

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

LAGUNDURIKO UGALKETA TEKNIKAK ESKLEROSI ANIZKOITZA DUTEN EMAKUMEENGAN

Segurtasun eta eraginkortasun profilen analisisa

Egilea /Autor:
Johanna Ramírez Romero

Zuzendaria / Director/a:
Aintzane Rabanal Nuñez

© 2021, Johanna Ramírez Romero

AURKIBIDEA

1. Sarrera	1-11 orrialdeak
1.1. Esklerosi Anizkoitza. Orokortasunak.....	1. orrialdea
1.2. Esklerosi Anizkoitza emakumeetan. Generoaren araberako epidemiologia eta faktore hormonalak	2. orrialdea
1.3. Esklerosi Anizkoitza eta Haurdunaldia	3. orrialdea
1.4. EA eta Laguntza bidezko Ugalketa Teknikak	6. orrialdea
2. Helburuak	12. orrialdea
2.1. Helburu nagusia	12. orrialdea
2.2. Bigarren mailako helburuak	12. orrialdea
3. Materialak eta metodoak	12-16 orrialdeak
3.1. Pazienteak	12. orrialdea
3.2. Alderdi etikoa	13. orrialdea
3.3. Datuak batzea.....	13. orrialdea
3.4. Analisi estatistikoa	14. orrialdea
4. Emaitzak.....	16-29 orrialdeak
4.1. Pazienteen ezaugarriak	16. orrialdea
4.2. Lagunduriko ugalketa tekniken segurtasuna	19. orrialdea
4.3. Lagunduriko ugalketa tekniken emaitzak.....	27. orrialdea
5. Eztabaida.....	29-39 orrialdeak
5.1. LUT jaso zuten pazienteen profila	29. orrialdea
5.2. LUT teknikak	30. orrialdea
5.3. Seguruak al dira LUT teknikak EAdun pazienteengan?	32. orrialdea
5.4. Eraginkorrak dira LUT teknikak EAdun pazienteengan?	37. orrialdea
5.5 Etorkizuneko ikerketak	39. orrialdea
6. Ondorioak	39-40 orrialdeak

6.1. Ondorio nagusiak	39. orrialdea
6.2. Bigarren mailako ondorioak	40. orrialdea
7. Bibliografia.....	41-45 orrialdeak

1. SARRERA

1.1. ESKLEROSI ANIZKOITZA. OROKORTASUNAK.

Esklerosi anizkoitza (EA) nerbio sistema zentralari eragiten dion hanturazko gaixotasuna da, zeinetan, hasierako estadioetatik entzefalo eta hezur-muinean inflamazioa, desmielinizazioa eta axoien galera ematen diren (1). Etiologia oraindik guztiz argia ez bada ere, ikusi da autoimmunitatearen papera funtsezkoa dela, honetan eragina duten ingurugiro eta faktore genetikoekin batera (2,3). Eritasun honek, heldu gazteei eragiten die nagusiki, eta aldakortasun interindibiduala egon arren, gaixoen funtzionaltasunean, bizi kalitatean eta baita alor ekonomikoan ere daukan inpaktua aipagarria da. Gaur egun, jende gaztearen artean ezgaitasun neurologikoaren kausa garrantzitsuenetako bat da, gaitz kroniko eta progresiboa den heinean (2).

EAREN agerpen klinikoa oso heterogeneoa da, bai azalduko sintoma eta zeinuetan baita hauen larritasunean ere. Izan ere, eragina motorea, sentsitiboa, autonomikoa edo ikusmenari eragiten diona izan daiteke, kaltetzen diren nerbio-zuntzak zeintzuk direnaren arabera (4).

Halaber, ezgaitasun neurologikoa agerpenetan ematen da, hots, denbora tarte batean zehar sintomatologia azaltzen da (3-4 astez, batz bestea) eta hurrengo hilabeteetan zehar era progresiboan desagertzen da. Gaixotasuna nola azaltzen den eta beronen eboluzioa aintzat hartuta hainbat EA azpi-mota bereizi izan dira klasikoki: forma errekurrente errezidibantea (ohikoena, sintomatologia neurologikoa bat-batean agertzen da eta ostean pazientea egoera basalera itzultzen da), forma progresibo-errekurrentea (hasieratik progresiboa, agerpenak noizbehinka pairatzen dira eta hauen ostean ez da egoera basala lortzen), primarioki progresiboa (hasierako krisi baten ostean etengabe okertzen den eboluzioduna, agerraldirik gabea) eta sekundarioki progresiboa (hasieran errekurrente errezidibantea izanik, patroia aldaketa bat jasan ostean progresibo bilakatzen dena) (2,5).

EA gaixotasun desmielinizatzaile ohikoena da, zeinen prebalentzia 100.000 biztanleko 50-300 artekoa den, munduan zehar 2-3 milioi pertsona eraginez (2). Hala ere, aldakortasun geografikoa badago, Europa eta Ipar Amerikan prebalentzia Sahara

azpiko Afrikan edo Ekialdeko Asian baino altuagoa izaki, batik bat (6). Azken hamarkadetan gaixotasun honen intzidentzia handitu da, batez ere emakumezkoengan, nahiz eta herrialde garatuetan gaixo hauen bizi itzaropena areagotu den hilkortasuna murriztearekin batera (6).

1.2. ESKLEROSI ANIZKOITZA EMAKUMEETAN. GENEROAREN ARABERAKO EPIDEMIOLOGIA ETA FAKTORE HORMONALAK.

Aipatu moduan, EA ohikoagoa da emakumeetan gizonetan baino. Ikerketa epidemiologikoek adierazi dute gaixotasunaren intzidentzia emakumeetan bikoiztu dela 1970. urtetik hona, Danimarkako erregistroaren arabera (7). Horrela, emakume helduen intzidentzia adin bereko gizonen bikoitza izatetik hirukoitza izatera igaro da. Zehazki adin ugalkorrean dauden emakumeetan gailentzen da, hauen artean lehen sintomak kasuen %90ean 50 urteren aurretik agertuz (20-45 urteren artean kasu gehienetan) (8).

Generoari loturiko intzidentzia desberdintasun honen atzean, faktore hormonal edo sexu kromosomekin erlazioa topa genezake, gaia guztiz argitua ez dagoen arren (9). Izan ere, sexu-hormonek paper garrantzitsua jokatzen dute nerbio-sistema, sistema immune eta endokrinologikoaren baitan. Arrazoi berberagatik, emakumearen bizitzan zehar gertatzen diren aldaketa hormonalek (hala nola pubertaroak, haurdunaldiak, puerperioak edo menopausiak) gaixotasunaren eboluzioan isla izan dezakete. Emakumeetan, gaixotasuna prebalenteagoa izateaz gain, hasiera goiztiarragoa izan ohi da, birgaixotzeak ugariagoak dira eta progresioa azkarragoa. Gizonetan gaitzaren ondorioak larriagoak dira (8,10).

Efektu hormonalei gagozkiela, entzefalitis alergiko esperimental ereduetan ikusi da testosterona, progesterona eta estrogenoak (17 β -estradiola, E2 zein estriola-E3) neurobabesleak direla eragin antiinflamatorioa izatearekin batera. Hantura aurkako estrogenoen eragina CD4⁺ eta CD25⁺ T zelula erregulatzaileretan, B zelula erregulatzaileretan eta zelula dendritikoetan (8) dauden ER α eta ER β (11) hartzaile nuklearrei lotzearen ondorioz eman daitekeela proposatu da, baita makrofagoen erantzun immunean parte hartzeko gaitasuna aldatzearen ondorioz ere. Sexu hormonon maila baxuak hantura bultzatzen duten zitokina maila altuekin erlazioan dira, batik bat tumore nekrosi faktorearekin (12). Halaber, mota horretako hartzaile

nuklearrak astrozitoetan ere topa daitezke, haien ligandoek desmielinizazioa ekidin dezaketelarik erremielinizazioa bultzatuz eta neurobabesle bilakatuz. Progesterona, osterantzean, axoi babeslea dela ikusi da, erremielinizaioa bultzatzen duelarik. Testosteronak transmisio sinaptikoan jazotzen diren hutsegiteak berreskura litezkeela egiaztatu da hipokanpo mailan (8). Gainera, EAren tratamenduan sexu hormonon potentzial terapeutikoa frogatzen ari dira entsegu klinikoetan (13).

1.3. ESKLEROSI ANIZKOITZA ETA HAURDUNALDIA

Kontuan izanik gaixotasuna daukan populazioa zelakoa den, hots, adin ugalkorrean dauden emakumeak direla hein handi batean, haurdunaldia kontuan hartu beharreko bizitza-gertakizuna da. Aditzera eman da EAren diagnostikoaren ostean pazienteen %20-33 inguruk seme-alabak izango dituela (8), hala eta guztiz ere, famili plangintzan eragin sakona izan dezake gaixotasun neurodegeneratibo honen diagnostikoak (14).

1998.urtean Confavreux et al.ek argitara eman zuten Pregnancy in Multiple Sclerosis (PRIMS)(15) ikerketaren aurretik, EA pairatzen zuten emakumeei haurdun gera ez zitezen gomendatzen zitzairen, haurdunaldiak berak gaixotasunaren eboluzioan izan zezakeen eragina ez baitzen guztiz argia. Azterlan prospektibo horrek lehenengoz adierazi zuen haurdunaldian zehar birgaixotzeak murrizten zirela eta nahiz eta erdiberriaroko lehenengo 3 hilabeteetan areagotu, erdizetik urtebetera haurdunaldi aurreko egoerara itzultzen zirela (16).

Urteak aurrera joan ahala, gaixotasunari buruzko jakintza areagotzeaz beste, gaixotasuna eraldatzen duten farmako batzuen segurtasuna frogatzen ari dira haurdunaldian. Azken meta-analisisien arabera bat-bateko haur-galtze, jaio berri goiztiar eta sortzetiko malformazio ohikoenen arrisku erlatiboa ez da kontrol taldean baino altuagoa Interferoiak, Glatiramero Azetatoa edo Natalizumab hartu zuten emakumeetan. Ostera, Fingolimod, Azatioprina eta Rituximab farmakoentzat ikertutako populazioa murriztegia da oraindik datuak orokortzeko (17). Egun, Espainia mailan, azken urteetan eman diren fitxa teknikoan aldaketak direla eta, Interferoia eta Glatiramero Azetatoa pazienteak haurdun gelditu arte mantendu daitezke, haurdunaldian zehar ere jarraitzea posiblea delarik onura-arrisku balantza egokia den eta klinikoki aholkatuta dagoen kasuetan (18–21).

Gauzak horrela izaki, 1960-2020 urteen arteko datuak aztertu dituen ikerketa batean (22) iragarri da esklerosi anizkoitza duten pazienteengandik urtero jaiotako ume kopurua areagotzen ari dela, alegia, jaiotze tasaren joera goranzkoa dela EA duten emakumeen artean, populazio orokorrean beherazkoa den heinean. Urtero gaixotasuna duten emakumeengandik sortzen diren umeen kopurua areagotuz badoa ere, oraindik ez da berdindu talde osasuntsuaren jaiotzen tasekin (23).

Bada, EA pairatzen duen emakume batek haurdunaldia begiesten duenean, hainbat dira aintzat eduki beharreko aferak, ugalkortasuna, haurdunaldiaren eragina eritasunaren eboluzioan, esperotako emaitza obstetrikoak edo ondorengoen arriskua gaixotasuna nozitzeko kasu (24).

1.3.1. Ugalkortasuna

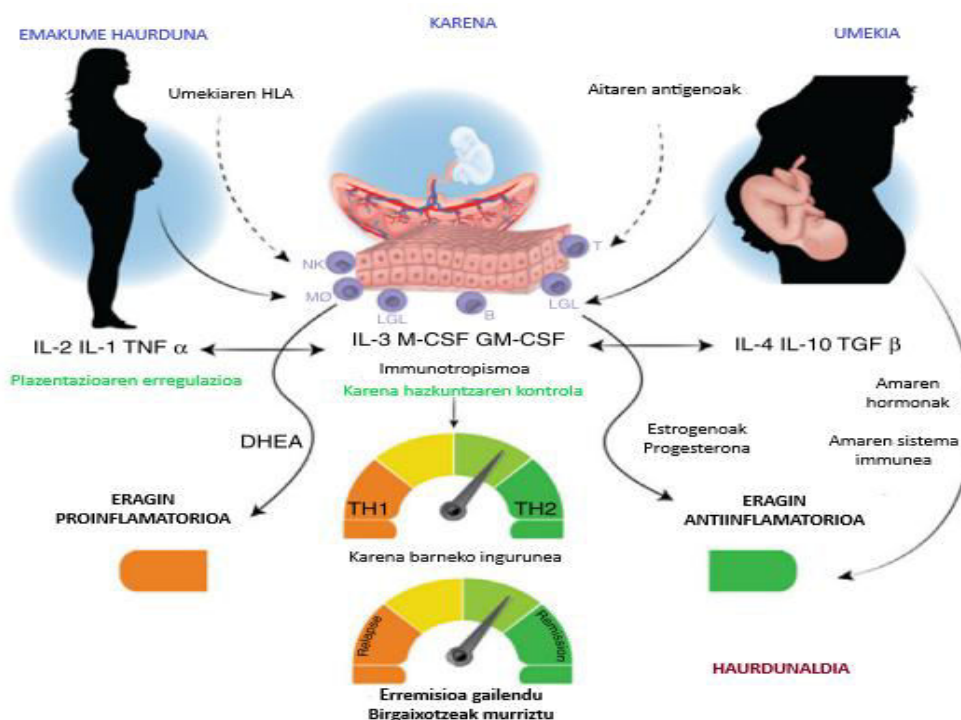
Egun dauden ikerketek ez dute guztiz argitzen EA sufritzen duten emakumeen ugalkortasuna murriztuta dagoen edo ez (25). Oraindik ez dago oinarri sendorik gaixotasunak azpiugalkortasuna eragin dezakeenik frogatzen duenik, nahiz eta ikusi den gaitzaren hasieraren aurretik seme-alabarik ez duten emakumeen kopurua handiagoa dela etorkizunean EA garatuko duten emakumeen taldean, honek gaixotasun preklinikoak emankortasunean eragina izan dezakeela adieraz lezakeelarik (26). Hala eta guztiz ere, gaixotasunak berak eta honen diagnosiak amatasunaren planteamenduan eragina duela gauza jakina da, emakume hauek erabaki hau denboran atzeratu ohi baitute. Adina izaten da, beraz, normalean haien faktore erabakigarriena haurdunaldia lortzeko orduan (27).

1.3.2. Haurdunaldiaren eragina gaixotasunean

Dirudenez, haurdunaldiak ez du EAean birgaixotzeak izateko arriskua handitzen. Aurretik aipatu dugun PRIMIS (15) ikerketa prospektiboa izan zen datu hauek kaleratzen lehena. Honetan, EA pairatzen zuten 12 herrialde europarreko 254 emakume jarraitu ziren 269 haurdunalditan zehar, baita haurdunaldi osteko 12 hilabetetan ere. Urteroko birgaixotze tasa behatuz azaldu zen haurdunaldi aurretik 0,7koa zela eta 0,5, 0,6 eta 0,2koa haurdunaldiko lehenengo, bigarren eta hirugarren hiruhilekoetan, hurrenez hurren. Erditze osteko lehen hiru hilabeteetan, baina, tasa

1,2ra igotzen zen, nahiz eta hurrengoetan egonkoritu haurdunaldi aurreko egoerara igaroz, gaixotasunaren epe luzerako okertzerik gabe. (28).

Emaitza hauek honen ostean egindako ikerketetan berretsi dira. Haurdunaldian zeharreko birgaixotzeen gutxitzea haurdunaldiari loturiko hormonekin (E2, progestageno, prolaktina e.a.rekin) erlazionatzen dela dirudi, hauek altuenak diren garaian (hirugarren hiruhilekoan) birgaixotze gutxien azalduz. Horrez gain, gauza jakina da haurdunaldiak berak jasankortasun immunea sortzen duela. Izan ere, gertakizun hau garrantzitsua da amaren sistema immuneak umekiaren aurkako errefuxa erantzunik sor ez dezan. Antza denez, umekia babesteko eragin honek eritasun autoimmunea den EAren birgaixotzeak gutxitzen ditu, amaren, fetuaren eta karenaren arteko elkarrekintzari esker. Izan ere, T zelula erregulatuak areagotzen dira, T zelula laguntzaileak (Th1/Th17) eta baita NK zelulak murriztuz. Horrela, amaren immunitate zelularri dagokionez egoera antiinflamatorioa gailentzen da, birgaixotzeak ekidinez (10) (**1. Irudia**).



1. Irudia. Haurdunaldiaren eragina gaixotasun autoimmuneetan. Eragin antiinflamatorioaren gailentzea errefuxaren aurka. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. Immunology. 2019;156(1):9–22. Moldatua.

Haurdunaldian zehar birgaixotzeak ez ugaritzeaz beste, epe luzera, itxuraz haurdunaldiak ez du gaixotasunaren eboluzioan okertzerik eragiten (29). Are gehiago, EAren diagostiko ostean seme-alabak dituzten emakumeen epe luzerako ezgaitasunaren progresioa motelagoa da nonbait, azkarragoa izanik, osterantzean, emakume nuliparoetan (30).

1.3.3. Emaitza obstetrikokoak

EA pairatzen duen emakume baten haurdunaldia osasuntsu dagoen batenaren antzekoa da. Finkelsztejn et al.en errebisio sistemiko eta meta-analisiaren arabera (31) haur galtze eta jaioberriaren sortzetiko malformazioen intzidentzia ez da altuagoa EA duten emakumeetan, ezta jaioberriaren hilkortasuna ere.

Erditze bideari dagokionean, itxuraz zesarea gehiago egiten dira gaixotasuna duten emakumeetan, baina, aldakortasun geografikoa eta kulturala gogoan izan beharreko faktore baldintzatzaileak dira, hauen arabera, herrialde batzuetan besteetan baino gehiago hautesten baita aukerazko zesarea egitea. Era horretan, EA errekorrente errezidibantea duten emakumeengan zesarea egitea ez da derrigorrezkoa, erditzeko modu oro eta anestesia epidurala aintzakotzat hartu behar direlarik (14).

1.3.4. Ondorengotzaren arriskua esklerosi anizkoitza pairatzeko

EA nozitzen duten emakumeen artean haien ondorengoei gaixotasuna transmititzeko aukera, asko arduratzen dituen aferra da, askotan seme-alabarik ez edukitzera bultzatzen dituen (14). EA heredatzeko aukera (%2-3 gurasoetako batek badu eta %6-12 biek badute) baxua bada ere, agregazio familiarra gaixotasunaren ezaugarri epidemiologikoa da, gaitza pairatzeko arriskua handitzen duten faktoreak hereda baitaitezke, hala nola HLARI loturiko aldaera konketuak (8,14).

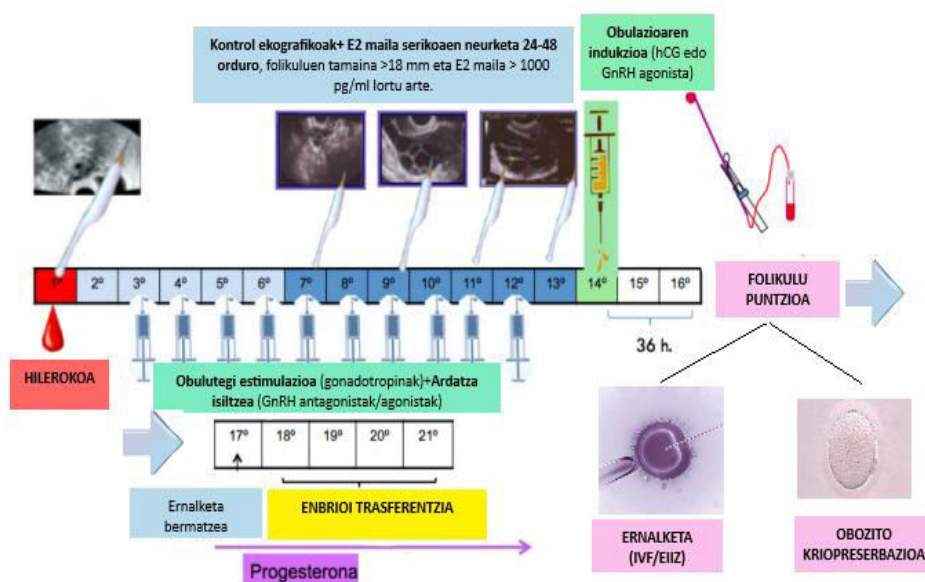
1.4. ESKLEROSI ANIZKOITZA ETA LAGUNTZA BIDEZKO UGALKETA TEKNIKAK

Antzutasuna edo azpi ugalkortasuna, definizioz, 12 hilabetetan babesik gabeko sexu harreman erregularrak izanik haurdunaldi klinikoa lortzeko ezintasuna da, baita

ugaltzeko gaitasunaren murriztea banako bezala edo bikote baten ezaugarri lez. Berau primarioa izango da emakumeak inoiz haurdunaldirik lortu ez badu, sekundarioa, osterantzean, aurretiko haurdunaldirik izan badu (32).

Munduan zehar 186 milioi pertsona baino gehiagok sufritzen dute azpi ugalkortasuna, garapen bidean dauden herrialdeetan batez ere, non lau bikote bakoitzeko batek ugaltzeko arazoak izango dituen. Bataz beste, arazo honen intzidentzia %8-12koa da, munduko zenbait zonaldeetan, hala nola hego eta erdialdeko Asian, Sahara azpiko Afrikan edo ekialdeko zein erdialdeko European intzidentzia %30 ekoa izatera hel daitekeelarik. Ugalkortasunean eragin negatiboa duen faktorerik garrantzitsuenaren adina da (33).

Murriztutako ugalkortasunari aurre egiteko laguntza bidezko ugalketa teknikak (LUT) garatu dira. Prozedura hauetan, protokolo ezberdinak erabiltzen dira gaur egun, iraupen luzera desberdinekoak. Iraupenaren erantzule, hein handi batean hipotalamo-hipofisi-obulutegi ardatza manipulatzeko erabiltzen diren protokolo farmakologikoak dira.



2. Irudia. Lagunduriko Ugalketa Teknikak , obulutegi estimulazio ziklo baten eskema. Behin folikulu puntzioa burututa, obozitoak izoztu edo emaldu daitezke (IVF edo EIIZ bidez).

Teknika hauei gagozkiela (**2. Irudia**), obulutegiak era exogenoan estimulatzen diren gonadotropina desberdinak erabili ohi dira, normalean giza gonadotropina menopausikoak (HMG), hormona folikulu estimulatzaile birkonbinantea (FSHr) edo bien elkarteak. Klomifenoa ere erabil daiteke, normalean intseminazio artifiziala burutzen denean (27). Estimulazio honetan zehar obulazioa eragingo lukeen LH (hormona luteinizatzailea) endogeno pikua ekiditeko, ardatz hipotalamo-hipofisio-barikoa isiltzea beharrezkoa da. Horretarako, GnRH (gonadotropina hormona askatzailea) agonistak edo antagonistak erabil daitezke. Agonistek, ardatzaren pulstuskaritasuna desagerraraziz eragin antagonista burutzen dute, baina, kasu hauetan beharrezko denbora epea luzeagoa da, eragin hipoestrogenikoak agerikoak dira eta Cochrane berrikusketen arabera hiperestimulazio obarikoaren arrisku handiagoa dute. Ostera, antagonistek eragin azakarragoa dute, hiperestimulazio arriskua murriztuz eta bizi jaio berrien tasa berdina lortzen dira (34). Behin estimulazio egokia jasota, kontrolaturiko obulazioa bultzatzen da, giza koriogonadotropina (hCG) hormona erabiliz, jarraian progesterona emanaz fase luteoa mantentzeko. Ernalketa umetoki barneko intseminazioaren (UBI), in vitro fekundazioaren (IVF) edo esperma injekzio intrazitoplasmikoaren (EIZ) bidez burutzen da (27).

Aurretik aipatu legez, oraindik ez dago guztiz frogatuta EAk ugalkortasuna murrizten duenik. Hala ere, gaixotasun neurodegeneratibo honen intzidentzia emakumezkoengan igotzen ari den bezalaxe, mundu mailan azpi ugalkortasunarena ere gorantz doa, horregatik, biak elkarrekin aurki genitzake. Gainera, nahiz eta eritasunak berak ugalkortasuna ez urritu EA pairatzen duten emakumeak seme-alabarik gabekoak izan daitezkeen ohikoa da eta maizago behar izaten dituzte LUT haurdunaldia erdiesteko, seguruenik gaixotasunaren diagnostikoaren ostean haurduntze adina atzeratzen dutelako, Finaldiako ikerketa baten arabera (35).

Ez da ezaguna EA pairatzen duten emakumeen artean zenbatek behar izaten dituzten LUT (25), baina, ikusirik geroz eta paziente gehiagok haurdunaldia begiesten dutela, teknika hauek eraginkorrak izateaz gain seguruak direnez ezagutzea funtsezkoa da, ugalketa gomendio egokiak ematekotan. Gai honen bueltan orain arte eginiko ikerketak urriak dira, lagin tamaina txikiak eta gainera, elkar kontraesaten duten ondorioak lortzen dituztenak (**1. Taula**).

1. Taula. Lagunduriko Ugalketa Tekniken eragina Esklerosi Anizkoitzaren birgaixotzeetan. Argitaratutako lanen laburpena. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. Clin Immunol. 2013;149(2):219–24. Moldatua

Herrialdea	Autorea	Ikerlanaren diseinua	n	LUT Ziklo kopurua	Protokoloa	Emaitzak
Frantzia	Laplaud	Erretrospektiboa	6	10	6 GnRH agonista 4GnRH antagonista	Birgaixotze gehiago Eraginik ez
	Michel	Erretrospektiboa	32	70	48 GnRH agonista 19GnRH antagonista	Birgaixotze gehiago Eraginik ez
Alemania	Hellwig	Erretrospektiboa	6	14	9 GnRH agonista 5GnRH antagonista	Birgaixotze gehiago Birgaixotze gehiago
	Hellwig	Erretrospektiboa eta Prospektiboa	23	78	33GnRH agonista 11GnRH antagonista	Birgaixotze gehiago Birgaixotze gehiago
Argentina	Correale	Prospektiboa	16	26	GnRH agonista	Birgaixotze gehiago
AEB	Bove	Prospektiboa	12	22	7GnRH agonista 2GnRH antagonista 11Bestelakoak	Eraginik ez Eraginik ez

LUT: Lagunduriko ugalketa teknika; GnRH: Gonadotropina hormona askatzailea; n: Emakume kopurua

2006. urtean Laplaud et al.en ikerlan frantziarrak (36) lehenengoz IVF teknikak jaso zituzten EAdun emakumeetan jazotako birgaixotzeen berri eman zuen. Azterlan honetan, era erretrospektiboan EA errekurrente erreidibantedun 6 paziente ikertu ziren, guztira 10 IVF ziklo izandakoak. Paziente guztiek LUT aurreko urtean gaixotasuna eraldatzen duen tratamendu farmakologikoa eten zuten eta teknikaren aurreko 3 hilabeteetan ezeinek ez zuen birgaixotzerik izan. IVF burutzeko FSHr erabili zen guztietan, 6 pazientetan GnRH agonistekin batera eta beste 4etan GnRH antagonistekin. Paziente hauek urteroko birgaixotze tasa neurtu zen, tratamenduaren aurretik, tratamenduaren osteko hiru hilabeteetan eta urtebete igarota. Ondorioztatu zen urteroko birgaixotze tasa altuagoa zela tratamenduaren osteko 3 hilabeteetan ($2,4 \pm 2,8$) tratamendu aurreko hiruhilekoan ($0,5 \pm 1,2$) eta tratamendu osteko urtean ($0,4 \pm 1,2$) baino. Hala ere, igoera hau bakarrik GnRH agonistekin trataturiko emakumeengan ikusi zen, 6 pazientetatik 5ek izan baitzuten birgaixotzerik, osterantzean, GnRH antagonisten taldean ez zen birgaixotzerik jaso.

Frantzian bertan, 2012.urtean, aurretiaz lortutako emaitzak berresteko asmoz, paziente gehiagoren historia klinikoen errebisio sistemikoa burutu zuten Michel et al.ek (37) aldagai anitzeko analisi estadistikoak plazaratuz. Erretrospektiboki ikertutako kohortea 32 emakumek osatu zuten, 70 LUT ziklo egin zirelarik (32 IVF eta 35 EIIZ) . Horietatik 18k ez zuten inoiz tratamendu immunomodulatzailerik jaso LUT aurretik, eta 10ek, 19 ± 5 hilabete lehenago eten zuten. IVF zikloetan FSH eta GnRH agonistak (48 pazientetan) edo GnRH antagonistak (19 kasutan) erabili ziren. Birgaixotzeak behatuz, ikusi zen urteroko birgaixotze tasa areagotzen zela orokorrean ($1,6 \pm 2,4$) tratamendu osteko 3 hilabeteetan, aurreko 3rekin alderatuz ($0,8 \pm 1,61$), baina, agonisten kasuan soilik zen esanguratsua ezberdintasuna ($1,6 \pm 2,29$). Antagonisten kasuan, kontrara, ez zen birgaixotze kopurua handitzen zenik nabaritu. Lan honek, birgaixotzeak GnRH agonistekin erlazionatzeaz beste, arrakastarik gabeko IVFekin erlazionatu zituen, haurdunaldia erdiesten zutenetan birgaixotzeak urriagoak baitziren.

Alemanian ere egin dira gai honi buruzko ikerketak. 2008. urtean, Hellwig et al.ek lehen lan bat argitaratu zuen (38), zeinetan era erretrospektiboan EA errekkurrente erremittedun 6 emakume behatu ziren 14 LUT burutu zituztenak (2 pazientek IVF eta 4k EIIZ) EAren tratamendua guztiek etenda zeukatelarik. Farmakologikoki kasu hauetan gonadotropinak erabili ziren, kasu batzuetan (9 ziklotan) GnRH agonistak erabiliz eta besteetan (5 ziklotan) GnRH antagonistak. Kasu honetan ere urteroko birgaixotze tasak altuagoak izan ziren tratamendu osteko 3 hilabeteetan ($1,02 \pm 0,86$) tratamendu aurretik baino ($0,29 \pm 0,26$). Hala ere, ikerketa honetan bai GnRH agonistekin zein antagonistekin gertatzen zen hau, aurretiko frantziar ikerketetan ez bezala. Talde berdinak bigarren argitalpen batean (39) paziente kohorte handiago batean sendartu zituen lortutako emaitzak, 23 emakume jarraituz (14 era prospektiboan) 78 LUT ziklotan zehar (32 UBI, 15 IVF eta 31 EIIZ), kasu honetan gonadotropina desberdinak eta GnRH agonistak (33 ziklo) eta GnRH antagonistak (11 ziklo) erabiliz. Pazienteetako 5ek EAren tratamendua jarraitu zuten LUT zehar, gainerakoek, berriz, ez. Aurreko ikerketan bezala eta frantziar ikerketak kontraesanez, bai agonista eta baita antagonistekin egindako zikloen ondorengo 3 hilabeteetan urteroko birgaixotze tasa ($0,75 \pm 0,13$) areagotzen zela frogatu zuten

aurrekoarekin alderatuta ($0,56 \pm 0,14$). Kasu honetan ere, haurdunaldia lortzen zutenek ez zuten birgaixotzerik.

2012.urtean, Argentinan Correale et al. ek ikerlan prospektibo bat (40) argitara eman zuten 16 EA errekkurren errejidibantedun emakumetan buruturiko 26 LUT ziklotan oinarrituz. Guztiek gaixotasunaren tratamendu eraldatzailea eten zuten gutxienez 15 hilabetez eta tekniketari FSHr eta kasu guztietan GnRH agonistak erabili ziren. Ikerlanak ondorioztatu zuen LUT jasotzeak 7 bider handitzen zuela birgaixotzeak tratamendu osteko 3 hilabeteetan zehar pairatzeko arriskua, urteroko birgaixotze tasa tratamendu aurretik eta 12 hilabete ostean ($0,42 \pm 0,33$) izanik, tratamendu ondorengo 3 hilabeteetan ($3,28 \pm 2,08$) zelarik.

2019.urtean, Bostonen Bove et al.ek ordura arteko ikerketen meta analisi bat burutzeaz beste, 12 paziente eta 22 LUT ziklotako kohorte bat ere aztertu zuten era prospektiboan (41). Emakume guztiak teknikara jo zuten EAren tratamendua etenda. Zikloak burutzeko GnRH agonistak (kasuen %31,8), GnRH antagonistak (%9,1) eta bestelako protokoloak (%59,1) erabili ziren. Lehenengoz, ikerketa honetan ez zen desberdintasun estadistikoki esanguratsurik topatu urteroko birgaixotze arriskuan tratamendu aurreko urtean ($0,27 \pm 0,55$) eta tratamendu osteko 3 hilabeteetan ($0,18 \pm 0,85$).

Urteroko birgaixotze tasa areagotzearen atzean egon daitezkeen arrazoiak argitzeko xedez, hainbat izan dira postulatu izan diren balizko teoriak: gaixotasunaren tratamendu eraldatzailearen etenaldia LUT zehar, azpi ugalkortasunari loturiko gertakari estresagarrien eragina eta teknika hauek eragindako aldaketa hormonalek sorrarazitako aldaketa immunologikoak, batik bat hanturazko zitokinen eta anti-MOG antigorputzen igoera edo hesi hemato-entzefalikoan zeharreko sistema immuneko zelulen igarotzearen handitzea (27).

Laburbilduz, ikusi da eginiko ikerlan guztiak bat datozela GnRH agonisten erabilera tentuzkoa izan beharko litzatekeelakoan, honen osteko birgaixotzeak ekiditearren. Hala ere, oraindik argitzeke dago GnRH antagonisten segurtasun profila zein litzatekeen, eginiko ikerketek ez baitute adostasunik lortzen honi buruz.

2. HELBURUAK

2.1. HELBURU NAGUSIA

Lan honen helburu nagusia lagunduriko ugalketa teknikak EA pairatzen duten emakumeengan duten segurtasun profila ezagutzea da, literaturan existitzen diren kontraesanak argitzeko asmotan. Izan ere, orain arte eginiko ikerketa gehienek GnRH agonistekin buruturiko protokoloak ikertu dituzte eta egun erabiltzen diren antagonistekin egindako ikerketen lagin tamaina oso txikia izan da. Bai neurologoek zein giza ugalketako profesionalek emakume hauei emandako birsorkuntza gomendioak eguneratuta dauden datuetan oinarritu daitezten funtsezkoa da. Asmo horrekin teknika hauek gaitz neurodegeneratiboaren birgaixotzeetan eraginik ote duten argitzea dugu xede.

2.2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK

Erabaki terapeutikoak hartzerako orduan, segurtasuna neurtzea funtsezkoa izanagatik ere, teknika eraginkorra izan dadin ere garrantzitsua da. Beraz, azken 10 urteetan zehar Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko neurologia zerbitzuan EAz diagnostikaturiko pazienteek buruturiko LUT prozedurekin erdietsitako emaitzak ikertu ziren. Esklerosidun emakumei egindako prozeduren arrakasta maila Giza Ugalketa unitateko datu basean erregistratutako tratamenduen emaitza orokorrekin alderatuz, eraginkortasuna zelakoa den ulertzea da helburua.

3. MATERIALAK ETA METODOAK

3.1. PAZIENTEAK

Lan honetan azken 10 urteetan Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Giza Ugalketa unitatean EA pairatzen zuten emakumei eginiko LUT tratamenduak errebisatu ziren.

Errebisioan barne hartzeko inklusio kriterio neurologikoei dagokienez, EA diagnostikoa zuten emakumei egindako zikloak aukeratu ziren, beronen oinarria kriterio kliniko, laborategiko datu zein irudi probak izaki, gaixotasunaren

diagnostikorako Mc.Donald kriterioak betez (2). EA-ren garapen mota guztiak onartu ziren.

Lagunduriko ugalketa teknikei loturiko inklusio kriterioen artean, estimulazio obarikoa eta hipotalamo-hipofisi-obulutegi ardatzaren desentsibilizazioa (GnRH agonistekin zein antagonistekin) erabili zituzten prozedurak aztertu ziren, protokolo farmakologiko guztiak onartuz. Ernaltze teknika motari dagokionez, ostera, In Vitro fekundazioa (IVF) edo esperma injekzio intrazitoplasmatico (EIZ) fekundazio bidezkoak baino ez ziren onartu, umetoki barneko intseminazio (UBI) bidez burutu zirenak kanpo utziz. Exklusio kriterio honen arrazoia zikloetan erabilitako protokolo farmakologikoen arteko homogeneousuna lortzea izan zen.

3.2. ALDERDI ETIKOA

Ikerketa honetan errebisaturiko datu baseak Bizkaiako ikerketa Klinikorako Etika Batzordearen onespina jaso zuen (kodea: BCRU17/051).

3.3. DATUAK BATZEA

Erabilitako datuak azken 10 urteetan Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Giza Ugalketa sailean burututako LUT zikloen eta Sociedad Española de Fertilidad-en aktibitate nazionalaren erregistroa era sistematikoan errebisatuz lortu ziren.

LUT jaso zuten emakumeen honako datu neurologikoak errebisatu ziren: diagnostiko neurologiko zehatza (EA mota), diagnostiko urtea eta gaixotasun desmielinizatzailearen tratamendurik zeukaten edo eten zuten. Bestalde, behatu zen ea eritasunaren birgaixotzerik erregistratu zen edo ez LUT tratamendu zikloak hasi aurreko urtean eta ondorengo arrisku epean (36–41)).

LUT zikloei buruz, osterantzean, hurrengo datuak artatu ziren: emakumeek aurretiko erditzerik izan zuten, teknikaren indikazio arrazoia, adina lehenengo obulutegi estimulazio zikloan, eginiko estimulazio kopurua, zikloen artean (balidin eta bat baino gehiago egin baziren) igarotako denbora, ziklo horietan ardatz hormonalaren manipulazio farmakologikoa erdiesteko erabilitako protokolo mota (GnRH agonistak edo antagonistak erabili ziren), obulutegi estimulazio ostean, puntzio obariko aurretik erregistratutako azken estradiol maila, puntzio obarikoaren emaitzak (lorturiko

obozito kopuru totala, obozito heldu kopurua), ernalketarako erabilitako teknika (IVF edo EIIZ) eta enbrioi trasferentziaren datuak (trasferituriko enbrioi kopurua, hauen kalitatea eta heltze egunak).

3.4. ANALISI ESTATISTIKOA

Datuen analisisan, alde batetik, LUTen segurtasun maila aztertzeraz bideraturiko hainbat proba estatistiko gauzatu ziren eta bestetik, arrakasta neurtzeraz abiatutakoak.

3.4.1. Pazienteen ezaugarriak

Lehenik, ikerturiko pazienteen egoera neurologikoaren eta buruturiko LUT tratamenduen ezaugarri orokorrak ezagutzeko, estatistika deskribatzailea erabili zen. Horretarako, pazienteen datu kuantitatiboak metodo estatistiko sinpleak erabiliz analizatu ziren, banaketa normala izanik: batz bestekoa, desbiderapen estandarra eta balio tartea.

Ezaugarri kualitatiboen banaketa ikertzeko, ordea, maiztasun eta portzentaiak erabili ziren.

4.3.2 Lagunduriko ugalketa tekniken segurtasuna

LUT teknikak EA gaixotasunaren okertzearekin izan zezaketen balizko erlazioa estatistika analitikoaz bidez aztertu zen. Laginaren tamaina txikia izanda, efizientzia maila nahikoa altua daukaten test estatistiko analitikoak burutzea garrantzitsua da, posiblea bada, bat baino gehiago erabiliz (42).

EA, birgaixotze edo brotetan agertzen den gaixotasun neurodegeneratiboa da. Gauzak horrela, birgaixotzeak gaixotasunaren aktibitatearen isla dira. LUTek eritasunaren broteekin erlaziorik duen edo ez frogatzeko, beraz, ugalketa tratamenduaren aurretiko birgaixotze kopurua tratamendu ostekoekin alderatu zen.

Horretarako, konparaketa nagusi moduan LUT aurreko urtean jazotako birgaixotzeak LUT osteko 3 hilabeteetakoekin erkatu ziren. Tratamendu ondorengo 3 hilabeteak aztertzea erabaki zen lehendik egindako ikerketetan arrisku epe bezala deskribatuak izanagatik (36–41). Aurreko kontrol denboratzat tratamendu aitizineko urte osoa aztertu zen, eta ez ordea aurreko 3 hilabeteak soilik, pentsa daitekeelako pazienteek

gaixotasun neurologikoa egonkor daukaten denbora epean burutzen dituztela ugalketa teknikak (37).

Alderaketa sendoagoa izan zedin, konparaketa nagusiaz at, bigarren mailako konparaketa anitzak burutu ziren denbora tarte desberdinetako gaixotasunaren ekintza maila erkatuz: tratamendu aurreko urtea, tratamendu aurreko 3 hilabeteak, tratamendu osteko 3 hilabeteak eta tratamendu osteko urtea.

Gaitz neurodegeneratiboaren aktibitate mailaren adierazle gisa urteroko birgaixotze tasak maneiatu ziren, entsegu klinikoetan erabiltzeko gomendaturiko tresna izanik. Tasa hau definituriko denbora tartean izandako brote kopurua denbora tartearekin (egunetan) zatituz eta 365ekin biderkatuz lortu zen (43).

Hipotesi kontrastea burutzeko, test ez parametrikokoak erabili ziren, datuen banaketa ez normala izanik. Laginaren tamaina txikia izanda, parekatutako datuentzako Wilcoxon testa (bi denbora tarte nagusietako birgaixotze tasak erkatzeko) eta Friedman testa (denbora tarte anitzak haien artean konparatzeko) erabili ziren. Azken honen emaitza berresteko, Quade testa erabili zen, potentzia handiagokoa dena konparatzen diren talde kopurua 5 baino txikiagoa den kasuetan.

LUT ziklo guztiak kontuan hartzen zituen konparaketa honez gain, Wilcoxon testa burutu zen zikloak hainbat ezaugarriren arabera taldekatuz: antagonista edo antagonista protokolo farmakologikoa erabili zen, LUT teknikan zehar EAren tratamendurik gabe edo tratatuta zeuden, LUTetan estimulazio ziklo jarraituak (<3 hilabete) edo denboran bananduak (>3 hilabete) izan ziren eta LUT arrakastatsua edo izan zen edo ez. Talde horietako bakoitzean LUT aurreko urteko gertakariak LUT osteko 3 hilabeteekin alderatu ziren aldaketa esanguratsurik zegoen ikusteko.

Emaitzak estatistikoki esanguratsutzat jo ziren p balioa <0.05 (esangura maila 95%) izan zenean.

Test estatistiko guztiak R Software estadistikoarekin (3.6 bertsioa) burutu ziren.

3.4.3. Lagunduriko ugalketa tekniken eraginkortasuna

EAdun emakumeetan LUT tratamenduak nahi eugenesikoa betetzeko eskainitako aukerari buruzko informazioa lortzeko, batetik obulutegi estimulazioak izandako

arrakasta neurtu zen datu kuantitatiboak prozedura analitikoaz behatuz (bataz bestekoa, desbiderapena eta balio tartea, banaketa normala izaki).

Gainera, teknikaren arrakastaren adierazle moduan, haurdunaldi proba positiboez beste, implantazio tasak (behaturiko zaku gestazionalen kopurua trasferitutako enbrioi kopuruarekin zatituz lortua), haurdunaldi kliniko tasa (ekografikoki behaturiko bihotz taupadadun gutxienez enbrioi baten haurdunaldi kopurua burututako 100 trasferentzia bakoitzeko), erditze tasak (izandako erditze kopurua buruturiko 100 trasferentzia bakoitzeko) eta bizi jaioberrien tasak (gutxienez jaioberri bizi osasuntsu bat lortu zuten haurdunaldi kopurua 100 trasferentziako) kalkulatu ziren (44).

EA pairatzeak tratamenduaren eraginkortasuna baldintza lezakeen frogatzeko Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Giza Ugalketa saileko eta azken argitalpenetako datuekin alderatu ziren tasa hauek.

4. EMAITZAK

4.1. PAZIENTEEN EZAUGARRIAK

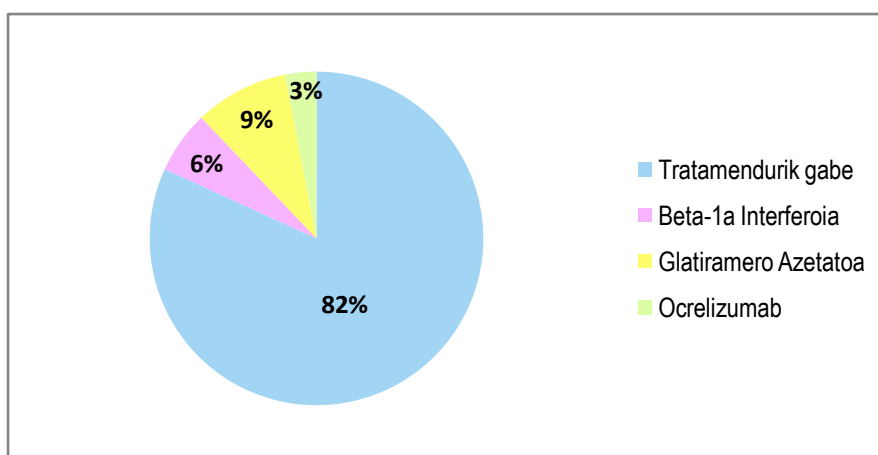
Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko EAdun 13 pazienteren LUT tratamenduak errebisatu ziren.

4.1.1. Esklerosi Anizkoitzaren ezaugarriak

Azterturiko pazienteen artean, EA forma erremittente errezidibantea gailendu zen, haien %92,3 ak (12 paziente) forma hau pairatuz eta %7,7 ak (paziente bakarra) sekundarioki progresiboa. Paziente guztiak adin ugalkorrean izan ziren gaitz neurodegeneratiboaz diagnostikatuak, bataz beste $26 \pm 3,91$ (balio tartea 19-31) urterekin. Lehenengo LUT zikloa jasotzeko momentuan bataz beste $7,75 \pm 4,63$ urte zeramaten EArekin (balio tartea 1-14).

Giza Ugalketa Unitatera heltzean pazienteen %53,85ak tratamendu farmakologikoa zeukan gaixotasun neurologikoarentzat, %46,15ak, kontrara inoiz tratamendu farmakologikorik izan ez zuen heinean.

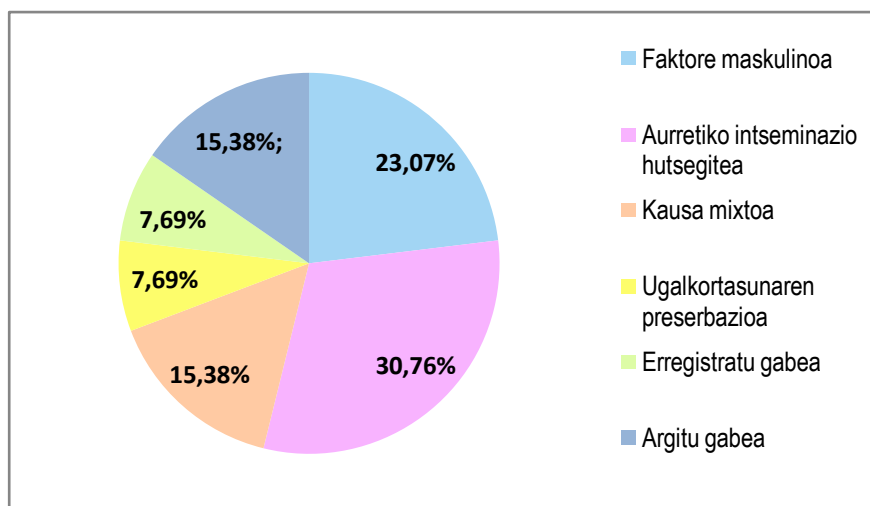
Trataturikoen artean Beta-1a Interferoia (2 paziente), Fingolimod (2 paziente) Glatiramero Azetatoa (2 paziente), Ocrelizumab (paziente 1) eta Fampidrina (paziente 1) izan ziren erabilitako botikak. Tratatura zeudenen artean, LUT zehar emakume horien %30,76 ak tratamenduarekin jarraitu zuen, eten barik. Jarraitu ziren tratamenduak Interferoia (paziente 1), Ocrelizumab (paziente 1) eta Glatiramero Azetatoa (2 paziente) izan ziren. Paziente hauek izandako ziklo kopurua kontuan izanik, aztertu ziren 33 ziklotatik 6 (%18,18), estimulazio obarikorako tratamendu hormonal eta EAren tratamendua era konkomitantean hartuz burutuak izan ziren (**1. Grafika**). Tratamenduaren etetea, batzaz beste lehenengo zikloa hasi aurreko $6,37 \pm 4,84$ hilabeteetan burutu zen (balio tartea 1-14).



1. Grafika. Estimulazio obariko zikloak Esklerosi Anizkoitzaren tratamenduaren arbera. Ziklo gehienak tratamendu neurologikoa etenda burutu ziren.

4.1.2. Lagunduriko Ugalketa Tekniken ezaugarriak

Azterturiko paziente guztiak nuliparoak ziren, haien lehenengo LUT tratamendua jasotzean batzaz beste $34,78 \pm 4,28$ (balio tartea 26-40) urte zituztenak, IVF/EIIZ tekniken indikazio arrazoiak honakoak izanik (**2. Grafika**): faktore maskulinoa kasuen %23,07an (3 kasu), aurretiko UBI hutsegitea beste %30,76an (4 kasu), kausa mixtoa (faktore baten baino gehiagoren batura, alegia) %15,38an (2 kasu), ugalkortasunaren preserbazio nahia %7,69 (kasu 1) eta kausa argitu gabea kasuen %15,38an (2 kasu). Kasuetako batean (%7,69) indikazioaren arrazoiak ez zegoen erregistratuta.



2. Grafika. IVF/EEIZ tekniken indikazio arrazoiak ikerturiko paziente taldean.

Paziente bakoitzak batz bestea $2,75 \pm 1,91$ ziklo (balio tartea 1-8) izan zituen. Guztira, 33 obulutegi estimulazio ziklo ikertu ziren lan honetan. Ziklo ugariak izan zituzten pazienteetan, ziklo horien artean batz bestea $7,05 \pm 2,33$ hilabete igaro ziren (balio tartea 1-16 hilabete).

Hipotalamo-hipofisi-obulutegi ardatzaren manipulazio bidez obulutegiak estimulatzeko protokolo farmakologiko desberdinak erabili ziren. GnRH antagonisten erabilera izan zen nagusi, kasuen %93,93an (31 ziklo), hainbat gonadotropinekin elkartuta, antagonista ziklo laburra deritzona erabiliz. Mota honetako manipulazio farmakologikoa burutzeko, gonadotropina ezberdinak erabiliz folikuluen tamaina 14-15mm-takoa izatera heltzetik obulazioa bultzatzeko momentura arte (*trigger* deritzon momentua, zeinetan folikuluen tamaina jada 18-20 mm-takoa den) erabili ziren GnRH antagonistak (45). Kasuen %6,07an (2 ziklo) baina, GnRH agonistak erabili ziren, kasuetako batean FSHr erabiliz eta bestean HMG.

Obozitoen erauzketarako obulutegi puntzio aurretik eginiko plasmako neurketa hormonalean, estradiol (E2) batz besteko neurria $2541,06 \pm 1219,31$ pg/mL-takoa izan zen (balio tartea 722-5420 pg/mL).

Puntzio obariko bidez obozitoak erauzita, IVF zein EIIZ bidez ernaldtu ziren. Zikloetako 6tan (%18,18) teknika mixtoa (IVF/EIIZ) gauzatu zen, hots, obozitoetako batzuk era batean fekundatu ziren eta beste batzuk bestean. Hala eta guztiz ere, kasuen %81,81ean (27 ziklotan) EIIZ izan zen erabilitako prozedura. Ugalkortasuna mantentzeko buruturiko prozeduran, ostera, ez ziren ernaldtu.

Lorturiko enbrioiak trasferitu ziren, guztira 31 trasferentzia izanik. Trasferentzia horiei dagokienez, kasuen %32,25 enbrioi bakarreko trasferentziak izan ziren (10 trasferentzia), kasuen %67,75an, aitzitik 2 enbrioi txertatu zirelarik. Pazienteetako baten kasuan, ugalkortasun preserbaziorako 11 obozito gorde ziren.

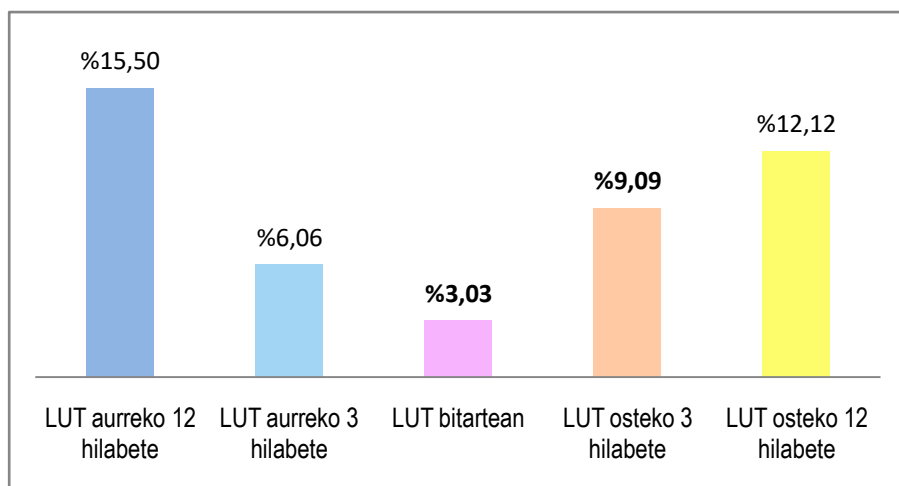
LUTak baliatuz 9 haurdunaldi lortu ziren eta 5 erditze izan ziren, 3 haurdunaldi bakun eta 2 haurdunaldi bikoitz.

4.2. LAGUNDURIKO UGALKETA TEKNIKEN SEGURTASUNA

4.2.1. Birgaixotzeak

Lan honetan aztertu ziren 33 zikloetan, pazienteek LUT hasi aurreko urtean izandako birgaixotzeei dagokienez, horietako 5etan (%15,5) broterik jazo zen. Ostera, tratamendua hasi aurreko 3 hilabeteak soilik kontutan harturik, 2tan baino ez zen birgaixotzerik erregistratu (%6,06). Aurretik aipatu legez, pazienteek gaixotasun neurodegeneratiboaren egonkortasun epeak aukeratzen dituzte haurdunaldia saiartzeko.

Birgaixotzeak gertatzeko arrisku handieneko epean, obulutegi estimulazioa burutu osteko 3 hilabeteetan, alegia, 3 birgaixotze erregistratu ziren (zikloen %9,09, beraz), baina horietako bitan baino (%6,06) ez zen brotea irudi proben bidez baieztatu (**3. Grafika**).



LUT: Lagunduriko ugalketa teknikak

3. Grafika. Denbora tartearen arabera jazotako birgaixotzeak . Arrisku handieneko epean (LUT osteko 3 hilabeteetan) zikloen %9,09 tan eman zen birgaixotzerik

Lehenengoa (**2. Taula**), estimulazio farmakologiko osteko hilabeteetan eman zen. Estimulazio hau, pazientearen bigarren zikloa izan zen, antagonista ziklo labur protokoloa erabiliz buruturikoa eta aurreko estimulaziotik 4 hilabeteko epea igaro ostean egindakoa. Pazienteak 4 urte zeramatzan EAz diagnostitakurik eta inoiz ez zuen berau tratatzeko farmakorik hartu. Obulutegi estimulazio ostean erregistratutako estradiol maila 3740 pg/mL takoa izan zen eta ziklo honekin ez zen haurdunaldirik erdietsi. Birgaixotzearen zeinu neurologiko nabarmenena neuritis optikoa izan zen (koloreen intentsitatea murriztea eta ikusmenaren lausotzea). Erresonantzia magnetiko nuklearrean agerpen berriko lesioak (gadoliniozko kontraste ostean indarturikoak) azaldu ziren ezker lobulu parietal eta tenporalean.

Bigarrena ere, estimulazio osteko hilabeteetan gertatu zen. Kasu honetan emakumearen lehenengo zikloa zen, antagonista ziklo laburra zehazki. 2 urte zeramatzan EAz diagnostikatuta pazienteak LUT burutu zenean eta aurrekoan bezala, honek ere ez zuen gaixotasun neurologikorako tratamendurik hartzen ugalkortasun teknika aurretik. Neurtutako azken estradiol maila 2818 pg/mL takoa izan zen. Kasu honetan ere, ez zen haurdunaldirik lortu. Brote honen izaera neurologikoa sentsitibo medularra izan zen. Erresonantzia magnetiko nuklearrean gadolinioz indarturiko lesio berri bat antzeman zen bizkar muineko C4 mailan, nahiz eta potentzial ebokatu sentsitiboak maila normaletan mantendu ziren.

Azkena, obulutegi estimulazio osteko hirugarren hilabetean gertatu zen. Emakumeak 9 urte zeramatzan gaitzaz diagnostikaturik eta teknikan zehar tratamendurik gabe zegoen. Kontuan hartzekoa da, pazientea hirugarren lerroko tratamendu batekin (Fingolimod) zegoela, aurreko eritasunaren kontrol traketsaren isla, eta birgaixotze momentuan 17 hilabete zeramatzala hau gabe. Pazientearen bigarren zikloa zen, aurrekotik 4 hilabete igaro ostean buruturikoa, antagonista ziklo laburra. Neurtutako azken estradiol maila 3965 pg/mL takoa izan zen. Aurreko pazienteen antzera, ez zen haurdunaldirik lortu. Birgaixotzea, klinikoki, brote medular antzera diagnostikatu zen, baina erresonantzia magnetiko nuklearrean ez zen lesio kargaren handitzerik atzeman ezta hantura zantzu berririk ere.

2. Taula. Arrisku epean emandako birgaixotzeen ezaugarrien laburpen taula.

Aldagaia \ Birgaixotzea	1. Pazientea	2. Pazientea	3. Pazientea
EAz diagnostikatutako denbora	4 urte	2 urte	9 urte
EA Tratamendua	EZ	EZ	Fingolimod
Tratamendua etetea	/	/	17 hilabete
Estimulaziotik birgaixotzera igarotako denbora	Hilabete 1	Hilabete 1	3 Hilabete
LUT protokoloa	Antagonista ziklo laburra	Antagonista ziklo laburra	Antagonista ziklo laburra
Zenbatgarren zikloa?	Bigarrena	Lehena	Bigarrena
Aurreko ziklotik igarotako denbora	4 hilabete	/	4 hilabete
Azken E2 maila	3740 pg/mL	2818 pg/mL	3965 pg/mL
Haurdunaldia?	EZ	EZ	EZ
Birgaixotze mota	Neuritis optikoa	Sentsitibo medularra	Medularra
RMN	Asaldatuta	Asaldatuta	Asaldurarik ez

EA: Esklerosi Anizkoitza; LUT: Lagunduriko ugalketa teknika; E2: Estradiola; RMN: Erresonantzia magneitikoa

Aipaturiko arrisku epetik haraindi, LUT osteko urtebetean zeharreko datuak aztertu. Kasuen %12,12 an birgaixotze bat egon zen LUT osteko urtean zehar.

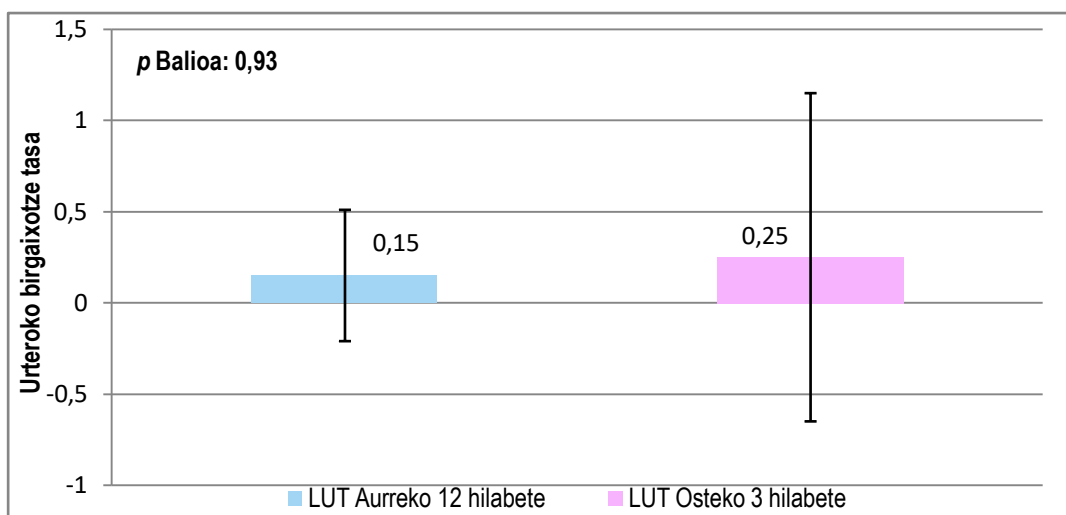
Arrisku epeak eta kontrol epeak aztertzeaz gain, LUT ak iraun bitartean emakumeek gertakari neurologikorik izan zuten behatu zen. 33 zikloetako batean (%3,03)

birgaixotze bat topatu zen obulutegi estimulazioak zirauen bitartean. Pazientearen bigarren zikloa zen, biak agonista bidezkoak izanik (kasu honetan GnRH agonistak eta HMG erabili zirelarik). Aurreko ziklotik 11 hilabete igaro ziren. Lehenengo zikloa burutzean, pazienteak urtebete baino ez zeraman gaitz neurodegeneratiboaz diagnostikaturik eta ez zuen honentzat farmakorik hartzen. Birgaixotze aurreko azken neurketan, estradiol maila 2970 pg/mL takoa izan zen eta haurdunaldirik ez zen lortu. Kasu honetan, sintomatologia neurologikoa sentsitiboa izan zen. Maila kranealean erresonantzia magnetiko nuklearraz antzemandako gadolinioa hartzen zuten zenbait lesio desmielinizatzaila agertu ziren.

4.2.2. Lagundutako ugalketa tekniken eragina Esklerosi Anizkoitzean

LUTek gaixotasun neurodegeneratibodun pazienteen segurtasuna arriskuan jar lezakeen frogatzeko, teknika hauek gaixotasunaren garapenean izandako inpaktua neurtzea beharrezkoa da. Esan bezala, gaixotasunaren adierazpena birgaixotzeak izaki, nagusiki LUT tratamendu aurreko urtebetean izandako birgaixotzeak honen ondorengo arrisku handieneko epekoekin alderatu ziren. Jazotako broteak zenbatzeak gertaturikoaren ideia orokorra ematen badigu ere, ez da nahikoa ezta fidagarria ere eritasun neurologikoan suertaturiko aldaketarik dagoen jakiteko, alderaturiko denbora tarteak iraupen desberdinekoak izaki ez baitira elkarren artean konparagarriak. Horretarako, ordea, urteroko birgaixotze tasak dira erkatu beharrekoak. Obulutegi estimulazioa jaso ostean urteroko birgaixotze tasa estatistikoki esanguratsua den neurrian handitzeak, beraz, emango liguke teknika hauen segurtasun ezaren berri.

Tratamendu aurreko urtean, urteroko birgaixotze tasa batz bestea $0,15 \pm 0,36$ koa izan zen (mediana 0 eta balio tarte 0-1). LUT ondorengo hiru hilabeteetan birgaixotze tasa $0,24 \pm 0,96$ koa izan zen batz bestea (mediana 0 eta balio tarte 0-4).



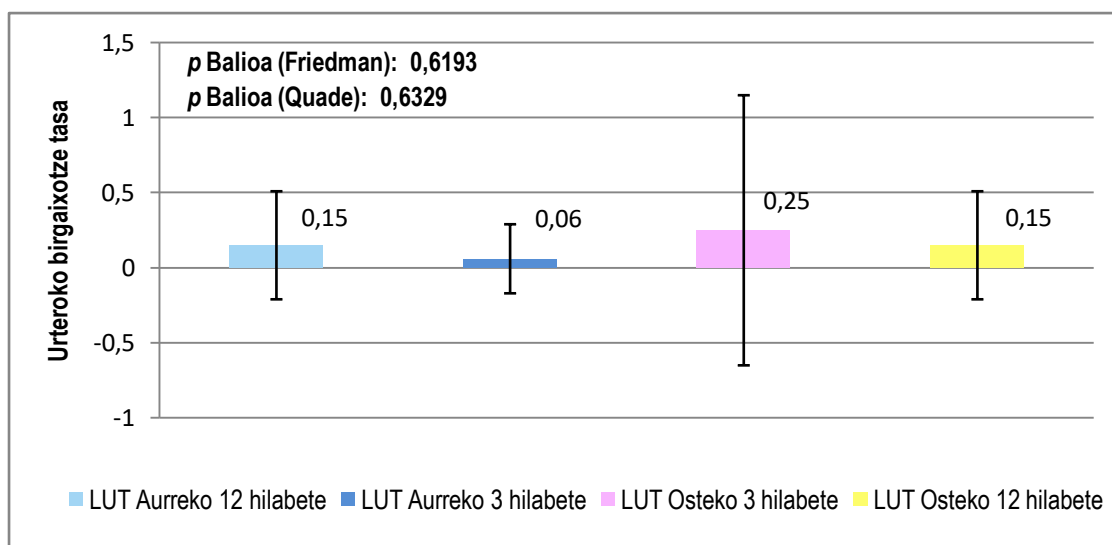
LUT: Lagunduriko ugalketa teknikak

4. Grafika. Urteroko birgaixotze tasaren desberdintasuna LUT aurretik eta osteko arrisku epean. Ez zen desberdintasun esanguratsurik topatu (p Balioa $< 0,05$).

Aldaketa hau estatistikoki esanguratsua zen frogatzeko balio parekatuentzat Wilcoxon signed-rank testa erabili zen, zeinak adierazi zuen bi denbora tarteetan neurturiko birgaixotze tasen desberdintasuna ez zela estatistikoki esanguratsua (p balioa 0,93 koa izanik) (**4. Grafika**). Beraz, testaren hipotesi nulua ezin ezezta zitekeen, bi taldeen artean ezberdintasun esanguratsurik topatu barik.

Konparaketa nagusi honez gain, bestelako erkaketak burutu ziren emaitza berbera berretsiz. Friedmanen testa erabili zen denbora tarte anitzak alderatzeko: LUT aurreko urtea, aurreko 3 hilabeteak, hurrengo 3 hilabeteak eta hurrengo urtebetea. Epe horietan bataz besteko urteroko birgaixotze tasak honakoak izan ziren: LUT aurreko urtean $0,15 \pm 0,36$ (mediana 0 eta balio tarte 0-1), LUT aurreko 3 hilabeteetan $0,06 \pm 0,23$ (mediana 0 eta balio tarte 0-1), tratamendu osteko 3 hilabeteetan $0,24 \pm 0,96$ (mediana 0 eta balio tarte 0-4) eta tratamendu osteko urtean $0,15 \pm 0,36$.

Friedmanen test ez parametrikoa erabiliz, denbora epe bakoitzeko birgaixotze tasen artean ez zen desberdintasun estatistikorik agertu (p balioa 0,6193). Gainera, alderaturiko talde kopurua kontuan harturik potentzia handiagokoa den Quade testa burutzean ondorio berdina lortu zen, hots, ez zen desberdintasun esanguratsurik antzeman konparaturiko taldeen artean (p balioa 0,6329) (**5. Grafika**).



LUT: Lagunduriko ugalketa teknikak

5. Grafika. Urteroko birgaixotze tasaren aldaketa denbora tarte desberdinetan. Tarteen artean ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik topatu ez Friedman ezta Quade testak burutuz (p Balioa > 0,05).

4.2.3. Birgaixotzeekin erlazioa daitezkeen faktoreak

Ezaugarri neurologikoak eta LUTaren xehetasunak ezberdinak izan zirenez pazienteen artean, hauek birgaixotzeen gain eragina izan zezaketenik pentsa daiteke. Horrela den frogatzeko, aldagaietako bakoitzaren arabera sorturiko taldeetan EAren okerragotzerik egon zen edo ez ere behatu zen. Ikerketako partaideak azpi taldetan banandu ziren, esanguratsuenak ziren desberdintasunen arabera eta taldeetako bakoitzean urteroko birgaixotze tasak konparatu ziren tratamendu aurreko urtean eta tratamendu osteko 3 hilabeteetan (**3. taula**). Taldekatzeak honako irizpideak jarraituz sortu ziren: EAren tratamenduaren farmakologikoa LUT teknikan zehar, obulutegi zikloaren manipulaziorako erabilitako protokolo farmakologikoa, LUT ziklo bakoitzaren artean utzitako denbora tarte eta haurdunaldia lortu zen ala ez. Talde horietako bakoitzean single-rank Wilcoxon testa aplikatu zen.

3. Taula. Aldagai desberdinen arabera urteroko birgaixotze tasen alderatzea. Irizpide desberdinen arabera taldekatuz ere, ez zen desberdintasun esanguratsurik topatu birgaixotzeetan LUT ostean.

	LUT AURREKO URTEAN			LUT OSTEKO 3 HILABETEETAN			p Balioa
	Urteroko birgaixotze tasa	Mediana	Balio tartea	Urteroko birgaixotze tasa	Mediana	Balio tartea	
EA Tratamendua							
Tratamenduarekin	0,20 ± 0,45	0	0-1	0	0	0	0,995
Tratamendurik gabe	0,14 ± 0,35	0	0-1	0,28 ± 1,04	0	0-4	0,93
LUT Protokoloa							
GnRH agonista	0,50 ± 0,70	0,5	0-1	0	0	0	1
GnRH antagonista	0,13 ± 0,34	0	0-1	0,25 ± 0,99	0	0-4	0,995
Zikloen arteko denbora							
≤ 3 hilabete	0,43 ± 0,53	0	0-1	0,58 ± 1,53	0	0-4	0,8501
> 3 hilabete	0,08 ± 0,28	0	0-1	0,16 ± 81	0	0-4	0,995
LUT Eraitza							
Haurdunaldia bai	0,17±0,41	0	0-1	0	0	0	0,995
Haurdunaldia ez	0,15±0,36	0	0-1	0,30±1,08	0	0-4	0,992

EA: Esklerosi Anizkoitza, LUT: Lagunduriko ugalketa teknika, GnRH: Gonadotropina hormona askatzailea

Esklerosiaren tratamenduari dagokionez, alde batetik LUT prozesuan zehar tratamendu farmakologikoa jarraitu zutenak eta beste batetik zeukaten tratamendua eten zuten edo inoiz tratamendurik eduki ez zutenak multzokatu ziren. Tratamendua eten gabe burutu ziren zikloetan, hauen aurreko urtean birgaixotze tasa $0,2 \pm 0,45$ ekoa (mediana 0 eta balio tartea 0-1) izan zen, ostera, tratamendu osteko 3 hilabeteetan birgaixotze tasaren balioa 0 izan zen (ezeinek ez zuen broterik izan). Gaixotasun neurologikoaren egoera aldaketa hau ez zen estatistikoki esanguratsua ez tratatutako taldean (p balioa 0,995). Tratamendurik gabekoen taldean, LUT aurretiko birgaixotze tasa $0,14 \pm 0,35$ (mediana 0 eta balio tartea 0-1) izan zen, ostera honen ondoren $0,28 \pm 1,04$ (mediana 0 eta balio tartea 0-4), desberdintasun estatistikoki esanguratsurik barik (p balioa 0,93).

LUT zehar erabilitako protokoloa kontuan hartuta, hipotalamo-hipofisi-obulutegi ardatzaren desentsibilizaziorako erabilitako estrategia farmakologikoaren arabera ere bi taldetan sailkatu ziren pazienteak: batetik, GnRH antagonistekin tratatuak, zeintzuen kasuan tratamendu aurreko urteko eta ondorengo 3 hilabeteetako birgaixotze tasak $0,13 \pm 0,34$ (mediana 0 eta balio tartea 0-1) eta $0,25 \pm 0,99$

(mediana 0 eta balio tartea 0-4) izan ziren, hurrenez hurren. Desberdintasun hau ez zen estatistikoki esanguratsua izan (p balioa 0,995). Agonisten taldea, aitzitik oso txikia izan zen, 2 ziklo baino ez zirelako burutu protokolo hau jarraituz. Paziente hauen kasuan LUT aurreko urteko birgaixotze tasa bataz beste $0,5 \pm 0,7$ koa (mediana 0,5 eta balio tartea 0-1) izan zen eta tratamendu ostean, ordea 0. Desberdintasun hau ez zen estatistikoki esanguratsua izan (p balioa 1), baina, proba estatistikoek ez daukate indar nahikorik azterturiko laginaren tamaina hain txikia izanik. Gainera, kontuan hartzekoa da agonistekin burutu ziren 2 ziklo horietako batean birgaixotze bat gertatu zela obulutegiko estimulazioak zirauen bitartean.

LUT ziklo ugariak burutu zituzten pazienteak, bestalde, bi multzotan sailkatu ziren. Batetik, zikloak elkarren jarraian izan zituzten emakumeak (3 hilabete edo gutxiagoko epea laburtzat joz arrisku epeak iraupen hori izaki) eta bestetik zikloak denboran bananduagoak izan zituztenak aztertu ziren. Zikloen artean 3 hilabete edo gutxiago igaro ziren kasuetan, tratamendu aurreko bataz besteko birgaixotze tasa $0,43 \pm 0,53$ (mediana 0 eta balio tartea 0-1) izan zen, ostera, tratamendu ondorengo 3 hilabeteetan $0,58 \pm 1,53$ (mediana 0 eta balio tartea 0-4). Test estatistikoa aplikatuz ez zen desberdintasun esanguratsurik atzeman (p balioa 0,8501). LUT zikloak bananduago izan zituzten pazienteen kasuan (3 hilabetez baino gehiagoz bananduta), tratamendu aurreko urteko birgaixotze tasaren bataz bestekoa $0,08 \pm 0,28$ (mediana 0 eta balio tartea 0-1) izan zen, aitzitik, tratamendu osteko 3 hilabeteetan $0,16 \pm 0,81$ (mediana 0 eta bataz bestekoa 0-4). Bi talde hauen artean ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik aurkitu (p balioa 0,995).

Azken taldekatzea LUTaren emaitzaren arabera izan zen. Haurdunaldia lortu zuten emakumeen kasuan (sailkapen honetarako biokimikoki frogaturiko haurdunaldiak hartu ziren kontuan), teknikaren aurreko urteko birgaixotze tasa $0,17 \pm 0,41$ (mediana 0 eta balio tartea 0-1) izan zen, tratamendu ostean 0 bihurtuz (ez zen birgaixotzerik agertu haurdunaldiaren garapena edozein izanda ere). Desberdintasun hau ez zen estatistikoki esanguratsua izan (p balioa 0,995). Haurdundu ez zirenen kasuan, zikloen aurretik $0,15 \pm 0,36$ ko urteroko birgaixotze tasa izatetik (mediana 0 eta balio tartea 0-1) tratamendu osteko 3 hilabeteetan $0,30 \pm 1,08$ (mediana 0 eta balio tartea 0-4) izatera igaro zen. Alabaina, aurreko taldean bezala, honetan ere desberdintasuna ez zen estatistikoki esanguratsua izan (p balioa 0,992).

Laburbilduz, beraz, baiezta genezake ziklo guztiak kontuan hartzean gertatzen zen bezala, irizpide desberdinen arabera multzokatuz ere, desberdintasun esanguratsurik ez zegoela frogatu ahal izan zela.

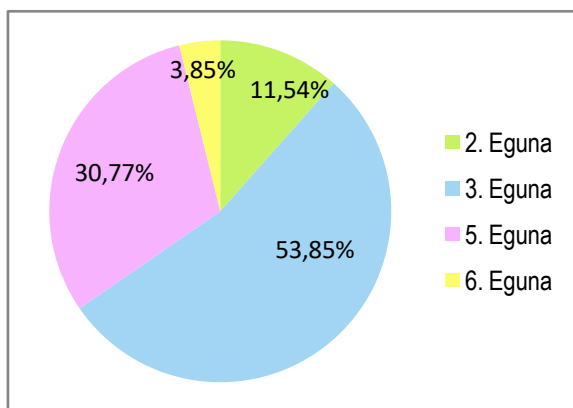
4.3. LAGUNDURIKO UGALKETA TEKNIKEN EMAITZAK

4.3.1. Obulutegi estimulazioen etekina

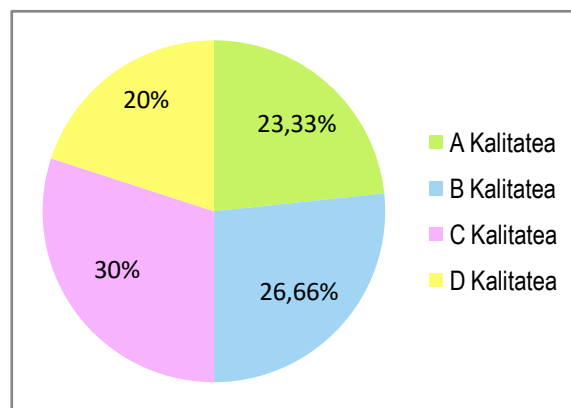
Guztira aztertu ziren 33 obulutegi estimulazioen ostean, 32 obulutegi puntzio burutu ziren. Zikloetako batean puntzioa kantzelatua izan zen obulutegi hiperestimulazio sindromearen arriskuagatik, neurturiko azken estradiol maila altua izanda (5420 pg/mL). Puntzio bakoitzean, batz bestea $9,15 \pm 4,67$ obozito lortu ziren (balio tartea 1-16). Aitzitik lortutako obozito helduak (2.metafasean zeudenak) kontuan harturik, estimulazio bakoitzaren ostean batz bestea $6,06 \pm 3,30$ (balio tartea 1-13) izan ziren erdietsitakoak. Zikloen %75ean, aipatu legez, obozitoen ernalketa EIIZ bidezkoa izan zen eta beste %21,8an mixtoa (IVF/EIIZ). Kasu bakarrean, %3,21 obozitoak ez ziren ernaldu, ugalkortasuna mantentzeko kriopreserbazioa burutu baitzen.

4.3.2. Enbrioi trasferentziak

Guztira 31 enbrioi trasferentzia burutu ziren (%32,25 sinpleak izan ziren eta beste %67,75 bikoitzak). Batz bestea $2,58 \pm 1,92$ trasferentzia egin zitzaizkion emakume bakoitzari (balio tartea 1-8), bai ziklo berean buruturikoak eta baita kriotrasferentziak barnebilduz. Enbrioi garapenari dagokionez (**6.1 Grafika**), kasuen %11,54 ean 2.garapen eguneko enbrioiak izan ziren trasferiturikoak, %53,85 ean 3.egunekoak, %30,77 ean 5.egunekoak eta azken %3,85 ean 6.egunekoak. ASEBIR-en kriterioen arabera (46), kalitate morfozinetiko aldetik (**6.2 Grafika**), %23,33 kalitate altuenekoak izan ziren (A mota), %26,66 B motakoak, %30 C motakoak eta %20 D motakoak.



6.1 Grafika. Transferiturako enbrioiak eboluzio egunaren arabera

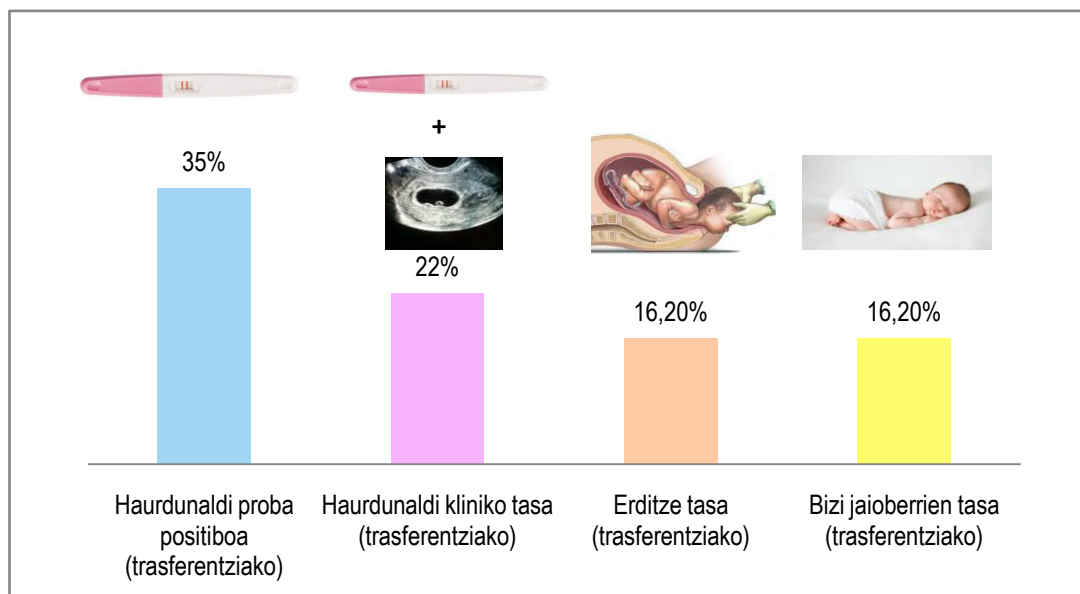


6.2. Grafika. Transferiturako enbrioiak ASEBIR kriterio morfozinetikoen arabera

4.3.3. Lagunduriko ugalketa tekniken eraginkortasuna

Buruturiko 31 trasferentzian 11 haurdunaldi proba positibo lortu ziren (HCG sueroan antzemanda) (%35,48). Hala ere, horietatik 2 haurdunaldi biokimikoak izan zirenez, trasferentzien arabeko haurdunaldi kliniko tasa %29,03koa izan zen trasferentziako. Inplantazio tasari gagozkiola, trasferitu ziren 52 enbrioiatik 14 zaku gestazional izan ziren ekografikoki behatuak, ondorioz, 0,27 haurdunaldi/trasferentziatakoa izan zen.

Hala ere, tekniken arrakasta neurtzeko ezagutu beharreko datu garrantzitsuena erdietsitako haurdunaldi horien eboluzioan datza, "*child at home*" lege ezagutzen dena, hots, gutxienez osasuntsua den jaioberri bat izatea, hori baita benetan klinikoki esanguratsua. Haurdunaldi ziren emakumeen eboluzioa ikertuz, ikusi zen horietako 4ren garapena eten zela, haurgaltze bihurtuz (2 haurgaltze diferitu eta 2 bat-bateko haurgaltze). Ondorioz, 9 haurdunaldi klinikotatik, 5 erditze eman ziren (3 simple eta 2 bikoitz), horrela erditze tasa %16,12koa izanik trasferentziako, 7 jaioberri bizi sortuz. Buruturiko trasferentzien arabera, bizi jaioberrien tasa, era berean (gutxienez bizi jaioberri bat izateko aukera trasferentziako) %16,12 koa izan zen trasferentziako (7.Grafika).



7. Grafika. Lagunduriko ugalketa tekniken eraginkortasuna neurtzen duten parametroen laburpena

5. EZTABAIDA

5.1. LUT JASO ZITUZTEN PAZIENTEEN PROFILA

EA pairatzen duten emakumeen bizitzan zehar haurdunaldia kontuan hartu beharreko gertakaria da. Azken urteetan eman diren aurrerapenak direla medio eta hauei esker gaixotasunaren pronostikoa hobetzearen ondorioz, geroz eta gaitzak jotako emakume gehiagok begiesten dute haurdunaldia. Prozesu honetan zehar haien gaixotasunak eragina izan dezake. Aipatu antzera, ez dago frogatuta momentuz EAK ugalkortasunean eraginik duenik. Hala ere, amatasunaren planteamenduan gaixotasun neurodegeneratibo honen diagnosiak eragin sakona izan dezakeela argi dago. Azterturiko pazienteen batz besteko adina gaitzaren diagnostikoan $26 \pm 3,91$ urtetakoa izan zen, adin ugalkorrean egonik, alegia. Hala ere, diagnostikotik lehenengoz LUT tratamenduetara jo zuten arte, $8,54 \pm 5,42$ urte igaro ziren batz beste, jadanik amatasuna helburu izanik $34,78 \pm 4,29$ zituztelarik lehenengo obulutegi estimulazio zikloan. Gure pazienteetan azterturiko datuak bat datoz aurretik eginiko ikerketekin, zeintzuen arabera, emakume hauek haurdunaldia erdiesteko izandako zailtasuna berau atzeratzearekin erlazionatuta egon daitekeen (35).

Gaixoen profil neurologikoari gagozkiola, ikus dezakegu gure paziente taldean gailendu zen EA garapen mota erremittente erreizidibantea izan zela. Ulergarria da, batetik motarik ohikoena delako, baina baita, gainerako formen kutsu progresiboak desgaitasun maila handiagoa sorrarazten duelako, haurduntzeko nahian eraginez.

Gainera, azken urteetan gaitzaren maneiu terapeutikoa haurdunaldian zehar aldatuz joan da. Duela urte batzuetatik Glatiramero Azetatoa haurdunaldian zehar (eta ondorioz beronen bilaketan zehar) mantentzeko, klinikoki hau beharrezkoa zuten emakumeek farmakoarekin jarraitzen zuten prozesuan zehar. Bi urte dira, Europar Medikamentuaren Agentziak Beta-1 Interferoiaren fitxa teknikoan haurdunaldiaren plangintzan eta honetan zehar farmakoaren erabilera onartu zuela. Beraz, gaitz neurologikoaren oldarkortasuna eta birgaitze kopurua gutxitzeko aukera egon badago klinikoki beharrezkoa den kasuetan. Etorkizunari begira, haien tratamendu neurologikoa jarraitzeko aukera onura potentziala izan daiteke paziente hauentzat, gaixotasuna egonkor mantenduz prozesuak dirauen artean.

5.2. LUT TEKNIKAK

Ikerturiko paziente taldean, guztira 33 obulutegi estimulazio ziklo burutu ziren 13 emakumeen artean, bakoitzak batz besterik 2,75 ± 1,91 ziklo jasoz.

Estimulazio hauetarako erabilitako protokolo farmakologikoei dagokienez, ziklo gehienetan (%93,93) erabilitako ardatz hormonalaren desentsibilizazioa GnRH antagonista bidez buruturikoa izan zen. Ikusi dugunez, argitalpen gutxi dira LUT tekniken segurtasun profilaria buruz mintzo direnak EA pairatzen duten pazienteengan. Gainera, hauen ondorioak ez dira guztiz argiak eta kontraesanak daude. Hala ere, egindako ikerketa gehienek urteak direla aditzera eman zuten GnRH agonisten segurtasuna zalantzan jartzekoa zela, nahiz eta antagonistei buruz oraindik gauzak ez diren guztiz argiak. Gauzak horrela, gure paziente taldean agonistak aukeratu zireneko zikloak, ziklo zaharrenei dagozkie (azken 10 urteetako prozesuak baitira behaturikoak), agonisten erabileraren arriskuaren berri eman zenetik, hauek tentuz erabiltzea erabaki baitzen.

Aitzitik, hau ez da antagonistak aukeratzeko arrazoi bakarra. Antzina, ardatz hormonalaren supresiorako gehien erabiltzen zen teknika GnRH agonisten erabilera

zen. Urteekin, ikusi da GnRH agonisten erabilerak obulutegi hiperestimulazio sindromea sorrarazteko arrisku altuagoa duela antagonisten erabilerak baino (47). Sindrome hau era espontaneoan gerta badaiteke ere, normalean LUT prozeduren iatrogeniari lotuta agertzen da (teknikak hobetuz doazen heinean intzidentzia murriztuz badao ere, tratamenduen %3-10 ean ematen da). Etiopatogenikoki, estradiol maila altuekin erlazionatzen da, hauek hCGren presentzian iragazkortasun baskularra areagotzen dutelarik endotelioko ioi kanaletan zehar. Gainera, bitartekari inflamatorioen, endotelioko hazkuntza faktoreen eta errenina-angiotentsina-aldosterona sistemaren faktore aktibatzaileen igoera ere ikus daiteke sindrome honen oinarrian (48). Obulutegi hiperestimulazio sindromea larria izan daiteke, iragazkortasun areagotuaren ondorioz obulutegien tamainaren handitzea, aszitisa, isuri pleurala, oliguria, hemokontzentrazioa edo gertakari tronboenbolikoak sortzeraino hel daitekeelarik (47). Gertakari hauek ekiditearren, arrisku baxuagokoak diren antagonistak nahiago dira agonisten gainetik.

Antzina, obulutegi hiperestimulazio sindromea jazotzeko arriskua antzematen bazen, zikloa bertan behera uzten zen, ikerturiko paziente baten kasuan gertatu zen bezala. Jakinda sindromea aurreikus dezaketen faktore prediktiboen artean garrantzitsuenetakoa estradiol maila altua dela (folikulu kopuru handiarekin batera), hau ohartaraztean prozesua eteten zen sindromearen agerrera ekiditearren (49). Hala ere, arlo honetan eginiko aurrerapenekin, gaur egun jakina da GnRH antagonistak desentsibilizazio faserako erabiltzeak arriskua murrizten duela, baita *Trigger* fasean hCG erabili beharrean GnRH agonistak erabiltzeak ere. Bestalde, zikloak eten ordez, nahiz eta estimulazio ostean estradiol maila altuak atzeman, zilegi da folikulu ziztaketa burutzea, hauek lortu eta ernaltzea eta ziklo berean trasferitu ordez *Freeze all* (hots, enbrioia guztiak izoztea) deritzon metodoa erabiltzea hurrengo ziklo batean txertatzeko (50).

Ernalketa teknikari dagokionez, teknika hauen indikazio arrazoia nagusiki aurretiko intseminazio saiakera antzuak edo faktore maskulinoa izaki, EIIZ bidezko ernalketa erabili zen gehienetan eta teknika mixtoa (obozitoetako batzuekin IVF burutuz) gainerakoetan. Lorturiko enbrioiekin, 31 trasferentzia burutu ziren guztira ikerturiko taldean, gehienak bikoitzak (%67,75). Lan honetan, azken 10 urteetako LUT

prozedurak ikertu zirela kontuan hartzekoa da, izan ere, egungo azken argitalpenek enbrioi bakarreko trasferentziak hobesten dituzte, emaitza obstetrikiko zein perinatal aldetik haurdunaldi anitzak arriskutsuagoak baitira. Betiere, ezin ahantz dezakegu teknika hauen helburua emakumearen osasuna bermatzeaz beste, jaioberri osasuntsu bat izatea dela (51).

Azpitarratzekoa da, pazienteetako baten kasuan, lortutako obozito helduak ez zirela ernaldtu, kriopreserbatu baizik. Oraindik ez dago protokolo sendorik emakume hauei famili plangintzan laguntzeko kontsulta estandarizatu bat begiesten duenik. Beronen garrantzia, etorkizunari begira ez da txikia. Izan ere, Espainia mailan, Osasun Sistema Nazionalak eskainitako zerbitzuen barne, LUT jasotzeko 18 eta 40 urte artean izatearen baldintza jartzen die emakumeei (52). Beste patologia batzuk nozitzen dituzten emakumeen antzera (adibidez, endometriosisa), kostu-efektiboagoa litzateke plangintzarako kontsulta batean haurdunaldi goiztiarragoa planteatzea. Jakinda paziente hauek, aurretik aipaturiko arrazoen ondorioz amatasuna atzeratzen dutela, gazteagoak izanik obozitoak gordetzea aukera ona izan daiteke, adinak tekniken arrakastan izan dezakeen inpaktua murriztuz (53).

5.3. SEGURUAK DIRA LUT PROZEDURAK ESKLEROSI ANIZKOIZDUN PAZIENTEENGAN?

Paziente bati tratamendu edo teknika bat eskaintzerako orduan, funtsezkoa da teknika hau berarentzat eraginkorra izateaz gain segurua izan dadin. Dagokigun kasuan, EA nozitzen duen emakume batek amatasuna helburu duenean, normala da birsorkuntza gomendio bila joan dadin. Haurdunaldia bera, frogatu da ez dela kaltegarria, alderantziz, aurretik aipatu diren arrazoiak direla medio epe segurua da gaixotasun neurodegeneratiboari dagokionean. Baina, amatasuna lortzeko LUT teknikak behar ditunean, hauek kaltegarriak ote zaizkion jakitea funtsezkoa da.

Galdera honi erantzutea, orain arte egin diren argitalpenekin, ez da erraza. Izan ere, plazaratu diren ikerketek, orain arte aipatuz joan garen legez, ez dute ondorio argirik lortu. Egia da, GnRH agonistei buruz guztiak bat datozela hauek erabiltzearen arriskuan. Ikerketa gehienak agonisten bueltan egin izan dira, urteak badirelako egin zirela. Egun, joera gehiago dago antagonistak erabiltzeko, batetik, obulutegi

hiperestimulazioa ekiditeko egokiagoak izateagatik eta, bestetik, aurretiko ikerketa hauek EA duten emakumeetan izan dezaketen arriskuaz jada ohartarazi zutelako. Antagonistekin egindako ikerketak murrizak dira, ziklo gutxi aztertzen dituztenak (lagin tamaina handiena duen ikerketak 19 ziklo baino ez zituen behatu (37)). Gainera, batzuek ondorioztatu zuten EAren aktibitate maila (urteroko birgaixotze tasa, alegia) handitzen zela hauen osteko arrisku epean (hurrengo hiru hilabeteetan) (38,39) eta beste batzuek, aitzitik, ez zuela eraginik eritasun neurologikoarengan (36,37,41). Datu hauek gaurkotzea oso garrantzitsua da, bada, urteek aurrera egin heinean gailentzen den protokolo farmakologikoa antagonistena baita eta hauekin baitago zalantza gehien.

Lan honetan 33 obulutegi estimulazio ziklo azertu ziren, zeintzuetatik soilik 2 tan erabili ziren GnRH agonistak, denboran aurrekoenak izan zirenetan. Bi zikloak paziente berarenak izan ziren. Horietako bigarrenean, birgaixotze bat jazo zen. Ez zen arrisku epe moduan esleituriko tratamendu osteko hiru hilabeteetan eman, obulutegi estimulazioan zehar baizik. Gertakari honetatik aurrera eta lehen ikerketak hauen erabileraren arriskuari buruz ohartarazten hasiak zirenez, paziente honen kasua Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Giza Ugalketa sailean erabakiak hartzeko inflexio puntua izan zen. Hortik aurrera GnRH antagonistak aukeratzeko hasi ziren EAduen pazienteetan. Hori dela medio, gure ikerketa nagusiki antagonistekin egindako prozedurak aztertzean zentratzen da, aurretik egindako ikerketei egungotasuna eta lagin tamaina handiagoa gehitu nahian.

Antagonistekin egindako 31 prozeduretan, 3 birgaixotze bistaratu ziren arrisku epean. Broteak erregistratu baziren ere, garrantzitsuena LUT tekniketako gaixotasun neurologikoaren garapena aldatu zuten jakitea da. Horretarako birgaixotze tasak konparatu ziren. Ziklo guztiak barne hartuta buruturiko Wilcoxon test estatistikoaren arabera, ez zen desberdintasun esanguratsurik topatu tratamendu aurreko urteko birgaixotze tasaren eta arrisku epekoaren artean. Kontrol epe gehiago barnebildu ziren Friedman test estatistikoa erabiliz (tratamendu aurreko urtea, tratamendu aurreko hiru hilabeteak, ondorengo hiru hilabeteak eta ondorengo urtea), berriro ere ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik lortu, aurreko emaitza berretsiz. Probaren balio estatistikoa indartzeko, Quade testa burutu zen denbora tarte

guztiekin, emaitza berbera lortuz. Beste hitzetan esanda, ezin ondoriozta daiteke LUT tratamendua jaso izanak eraginik izan dezakeenik paziente hauen birgaixotzeetan.

Jaso ziren lau birgaixotzeek hainbat ezaugarri izan zituzten komunean: hiru emakumeek EAren tratamendu barik burutu zituzten LUT prozedurak, hirurak antagonista protokoloak erabiliz egin ziren eta ezeinek ez zuen haurdunaldirik lortu estimulazio ziklo horren ostean. Ordea, biren kasuan bigarren estimulazio zikloa zen, aurreko ziklotik 4 hilabetetara burutua eta hirugarrenaren kasuan lehena zen. Faktore horiek birgaixotzeen baldintzatzaile izan litezkeen frogatzeko, aldagai horien arabera multzokatu ziren zikloak. Taldekatze horietan ere, ez zen desberdintasun esanguratsurik topatu LUT jaso aurreko eta osteko birgaixotze arriskuan.

Protokolo farmakologikoaren arabera, ez GnRH agonista ezta antagonisten taldean ez zen birgaixotzeen desberdintasunik ikusi. Baieztapen hau ondorioztat inferitzea, ostera, ez da guztiz zuzena. Izan ere, oso ziklo gutxi burutu ziren agonistekin (2 ziklo) eta test estatistikoaren potentzia murriztu da oso horrelako alderaketak egiterakoan. Gainera, arrisku epean birgaixotzerik ez egonagatik ere, kasuen erdian (2 ziklotatik batean) estimulazio obarikoan zehar brote bat eman zen, arriskuaren aztarna izan daitekeena, aurreko ikerketek ohartarazi moduan. Emaitza berbera dakusagu gainerako aldagaien arabera taldekatzeak egin eta konparatzerako orduan, aldagaiek ez baitzuten baldintzatu teknikaren segurtasun profila.

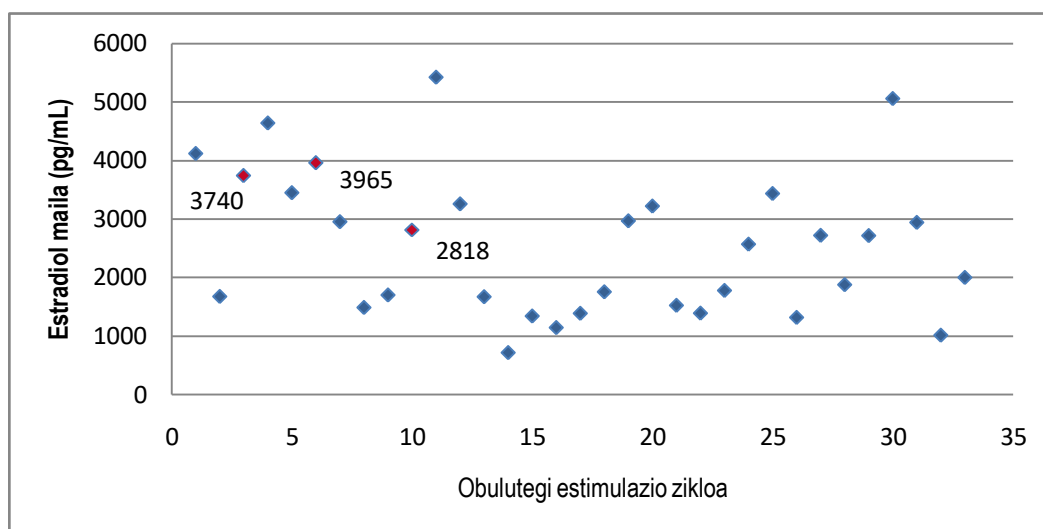
Esan genezake, beraz, gure ikerketaren emaitzen arabera, antagonisten erabilerak segurua dirudiela EA pairatzen duten emakumeengan. Agonisten erabileran (honen ikerketa eskasa bada ere, lagin kopurua ondorio irmorik hartzeko zeharo murriztu izanda) arrisku zantzua ikus daiteke ordea. Badirudi arriskua, egotekotan, LUT tenikan zehar EAren tratamendurik gabe zeudenetan eta teknikaren hutsegitea egon zenetan (haurdundu ez zirenetan, bada) egon zela. Hala ere, ezaugarri horien araberrako taldekatzeek ez zuten desberdintasun estatistikorik antzeman. Dena dela, banaketa horiek burutzean laginen tamaina murrizten delako gerta daiteke hau.

Hainbat hipotesi daude LUT teknikak (bereziki GnRH agonistekin buruturikoak) birgaixotzeekin izan lezaketen erlazioaren inguruan. 2012.urtean argitaratu zen

ikerlan batean, GnRH agonisten erabileraren arriskuaren arrazoiak ikertu ziren EA zuten pazienteen azterketa neurologikoa eta erresonantzia magnetiko nuklearra erabiliz. Lan honetan, GnRH agonisten erabileraren ondoren agerturiko birgaixotzeetan, erresonantzia magnetiko nuklearrean lesio berriak azaldu ziren, gaixotasunaren aktibitatearen isla. Neurologikoki, EDSS puntuazioaren okertzea atzeman zen. Hala ere, azterketa honen puntu interesgarriena maila immunologikoan egindako ikerketa da. Lehenengoz azaldu zen zer lotura zegoen GnRH agonisten eta birgaixotzeen artean. GnRH I hormonaren hartzaileak ez daude soilik hipotalamo-hipofisi ardatzean, sistema immuneko zenbait ehunetan ere badaude. Hau da gertakari guztien gakoa. Izan ere, hartzaile horiek GnRH agonistak erabiliz estimulatzean eman daitezkeen hiru gertakarik azal lezakete zergatik ematen diren birgaixotzeak. Alde batetik, GnRH molekulek sistema immuneko hartzaileak lotzen dituztenean, CD4+ T zelulen eta baita mielina zelula autoerreaktiboak diren T zelulen ugalketa bultzatzen da. Gainera, zitokinen sorrera bultzatzen da, batik bat IL-8 eta IL-12 interleukinena eta interferoiarena (INF). Bestalde, ikusi da GnRH agonistek hainbat molekularen igoera eragiten duela zeintzuek hesi hematoentzefalikoaren iragazkortasuna handitzen duten: IL-8, VEGF eta CXCL-12, hain zuzen ere. Hauen ondorioz, sistema immuneko zelula mononuklearrek hesia zeharka dezakete, odol periferikotik nerbio sistema zentralerako sarrera izanik. Azkenik, GnRH agonisten erabilerak estrogeno mailen fluktuazioa eragin dezake. Ikusi da sexu hormona hauen maila altuek (haurdunaldian lortzen diren mailetan) gaixotasunaren garapenean eragin positibo edo babeslea dutela (gure taldean, haurdundu zen ezeinek ez zuen birgaixotzerik izan). Hala ere, bai estrogeno zen gestagenoen papera bikoitza da, hots, hauen mailaren arabera kaltegarriak zein babesleak izan daitezke. Izan ere, hileroko zikloan zeharreko estrogenoen maila fisiologikoek eragin proinflamatorioa izan dezakete eta osteria, haurdunaldiko mailek (askoz altuagoak direnek) kutsu babeslea dute, dimorfikoak direla frogatuz. GnRH agonisten erabilerak, estrogeno maila aldatzen du, alegia, hileroko ziklo naturalean baino altuagoa izango da hormona maila, baina, ez haurdunaldian beste. Bitarteko maila honetan ikusi da anti-MOG antigorputzak (oligodentozitoen mielinako glikoproteinen aurkakoak) sortzen dituzten B linfuzitoen mailak igoarazten dituela.

Gainera, horietan biziraupen faktoreak (BAFF) eta faktore antiapoptotikoak (Bcl-2) ugariagoak dira gainerako B linfzitoetan baino, erasokorrako bilakatuz (40,41).

Eragin hau, antagonistak erabiltzean ez da hain bortitza, hots, estrogeno mailen igoera ez da hain handia. Egia da, estimulazioagatik beragatik, hileroko zikloari dagozkion maila altuagoan daudela (suprafisiologikoan alegia), eta haurdunaldian baino baxuago. Hala ere, erregistratu ziren birgaixotzeek ez zituzten lagineko estradiol mailarik altuenak izan (**8. grafika**).



8. Grafika. Birgaixotzeak izandako pazienteen azken neurketa serologikoko estradiol mailak (puntu gorriak)

Bestalde, kontuan hartzekoa da birgaixotzeak haurdunaldirik lortzen ez duten emakumeengan gertatzen direla. Badakigu haurdunaldia bera faktore babeslea dela, osterantzean, erdiberriaroen gertatzen den hormona jaitsiera izan ohi dela unerik arriskutsuena. Hau LUT teknikaren huts egitearekin parekatu genezake, izan ere handituriko estradiol maila horiek asko jaisten dira haurdunaldirik lortzen ez denean.

Faktore immunologikoez beste, badira LUT prozedurak birgaixotzeekin izan dezaketen erlazioa azaltzeko postulaturiko beste hainbat arrazoi. Besteak beste uste da LUT teknikaren beraren eraginetik at, emakume hauek haien tratamendu neurologikoa etetea izan daitekeela gaixotasunaren aktibitatearen areagotzearen arrazoi (27,36,40). Alegia, arriskutsuena tratamendurik gabeko epea izan daiteke. Duela urte batzuk tratamendu neurologiko gehienak ez ziren LUT zehar mantentzen.

Hala ere, fitxa teknikoetan ematen ari diren aldaketek eta aukera terapeutiko berrien garapenak bi prozesuak uztartzea bermatu dezakete etorkizunean. Azken urteetan plazaratutako ikerketek aurreratu dute LUT prozeduretan zehar EAren tratamendua (haien kasuan Glatiramerio Azetatoa, Interferoia eta 2-Dimetil-fumaratoa) mantendu zuten emakumeetan urteroko birgaixotze tasak ez zirela areagotu (54). Paradigma guztiz alda daiteke LUT burutzen den bitartean emakume hauek haien tratamendu neurologikoa mantentzeko aukera badute. Honek, etorkizunera begira aurrerapauso itzela suposa dezake paziente hauengan.

Azkenik, guztiz argituta ez egon arren, ikusi da azpiugalkortasuna eta LUT teknikei aurre egitea, batez ere hauek huts egiten dutenean, faktore estresagarria izan daitekeela. Horrelako gertaeretan ematen den hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatzaren supresioa EA antzeko gaixotasunetan birgaixotzea piztu lezakeen faktorea izan liteke (55,56).

Laburbilduz, ezin baiezta genezake, azterturiko paziente taldean, GnRH antagonistekin egindako LUT prozedurak jasotzea arrisku faktorea denik EA pairatzen duten emakumeengan. Hala ere, asko dira honen inguruan argitzeke dauden zalantzak. Etorkizunera begira, neurologo eta ginekologoek elkarlana funtsezkoa izango da emakume hauei aholku eta prozedura egokienak eskaintzerakoan, gaur egun oraindik estandarizatu gabe dauden protokoloak sortzearekin batera.

5.4. ERAGINKORRAK AL DIRA LUT PROZEDURAK ESKLEROSI ANIZKOIZDUN PAZIENTEENGAN?

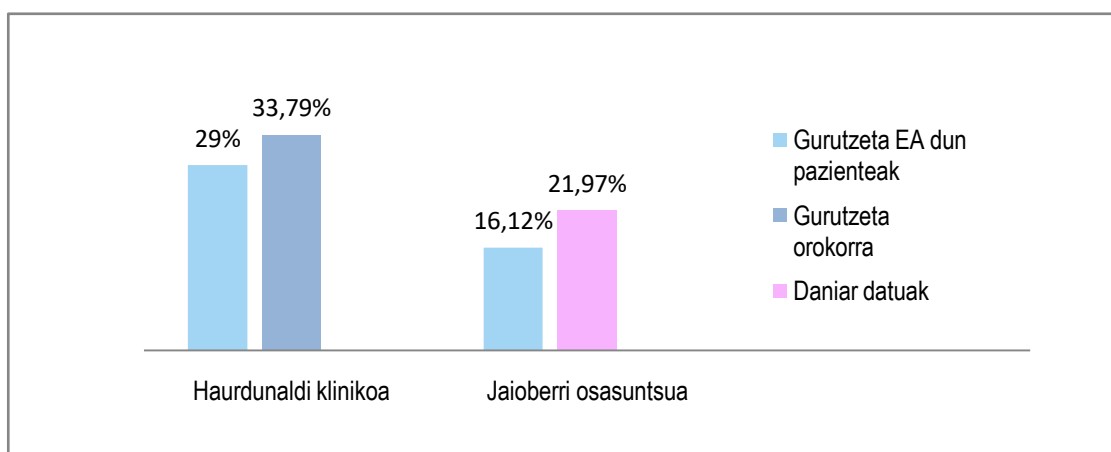
Pazienteei eskainitako teknika segurua izateaz gain, gutxieneko eraginkortasun bat bermatzea ere funtsezkoa da, honen kostu zein arriskuak onargarriak izan daitezen.

Haurdunaldi espontaneoak lortzen ez duten EAduen pazienteengan, UBI erabilgarria izan daiteke 35 urte baino gutxiagoko pazienteengan, eta honen indikazioak populazio orokorraren berdinak dira EA pairatzen duten emakumeengan. IVF eta EHZ teknika garestiagoak dira, baina eraginkorragoak, haurdunaldi anitzaren kontrola hobeto bermatzen dutenak gainera. Jakinda EA duten pazienteen adina populazio orokorrarena baino altuagoa izan ohi dela LUT momentuan, teknika

honetara jotzen da normalean hasieratik (57). Gure paziente taldearen antzera, gazteagotan hasten direnen kasuan, egindako UBI saiakeren porrotak izaten dira maiz IVF-EIIZ tekniken indikazio arrazoia.

Teknika hauen arrakasta neurtzeko, lehenik eta behin enbrio transferentzia ostean lortutako haurdunaldi proba positiboak behatu ziren, gure taldean %35,48 izan ziren transferentziako. Hala ere, haurdunaldi kliniko tasa (haurgaltze biokimikoak kontutan hartu gabe) %29,03 transferentzia bakoitzekoa izan zen. Datu hauek interesgarriak izanagatik ere, garrantzi praktiko eta kliniko gehiago dauka jaiotako ume osasuntsuen tasak. Gure kasuan transferentzien %16,12an gutxienez jaioberri osasuntsu bat erditu zen. Datuek azken 10 urteetako aurrerapenen isla erakusten digutenez, ikusi zen antzina joera gehiago zegoela 2 enbrio transferitzeko. Egun, haurdunaldi bakunak lortzea teknika hauen ituetako bat, gestazio anitzak arriskuzkoak baitira, are gehiago paziente hauetan.

Arrakasta maila onargarria denetz jakiteko, interesgarria da gaitz neurodegeneratiboa pairatzen ez duten emakumeetan lortutako emaitzekin konparatzea. Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean, Giza Ugalketa sailean 2019. urteko datu erregistroaren arabera, transferentziako haurdunaldi kliniko tasa %33,79 izan zen, paziente guztiak kontuan hartuta. Ikerlan honetan errebisatutako zikloi dagokienez, %29,03 koa izan zen tasa, baxuagoa, baina nahikoa antzekoa, alegia. Gurutzetako ospitaleko datuak azken argitalpen europarrekin alderatuz, plazaratutako azken ikerketaren arabera, Daniar osasun erregistroan jasotako EA-dun emakumeengan egindako 2.267 enbrio transferentzian ikusi zen bizi jaioberri osasuntsuen tasa %21,97 koa zela (58). Errebisio honetako transferentziak behatuz, bizi jaioberri tasa %16,12 koa izan zen **(9.Grafika)**.



9. Grafika. Lagunduriko ugalketa tekniken etekina azterturiko laginean.

Laburbilduz, teknika hauen arrakasta maila baxuagoa da EA pairatzen duten emakumeengan, baina, desberdintasuna ez da itzela. Kontuan hartzekoa da, teknikaren eraginkortasunaren faktore erabakigarrietakoa amaren adina dela, gaixotasun neurodegeneratibodun paziente hauetan batz bestea altuagoa dena. Egin diren aurrerapenek, batik bat haurdunaldian zehar manten daitezkeen botikek, pazienteen egonkortasuna hobetu dezakete, haurduntze adina aurreratuz. Honez gain, berriro ere, ginekologo eta neurologoen elkarlanak, etorkizunean sor daitezkeen protokoloekin pazienteen tratamenduak optimizatzea zilegi bihur lezakete, segurtasuna bermatzeaz gain tekniken emankortasuna areagotuz. Emaizak hobetzekotan, tekniken arrakastan adinak duen inpaktua murrizteko, aukera ona izan daiteke obozitoen kriopreserbazioa.

5.5. ETORKIZUNEN IKERKETAK

Orain arte egindako ikerketa gehienek GnRH agonista protokoloen segurtasuna neurtzen zuten, antzina gehien erabiltzen zena. Egun, GnRH antagonistak dira gailentzen direnak eta hauei buruzko ikerketak murrizak izan dira, lagin handienak 19 ziklo ikertu zituelarik. Lan honetan 33 ziklo ikertu ziren, era erretrospektiboan. Azken 10 urteetako datuak izaki, oraindik ere paziente gehienek EAren tratamendua eteten zuten LUT burutzeko orduan, birgaixotzeen atzean egon daitezkeen arrazoia berau izaki. Egun, fitxa teknikoaren ondorioz, paradigma aldaketa garai batean gaude, paziente hauek bi tratamenduak uztartzeko aukera berri baten aurrean. Interesgarria litzateke paziente talde handiago batean diseinu prospektiboa duen ikerketa bat egitea LUT prozeduren segurtasuna eta emaitzak aztertuz, tratamendu neurologikoa jarraitzeko aukera duten emakumeengan.

6. ONDORIOAK

6.1. ONDORIO NAGUSIAK

- Esklerosi Anizkoitzaren gain haurdunaldiak duen eraginari buruz egun dagoen ezagutzari eta azken urteetan gaitzaren bilakaera hobetu duten tratamenduen alorrean eman diren aurrerapenei esker, gaixotasuna pairatzen

duten emakumeengan famili plangintzan haurdunaldia geroz eta gehiago begiesten da.

- Paziente hauengan haurdunaldi tasa, populazio orokorraren kontrara igoz doa.
- Hala ere, gaixotasunak haien bizitzan daukan eragina sakona da, amatasun adina asko atzeratuz. Atzerapen honek ugalkortasunean duen eraginagatik, emakume horietako batzuek lagunduriko ugalketa teknikak behar dituzte haurdunaldia lortzeko.
- Ikerlan honetan lortutako emaitzen arabera, esan genezake GnRH antagonistekin buruturiko protokoloak seguruak direla paziente hauetan. Hala ere, GnRH agonisten erabilera ekiditea litzateke egokiena, hauen arrisku kutsua dela eta.
- Neurologiako eta Ginekologiako profesionalen arteko elkarlan multidiziplinarra beharrezkoa izango da etorkizunean paziente hauen maneia protokolizatu ahal izateko. Horrela, egoera neurologiko egonkorra bermatzea izango litzateke xedea, berriki haurdunaldian mantentzeko baimendu diren tratamenduak eta birsorkuntza gomendio seguru eta egokienak uztartuz.

6.2. BIGARREN MAILAKO ONDORIOAK

- Lagunduriko ugalketa tekniken eraginkortasuna antzekoa da populazio osasuntsuan eta EA pairatzen duten emakumeen artean. Kontuan hartzekoa da, eraginkortasun honengan pazientearen adinak eragina izan dezakeela. Ondorioz, esan genezake, gainerako emakumeengan baino baxuagoa bada ere, tekniken emankortasuna onargarria dela EA nozitzen duten emakumeengan.
- Profesionalen arteko elkarlanari esker eta egun agertzen ari diren aukera terapeutikoei esker, famili plangintzarako aurre kontsultak burutuz, gaixotasunak ugalkortasunean daukan inpaktua murriztea zilegi litzateke aurrerantzean.
- Gainera, oraindik protokolizatuta ez badago ere, obozitoen bitrifikazioa ugalkortasuna bermatzeko teknika antzera eskaintzea aukera ona izan daiteke amatasuna atzeratu nahi duten paziente hauengan etorkizunera begira.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10130):1622–36. Eskuragarri: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
3. Hauser SL, Oksenberg JR. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron*. 2006;52(1):61–76.
4. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2017;17(6):530–6.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2014;46:907–11. Eskuragarri: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117366/pdf/NEUROLOGY_2013555623.pdf
6. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2016;172(1):3–13. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
7. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 2018;90(22):e1954–63.
8. Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, Rodríguez-Antigüedad A. Esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género. *Neurología*. 2019;34(4):259–69.
9. L. Sheng, M. Christopher AM. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Physiol Behav*. 2016;176(1):100–106.
10. Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019;156(1):9–22.
11. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(1):105–15.
12. Avila M, Bansal A, Culberson J, Peiris AN. The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2018;80(1–2):93–9.
13. Collongues N, Patte-Mensah C, De Seze J, Mensah-Nyagan AG, Derfuss T. Testosterone and estrogen in multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutics. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2018;18(6):515–22. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1481390>
14. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management

- strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019;32(32):54–63. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.003>
15. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285–91.
 16. Fabian M. Pregnancy in the Setting of Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22(3):837–50.
 17. Morris JK, Lopez-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M, Turkson M, Wahlich C. A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *J Neurol* [Internet]. 2020;267:2721–31. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09913-1>
 18. AEMPS -Agencia Española de edicamentos y productos sanitarios. Betaferon-Ficha técnica. 2006;1–27.
 19. AEMPS -Agencia Española de edicamentos y productos sanitarios. Avonex-Ficha técnica. 2019;1–70.
 20. AEMPS -Agencia Española de edicamentos y productos sanitarios. Extavia-Ficha técnica. 2019;1–58.
 21. AEMPS -Agencia Española de edicamentos y productos sanitarios. Rebif-Ficha técnica. 2019;1–234.
 22. Moberg JY, Laursen B, Thygesen LC, Magyari M. Reproductive history of the Danish multiple sclerosis population: A register-based study. *Mult Scler J*. 2019;26(8):1–10.
 23. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, Guimond C, Dwosh E, Greenwood TM, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler J*. 2013;19(3):351–8.
 24. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014;20(5):527–36.
 25. Massarotti C, Inglese M, Anserini P. Fertility in multiple sclerosis patients: still many unanswered questions. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020;41(3):567. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.003>
 26. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Reverse causality behind the association between reproductive history and MS. *Mult Scler J*. 2014;20(4):406–11.
 27. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol* [Internet]. 2013;149(2):219–24. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2013.02.001>
 28. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study):

- Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(6):1353–60.
29. D’Hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BMJ. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):38–41.
 30. Masera S, Cavalla P, Prosperini L, Mattioda A, Mancinelli C, Superti G, et al. Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(10):1291–7.
 31. Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(7):790–7.
 32. 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. *Hum Reprod*. 2017;32(9):1786–801.
 33. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10.
 34. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;(4). Eskuragarri: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001750.pub4>
 35. Jalkanen A, Alanen A, Airas L. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: Results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler*. 2010;16(8):950–5.
 36. Laplaud D-A, Leray E, Barrière P, Wirtlewski S, Moreau T. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *Neurology*. 2006;66(8):1280–1.
 37. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, De Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):796–802.
 38. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghikia A, Müller T, Schimrigk S, et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol*. 2008;255(4):592–3.
 39. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Müller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2009;61(2):65–8.
 40. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012;72(5):682–94.
 41. Bove R, Rankin K, Lin C, Zhao C, Correale J, Hellwig K, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler J*. 2019;(1):1–10.
 42. EMA. Guideline on Clinical Trial in Small Populations. Ema [Internet].

- 2007;27(3):1–10.Eskuragarri:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
43. Nicholas R, Friede T. Considerations in the design of clinical trials for relapsing multiple sclerosis. *Clin Investig (Lond)*. 2012;2(11):1073–83.
 44. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. Glosario de terminología en Reproducción Asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). *JBRA Assist Reprod [Internet]*. 2010;14(2):19–23. Eskuragarri:https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology_es.pdf
 45. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: A Cochrane review. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):640–9.
 46. ASEBIR. Criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos (3ª Edición). Cuadernos de embriología clínica. 2015. 9–20.
 47. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1253–64.
 48. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VMS, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: Pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):377–93.
 49. Shields R, Vollenhoven B, Ahuja K, Talmor A. Ovarian hyperstimulation syndrome: A case control study investigating risk factors. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2016;56(6):624–7.
 50. Davenport MJ, Vollenhoven B, Talmor AJ. Gonadotropin-releasing hormone-Agonist triggering and a freeze-All approach: The final step in eliminating ovarian hyperstimulation syndrome? *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(5):296–308.
 51. Wu Y, Chen W, Zhou L, Gao X, Xi X. Single embryo transfer improve the perinatal outcome in singleton pregnancy. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(19):3266–71.
 52. Lomas Hernández V. Comentario a la Orden SSI/2065/2014, del 31 de octubre, por la que se modifican los Anexos I, II y III del RD 1030/2006, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Of del Estado [Internet]*. 2014;(13):223–8.Eskuragarri:

- <https://www.boe.es/boe/dias/2014/11/06/pdfs/BOE-A-2014-11444.pdf>
53. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, et al. Fertility preservation in women with endometriosis: For all, for some, for none? *Hum Reprod.* 2015;30(6):1280–6.
 54. Brzosko B, Thiel S, Gold R, Hellwig K. Low relapse risk under disease modifying treatment during ART in women with relapsing remitting multiple sclerosis (P4.356). *Neurology* [Internet]. 2018;90(15):4. Eskuragarri: http://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P4.356.abstract
 55. Gold SM, Mohr DC, Huitinga I, Flachenecker P, Sternberg EM, Heesen C. The role of stress-response systems for the pathogenesis and progression of MS. *Trends Immunol.* 2005;26(12):644–52.
 56. Pasch LA, Gregorich SE, Katz PK, Millstein SG, Nachtigall RD, Bleil ME, et al. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(2):459–64. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.023>
 57. Tsafir A, Simon A, Margalioth EJ, Laufer N. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age - ovulation induction and IUI, or IVF? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2009;19(4):47–56. Eskuragarri: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61069-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61069-3)
 58. Jølvig LR, Larsen MD, Fedder J, Nørgård BM. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020;40(5):711–8. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.013>