Europa entre 2001-2015.

Figura 5. Evolució de l'edat mitjana de les dones espanyoles al tenir el primer fill. Adaptació de dades obtingudes del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Figura 6. Evolució de l'activitat de RHA a Catalunya entre 2001-2014.

Figura 7. Esquema del procés de FIV.

Figura 8. Protocol de vitrificació/descongelació d'embrions amb mètode Cryotop ©

Figura 9. Protocol de vitrificació/desvitrificació d'òocits amb mètode Cryotop ©

Figura 10. Proposta de pràctica clínica per programar els diferents protocols de preparació endometrial.

Figura 11. Indicacions d'ovodonació per ordre de freqüència (Adaptació Taula 1 dels Protocols de pràctica clínica de la Societat Espanyola de Fertilitat).

Figura 12. Evolució dels cicles de TE i nombre de centres autoritzats per la pràctica de TRA.

Figura 13. Procés de selecció i distribució de pacients: població d'òvuls propis.

Figura 14. Procés de selecció i distribució de pacients: població de receptores d'òocits.

Figura 15. Distribució gràfica del pes al naixement en categories.

Figura 16. Distribució gràfica de l'edat gestacional en categories.

Figura 17. Distribució gràfica dels petit per edat gestacional (PEG).

Figura 18. Distribució gràfica dels casos en funció de la via del part.

Figura 19. Distribució gràfica dels casos de mortalitat perinatal.