

Universidad de Oviedo
**Máster Universitario en
Biología y Tecnología de la Reproducción**

**“RESULTADOS DE FIV/ICSI EN RELACIÓN CON LA
EDAD DE LA MUJER. UNIDAD DE REPRODUCCIÓN
HUMANA ASISTIDA DEL HUCA”**

AUTORA: María Tresguerres Fernández

TUTORA : Lourdes Sánchez Castro

11 de Junio de 2012

LOURDES SÁNCHEZ CASTRO, Doctora en Biología por la Universidad de OVIEDO, Responsable de Laboratorio de la Unidad de Reproducción Asistida del HUCA.

CERTIFICA:

Que el Trabajo presentado por D^{ÑA}. MARÍA TRESGUERRES FERNÁNDEZ, titulado “RESULTADOS DE FIV/ICSI EN RELACIÓN CON LA EDAD DE LA MUJER. UNIDAD DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DEL HUCA”, realizado bajo la dirección de la Dra. Lourdes Sánchez Castro, dentro del programa de Master en “Biología y Tecnología de la Reproducción”, reúne a su juicio las condiciones necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Master.

Y para que así conste donde convenga, firma la presente certificación en Oviedo a 11 de JUNIO de 2012.

V^ºB^º



Fdo. Lourdes Sánchez Castro

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a mi tutora y directora del Trabajo Fin de Máster, la Dra. Lourdes Sánchez, todo el apoyo y la ayuda recibida en la realización de este trabajo así como durante mi estancia en la Unidad de Reproducción Asistida del HUCA.

GRACIAS a mis padres y a mi hermana, por estar ahí siempre, y a Álvaro, por apoyarme y animarme en todo lo que hago.

GRACIAS a Laura y Lorena, por acompañarme durante este año y hacerme ver las cosas de otro color.

GRACIAS a mis compañeras de trabajo del Grupo de Oncología Médica del IUOPA, Marta y Raquel, y a todo el grupo de Otorrino, en especial, a mis amigas, que hicieron más fácil este año.

GRACIAS a Pablo, por ayudarme con la parte estadística.

Y por último, y no por ello, menos importante, GRACIAS, a todo el equipo de FIV del HUCA, por ofrecerme todo lo que estaba en sus manos, en especial al Dr. Arnott.

ABREVIATURAS

AMH. Anti-Müllerian Hormone

ASEBIR. Asociación Española para el Estudio de la Biología Reproductiva

CFA. Contaje de Folículos Antrales

ESHRE. European Society of Human Reproduction and Embryology

FIV. Fecundación In Vitro

FSH. Follicle- Stimulating Hormone

GnRH. Gonadotropin-Releasing Hormone

hCG. Human Chorionic Gonadotropin

ICSI. Intacytoplasmic Sperm Injection

RA. Reproducción Asistida

RO. Reserva Ovárica

SHO. Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

SNS. Sistema Nacional de Salud

TRA. Técnicas de Reproducción Asistida

UI. Unidades Internacionales

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
3.1. Población en estudio	9
3.2. Protocolos de estimulación ovárica	9
3.3. Punción Folicular	10
3.4. Protocolo de laboratorio	11
3.5. Transferencia embrionaria	12
3.6. Análisis estadístico	12
4. RESULTADOS	13
4.1. Análisis de los marcadores de RO y parámetros indicadores	13
4.2. Relación entre los marcadores de RO y el resultado de las técnicas	14
4.3. Relación entre la calidad embrionaria y la edad	15
4.4. Relación entre la calidad embrionaria y el resultado de las técnicas	17
4.5. Score de la calidad y relación con el resultado y la edad	18
4.6. Tasa de embarazo, tasa de ciclo cancelado y tasa de no embarazo	20
5. DISCUSIÓN	22
6. CONCLUSIONES	26
7. BIBLIOGRAFÍA	27

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la importancia de los problemas de esterilidad se hace cada vez más evidente. No sólo desde el punto de vista individual o de pareja, si no desde la visión colectiva de sociedad. A lo largo de los años han existido varias definiciones para el término esterilidad, pero parece que actualmente las distintas sociedades científicas se han puesto de acuerdo al considerar la esterilidad como “la ausencia de consecución de embarazo tras 12 meses de relaciones sexuales sin empleo de métodos anticonceptivos”. Esta definición surge de la observación de que una pareja sana tiene un 20% de probabilidad mensual de conseguir el embarazo, que al cabo de 12 meses se transforma en una probabilidad acumulativa del 90% [1], [2].

Se estima que aproximadamente un 15 % de las parejas en edad reproductiva tienen problemas de esterilidad y existen cerca de un millón de parejas demandantes de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) en nuestro país. Las parejas están retrasando la edad a la que desean tener hijos. Esta tendencia se ha ido agudizando hasta situar la edad media de las mujeres en 31,12 años, un máximo histórico que se registró entre enero y junio de 2010. Durante ese período la natalidad bajó un 3,2%, hasta una tasa de 10,57 nacimientos por cada mil habitantes, la cifra más baja en el último lustro [3].

Los datos demográficos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE), revelan que este descenso de la natalidad atiende al efecto combinado de los cambios sociales y económicos a los que se ve sometida nuestra sociedad y, como consecuencia de ello, hay una reducción progresiva del número de mujeres en edad fértil. El aumento de la edad media en el primer nacimiento está vinculado a parámetros sociales como el retraso en el matrimonio, el mayor nivel de estudios de la mujer y su incorporación a la vida laboral, la difusión de la píldora anticonceptiva así como las dificultades para la independencia de los jóvenes debido a una inestabilidad laboral y económica [4]. Simultáneamente, se ha producido en los últimos años un aumento en la demanda de las TRA. En la actualidad, España es el tercer país europeo en volumen de tratamientos, detrás de Francia y Alemania. [5].

Es bien conocido que conforme se incrementa la edad de la mujer, disminuye su fertilidad. Esto se ha visto en diversos y múltiples estudios analizando el número de hijos según la edad de la mujer en poblaciones que no empleaban métodos anticonceptivos, bien porque no habían sido descubiertos, o bien por ser absolutamente

rechazados en ese grupo subpoblacional. Aunque la fertilidad varía, el patrón de cómo disminuye con la edad es bastante similar en los diferentes grupos de población, la caída empieza a ser notable a partir de los 35 años de edad. (Fig.1.1).

Tasa por cada 1000 mujeres

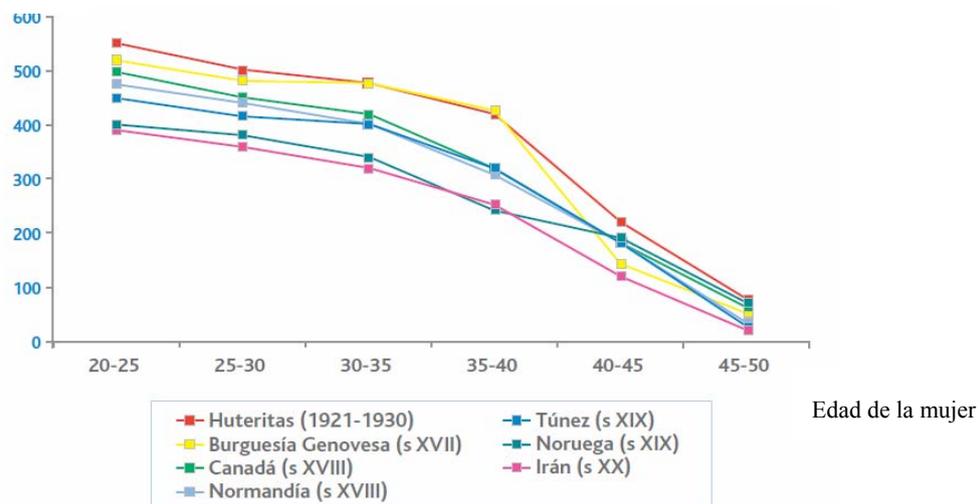


Fig. 1.1 Fertilidad femenina en 7 poblaciones naturales. *Menken et al* (1986)

Este estudio de *Menken* en Estados Unidos, ya en 1986, llegó a la conclusión de que la frecuencia de esterilidad en la mujer pasaba del 10% entre 20-29 años, al 25 % entre los 30-39 años y se situaba en 50% por encima de los 40 años de edad [6].

Es clásico también el trabajo de *Hendershot* y *Pratt*, repetido con similares resultados por diferentes autores, en el cual se evidencia cómo la tasa de embarazo, entre las mujeres casadas no estériles tras 12 meses de exposición coital no protegida, caía a medida que se incrementaba la edad. Así, la tasa de embarazo fue del 86% de los 20 a los 24 años; del 78% de los 25 a 29; del 63% de los 30 a los 34 y del 52% de los 35 a los 40 años [7].

Desde entonces han sido múltiples los trabajos que demuestran que la fecundidad natural disminuye con la edad, siendo este factor el más importante en la actualidad para entender la esterilidad femenina. Ahora se ve incrementado el problema debido a que ha aumentado de manera significativa el número de mujeres que desean ser madres a edades más avanzadas.

El ovario no es una excepción a los estragos del envejecimiento que ocurre en todos los órganos del cuerpo [8]. Esto se ve reflejado en una disminución en la cantidad y la calidad en el pool de reserva ovárica (RO). Se utiliza este término para describir la capacidad funcional de los ovarios. Refleja el número y la calidad de los ovocitos en un momento determinado y guarda una correlación inversa con la edad de la mujer [9]. Nuestra especie nace con un número finito de ovogonias que se completa por mitosis; aunque recientemente se ha sugerido que la línea germinal de las células madre se puede encontrar en el ovario adulto de ratón [10], se acepta que un número finito de ovogonias se establecen en el feto humano, después de lo cual no se forman nuevamente [11]. El nacimiento de un ser humano es, entre otras cosas, el resultado de un proceso de selección extraordinariamente complejo. Probablemente, por esta razón, circunscribiendo este proceso de selección a la mujer, el número de folículos ováricos sufre una constante disminución desde la vida fetal hasta la menopausia. El resultado es que menos del 1% de los folículos ováricos de los que está dotado el ovario de la niña al nacer alcanzará la maduración completa. Aunque en cada ciclo menstrual inicie su desarrollo un elevado número de folículos, sólo uno de ellos llegará a madurar, mientras que los restantes degeneran sufriendo atresia [12]. (Fig. 1.2).

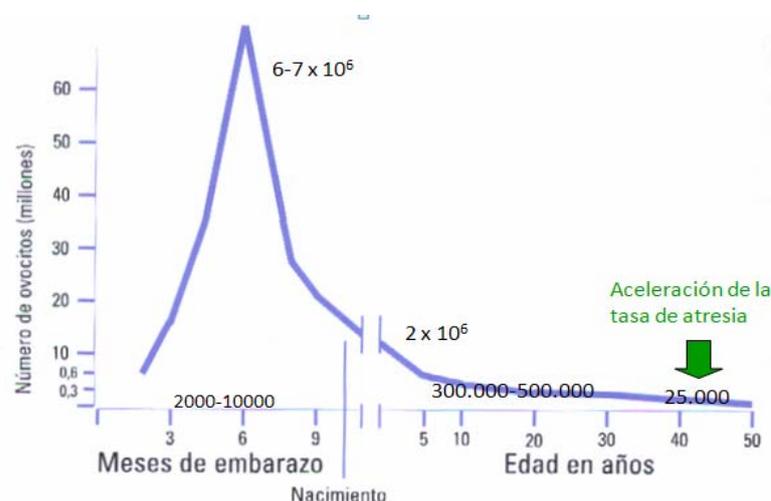


Fig. 1.2. Evolución del número de folículos desde el nacimiento. *Faddy M et al (1992)*

Según el modelo propuesto por *Wallace y Kelsey* en 2010, se estima que en el 95% de las mujeres, a los 30 años ya está sólo presente el 12% de los folículos de antes de nacer, y a los 40 años, sólo está presente el 3% [13].

La calidad de los ovocitos también es un factor clave en la esterilidad femenina que depende directamente de la edad. Como es bien sabido, el aumento de la edad materna tiene un impacto negativo en el desarrollo ovocitario. La calidad ovocitaria se establece durante la vida fetal, los que son menos susceptibles a la no disyunción durante la meiosis se ovulan en primer lugar, quedando así los ovocitos de mala calidad para futuras ovulaciones. Se postula una segunda hipótesis que asume una acumulación de daño dependiente de la edad, así un incremento gradual de daño oxidativo intracelular podría ser el responsable de que la calidad esté menos deteriorada en pacientes más jóvenes, sus óvulos han tenido menos tiempo para acumular daños y se conservan mejor [14], [15].

Tanto la reproducción natural como la reproducción asistida dependen de la disponibilidad de ovocitos maduros, ya que sin ellos no es posible que se formen embriones. Aunque las TRA están disponibles para ayudar a conseguir embarazo en estas parejas con problemas reproductivos, la probabilidad de resultados positivos disminuye con la edad [16]. En la actualidad, las grandes expectativas puestas en la Reproducción Asistida hacen que cada vez sean más las mujeres de edad avanzada que requieren ayuda, y no siempre se suple el efecto de la edad con estas técnicas [17], [18].

Antes de iniciar cualquier TRA, es necesario disponer de una información que nos ofrezca una noción de cómo va a responder la paciente. Existen determinados marcadores que nos dan una aproximación al pronóstico en los resultados de las TRA, entre ellos están los marcadores hormonales de RO. Pero no hay un único factor determinante que nos pueda pronosticar la respuesta al tratamiento; se requiere del estudio de un conjunto de marcadores que nos ofrecerán una visión global de cada paciente [19].

Uno de los marcadores de RO más habituales en la práctica diaria es la determinación sérica basal de Hormona Folículo Estimulante o FSH, entre el día 3 y 5 del ciclo [20]. Los primeros artículos publicados acerca de la elevación de la FSH basal, en mujeres de edad avanzada con ciclos regulares, datan ya de 1976, por Sherman et al [21]. Los múltiples estudios realizados demuestran que a medida que aumenta la edad de la mujer se van incrementando progresivamente los niveles de FSH, relacionado con una disminución de la respuesta ovárica, por esto, ha sido uno de los parámetros más estudiados desde hace mucho tiempo y se utiliza como marcador de rutina en las Unidades de Reproducción. Es una prueba fácil y barata, sin embargo, no habrá que

perder de vista que su secreción pulsátil y circadiana por la hipófisis, junto a fluctuaciones séricas de isoformas de la misma pueden inducir a errores en su determinación [19].

A pesar de ello, la valoración de FSH basal es considerada, por muchos autores, un buen indicador de RO, por ser una medida indirecta del tamaño de la cohorte de folículos restantes. La determinación de esta hormona, como factor pronóstico de respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas, ha sido revisada en el metaanálisis de Bancsi et al. en 2003 [22], donde se demostró que tiene una capacidad predictiva moderada para la respuesta ovárica y una capacidad predictiva baja para el embarazo; esto ha sido confirmado por una revisión sistemática más reciente [19].

El estradiol sérico, hormona esteroidea producida por las células de la granulosa, es otro marcador de RO. Existe una relación directa entre la edad de la mujer y los niveles séricos elevados de esta hormona. Sin embargo, los niveles basales de estradiol no podrían utilizarse como único test predictivo de respuesta ovárica. Tradicionalmente se ha asociado la presencia de niveles elevados de estradiol en fase folicular precoz a una peor respuesta ovárica a la estimulación (un aumento de la tasa de cancelación y menores tasas de gestación), sin embargo, en una reciente revisión [19], se concluye que la utilidad clínica del estradiol basal antes de tratamiento de RA, no es determinante para predecir tanto la baja respuesta como el no embarazo.

Otros marcadores directos de RO son la determinación de inhibina B y de hormona antimulleriana (AMH). La inhibina B aumenta durante la fase folicular temprana, producida por las células de la granulosa de los folículos ováricos pequeños. A medida que se entra en la menopausia se observa una disminución sustancial en los niveles circulantes de inhibina, este hecho es el responsable del incremento de los niveles de FSH, ya que la inhibina es la encargada, junto con el estradiol, de mantener el feedback negativo sobre la secreción de FSH por parte de la hipófisis. A pesar de que algunos autores señalaron la utilidad de la inhibina B como marcador de RO, y factor pronóstico de la respuesta del ovario, posteriormente, un metaanálisis, ya citado anteriormente, [19], demostró una baja precisión para predecir baja respuesta o embarazo.

En la actualidad, la determinación de la AMH, es la prueba que está dando mejores resultados aunque todavía no hay uniformidad de opiniones. Es el marcador hormonal más precoz en el estudio de RO y que más perspectivas de futuro tiene, pero aún no está completamente instaurado en las clínicas de RA [23]. Esta hormona es producida por los

foliculos primordiales y en crecimiento, su efecto es inhibir el reclutamiento de los foliculos evitando su selección para la dominancia, por medio de la atenuación del efecto de la FSH. Se ha observado que los niveles de esta hormona disminuyen con el envejecimiento ovárico fisiológico. Es un buen marcador tanto para predecir baja respuesta como alta, y además es más fiable que otros, ya que los niveles de esta hormona no son variables con el ciclo, como ocurre con el resto de hormonas que se han descrito en la literatura [24].

Una prueba ecográfica muy utilizada es el Contaje de Foliculos Antrales (CFA), es sencilla de realizar en la mayoría de los casos, y que puede predecir en parte, la respuesta ovárica a los tratamientos de reproducción. Comparando los distintos marcadores de reserva folicular entre sí se ha observado que el CFA es superior a los marcadores bioquímicos (estradiol, inhibina B y FSH) y a la determinación del volumen ovárico para predecir respuesta ovárica, aunque existe una fuerte correlación entre todos ellos [25]. Si se realiza correctamente, este marcador tendría tanta potencia como la determinación de AMH [24].

No solamente los Test de RO, sino también la edad materna constituyen los factores determinantes para predecir la respuesta a los tratamientos. A pesar de ello, actualmente, ningún marcador tiene un 100% de sensibilidad y especificidad. No hay un único test predictivo del éxito de las TRA, todos en conjunto nos ayudarán a dar un pronóstico de respuesta a las técnicas, si bien es cierto que la edad es el factor más limitante a la hora de valorar las posibilidades de éxito [26].

Según la revisión realizada por *F.J. Broekmans et al* [19], está claro que los marcadores deberían ser considerados como pruebas de *screening*, que ocupan un lugar importante en el manejo inicial de las parejas estériles para tratar de predecir la respuesta a los tratamientos, pero es necesario realizar combinaciones de varios de estos marcadores para tener un mejor pronóstico en cada caso.

El presente trabajo tiene como objeto estudiar cómo influye la edad de la mujer en los resultados de las TRA, en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Se pretende comprobar si hay diferencias en los marcadores de RO con la edad. Debido a las limitaciones del estudio en la recogida de los datos, se estudiarán la FSH y estradiol basales, y no CFA. La inhibina B y la AMH no se miden en este Hospital, por lo que tampoco ha podido ser estudiada su utilidad en nuestra población. También se analizarán el número de ovocitos y embriones obtenidos, así

como la calidad embrionaria. Es necesario disponer de estos resultados para poder desarrollar unas conclusiones basadas en la evidencia, que nos aporten cambios de mejora en el manejo de las pacientes en un futuro próximo.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es analizar los resultados de ciclos de Fecundación In Vitro (FIV) e Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) en pacientes mayores y menores de 38 años, que acuden a tratamiento en la Unidad de Reproducción Asistida (RA) del HUCA, para comprobar en qué medida influye la edad de la mujer sobre el éxito de estas técnicas.

Se pretende ver si existen diferencias entre los dos grupos en:

- Los marcadores de reserva ovárica empleados, FSH basal y estradiol basal.
- Las dosis totales de medicación utilizadas para la estimulación.
- El valor del último estradiol como factor pronóstico de respuesta al tratamiento.
- El número de ovocitos obtenidos en la punción y número de embriones conseguidos tras la fertilización.
- La calidad embrionaria.
- El resultado de la técnica medido como tasa de embarazo.
- La tasa de cancelación.

Con los resultados obtenidos tras la recogida de datos y su posterior análisis, se pretende obtener unas conclusiones en este grupo poblacional que nos aporten una información relevante y poder valorar la eficiencia de los tratamientos en este grupo de mujeres de más edad. Se busca que el estudio nos ofrezca posibilidades de mejora útiles dentro del marco que supone una Unidad de RA en un Hospital del Sistema Nacional de Salud (SNS).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Población en estudio

Para la realización de este estudio observacional retrospectivo se recogieron los datos de las pacientes que realizaron tratamiento de FIV/ICSI, en la Unidad de RA del HUCA, durante el período comprendido entre enero de 2011 y marzo de 2012.

Se estudiaron un total de 363 ciclos, en mujeres con una edad comprendida entre 22 y 41 años, siendo la edad media 35,47 años. Las Unidades de RA en Hospitales Públicos no admiten a tratamiento a mujeres que han cumplido los 40 años de edad. En nuestra muestra existen 3 pacientes con 41 años debido a que éstas tenían menos de 40 años en el momento de iniciar el tratamiento. Se consideraron independientes los ciclos realizados por la misma mujer, la proporción de más de un ciclo en la misma paciente durante este período es muy pequeña y además hay estudios recientes que demuestran que no hay diferencias significativas si se consideran como ciclos independientes [27]. Todos los ciclos fueron en fresco, no estudiamos los ciclos de embriones descongelados.

Las pacientes que acuden a la Unidad vienen con un estudio de esterilidad básico: perfil hormonal, histerosalpingografía, cariotipo y serología. En este estudio no se tuvieron en cuenta los factores de esterilidad de cada paciente.

En la primera consulta en la Unidad se realiza la anamnesis y la exploración general y ginecológica de la mujer, y se estudia qué tratamiento es el más adecuado para cada paciente, en este estudio sólo se consideraran los ciclos de FIV/ICSI. Se valoró el perfil hormonal, la FSH y el estradiol basales se determinaron en sangre periférica entre el día 3 y 5 del ciclo. Una vez que tiene lugar la primera consulta pasan a lista de espera, que en la actualidad es de aproximadamente 18 meses.

3.2. Protocolos de estimulación ovárica

Todas las mujeres estudiadas han sido tratadas con protocolo de estimulación largo o corto. Ambos usan gonadotropinas para el estímulo pero se diferencian en el tipo de análogo que se utiliza para realizar el frenado hipofisiario.

Protocolo largo. Se les suministra análogo de la GnRH (0.2ml/día), se inicia en la fase lútea media del ciclo previo a la estimulación, concretamente el día 21, mediante inyección subcutánea. El día 1 de la estimulación se baja la dosis de análogo de la GnRH (0.1 ml/día) y se inicia el estímulo con hormona FSH (150-300 IU/día). El día 7 se realiza control ecográfico para valorar reclutamiento folicular.

Protocolo corto. Se les administra anticonceptivos orales, durante al menos 15 días. El día 2 ó 3 del ciclo se inicia el estímulo con hormona FSH (150-300 IU/día) y al día 7 del ciclo se añade antagonista de la GnRH (0.25 mg/día) mediante inyección subcutánea. Ese día se realiza control ecográfico para valorar reclutamiento folicular.

En ambos tratamientos el frenado hipofisiario es necesario para evitar un pico de LH endógeno, que desencadenaría la ovulación espontánea y la cancelación del ciclo. La estimulación ovárica se realizó con gonadotropinas recombinantes en la mayoría de los casos, aunque en algún ciclo también se usaron gonadotropinas urinarias utrapurificadas. Las dosis se ajustaron en función de la edad y del peso de la paciente, y teniendo en cuenta marcadores de RO, como la FSH y el estradiol basales, así como el Recuento de Folículos Antrales.

El día 10 se realiza un segundo control ecográfico y análisis de estradiol (valor del último estradiol) en sangre periférica (100-200pg de estradiol por folículo maduro), para determinar si se ha alcanzado el desarrollo folicular adecuado (mínimo 4 folículos con tamaño de diámetro entre 18 y 20 mm). La inducción de la ovulación se provocó 36 horas previas a la punción folicular y, en la mayoría de los casos, se usó gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante (250 mg) por inyección subcutánea. En algunas situaciones en que la paciente tenía riesgo de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) y el protocolo de estímulo era corto, se usó agonista de la GnRH para desencadenar la ovulación.

La duración del estímulo oscila entre 10-12 días dependiendo de la respuesta al tratamiento.

3.3. Punción Folicular

La punción folicular guiada por ultrasonografía transvaginal fue la técnica utilizada. Se realiza entre las 36 y 38 horas después de la administración de la hCG. Las pacientes

acuden en ayunas y la extracción de los óvulos se realiza en el quirófano de FIV, bajo sedación anestésica. Se da apoyo de fase lútea, mediante el aporte de progesterona natural micronizada intravaginal, (400 mg/día), iniciándose el día de la punción y durante los 15 días siguientes.

3.4. Protocolo de laboratorio

Para la realización de ambas técnicas, FIV e ICSI, se siguieron los protocolos establecidos en el laboratorio de embriología de la Unidad. La captación de los ovocitos se realizó en campana de flujo laminar con superficie calefactada. Los líquidos foliculares procedentes de la punción se examinaron a la lupa y se recogieron todos los ovocitos pasándolos a una placa con medio de cultivo, posteriormente se mantuvieron en una incubadora a 37°C y una atmósfera con 6% de CO₂.

En la mayoría de los ciclos, la ICSI fue la técnica elegida para la fertilización y sólo en algunos casos seleccionados, parte de la cohorte de los ovocitos se inseminaron por FIV convencional.

Los medios de cultivo usados en todos los casos son de la casa comercial COOK[®] y se siguieron los protocolos establecidos por la casa en el cultivo de los gametos y de los embriones.

La fertilización se valoró entre las 16-18 horas post-punción, y sólo se mantuvieron en cultivo aquellos cigotos en los que se observaron 2 pronúcleos y 2 corpúsculos, es decir, aquellos ovocitos que habían sido fertilizados adecuadamente.

Los embriones se mantuvieron en cultivo 2 ó 3 días post-punción, dependiendo de los casos. La valoración de los mismos se llevó a cabo siguiendo la clasificación de ASEBIR (Asociación Española para el Estudio de la Biología Reproductiva), puntuando la calidad embrionaria en función de las cuatro categorías establecidas (A, B, C, D). Los embriones tipo A son los que más capacidad de implantación tienen, al contrario que los embriones tipo D que son los que tienen menos probabilidad de éxito y ofrecen un peor pronóstico.

3.5. Transferencia embrionaria

La transferencia es intrauterina, las pacientes se sometieron a la técnica a las 48 ó 72 horas después de la punción (día +2, día +3). Se realiza guiada por ultrasonografía abdominal y sin anestesia.

La transferencia es de un máximo de 3 embriones, de acuerdo a la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. En la mayoría de los casos, y de acuerdo con la pareja tratada, se transfirieron 2 embriones; sólo en aquellas situaciones en las que el riesgo de embarazo triple era bajo, se transfirieron 3 embriones. Los casos de transferencia de 1 embrión se produjeron cuando no se disponía de más embriones para transferir o si la pareja no aceptaba el riesgo de un embarazo gemelar.

Los embriones sobrantes que no se transfieren se congelaron o no, dependiendo de la calidad embrionaria. En este estudio no se tuvieron en cuenta los ciclos de FIV/ICSI procedentes de embriones congelados/descongelados.

Tras la transferencia se mantiene el aporte de progesterona para soporte de fase lútea y, a los 15 días de la transferencia se realiza un test de embarazo con la primera orina de la mañana para confirmar si hubo o no embarazo.

3.6. Análisis estadístico

Las variables continuas se describen mediante medias y desviaciones típicas. Las variables categóricas se describen mediante frecuencias relativas y absolutas. La comparación de medias por cada factor considerado (grupo de edad y resultado) se realizó mediante el test de Student-Welch y el test de ANOVA robusto de Welch (según se tuvieran dos o más niveles). En este último caso, cuando las diferencias son significativas, se realizó el test post hoc de Student-Newman-Keuls (SNK). La independencia entre variables categóricas se realizó mediante el test exacto de la Chi cuadrado.

4. RESULTADOS

4.1. Análisis de los marcadores de RO y parámetros indicadores

Para el estudio de los marcadores de RO utilizados, se han analizado la FSH y el estradiol basales. Los datos estudiados para la FSH basal reflejan que no hay diferencias significativas entre los dos grupos de edad.

Los resultados obtenidos para el estradiol basal, demuestran que en nuestra muestra tampoco se obtienen diferencias con respecto a la edad de la mujer en este marcador.

En la Tabla 4.1 se muestran las medias obtenidas para estas dos hormonas (FSH y estradiol) en los dos grupos de edad, así como para la dosis de medicación utilizada para la estimulación ovárica, el valor del último estradiol (medido 72 horas antes de la punción), el número total de ovocitos obtenidos tras la punción y el número de embriones conseguidos tras la fertilización.

	edad (años)	N	media	desviación típica	p-valor
FSH basal	< 38	107	6,49	1,72	0,305
	≥ 38	47	6,09	2,33	
estradiol basal	< 38	109	49,55	26,78	0,106
	≥ 38	46	43,83	16,30	
dosis medicación	< 38	256	2352,13	759,46	0,001
	≥ 38	107	2673,43	877,23	
valor último estradiol	< 38	234	1840,41	951,99	0,544
	≥ 38	98	1771,27	942,21	
total ovocitos	< 38	248	10,24	5,37	0,075
	≥ 38	101	9,11	5,34	
total embriones	< 38	256	4,16	3,55	0,051
	≥ 38	107	3,35	3,43	

Tabla 4.1. Medias para FSH (UI/L) y estradiol (pg/ml) basales, dosis de medicación (UI), último estradiol (pg/ml) y nº total de ovocitos y embriones en los dos grupos de edad

En cuanto a la dosis de medicación, se observa que se requiere de una cantidad de gonadotrofinas más elevada en el grupo de pacientes ≥ 38 años (p-valor 0.001) con respecto al grupo de menor edad. Probablemente necesitan algún día más de estímulo.

A pesar de que el valor del último estradiol no ofrece diferencias entre los dos grupos de edad, los resultados obtenidos para el número de ovocitos recuperados en la punción folicular tienden a ser diferentes en los dos grupos. Así, la media de ovocitos recuperados tras la punción en el grupo de mujeres < 38 años es más alta que en el grupo de mujeres ≥ 38 (p-valor 0.075). Del mismo modo se puede también observar cómo se obtiene un mayor número de embriones en el grupo de mujeres < 38 años con respecto al grupo de mujeres ≥ 38 (p-valor 0,051).

4.2. Relación entre los marcadores de RO y el resultado de las técnicas

Se ha estudiado también la relación de la FSH y el estradiol basales con el resultado final, medido como embarazo, cancelado y no embarazo y tampoco se han obtenido diferencias, no hay por tanto relación entre estos marcadores y el resultado, en nuestra muestra. (Tabla 4.2.)

	resultado	N	media	desviación típica	p-valor
FSH basal (UI/L)	Embarazo	40	6,20	1,88	0,671
	Cancelado	18	6,14	2,39	
	No embarazo	96	6,48	1,87	
	Total	154	6,37	1,93	
estradiol basal (pg/ml)	Embarazo	41	44,49	21,01	0,121
	Cancelado	18	41,10	17,09	
	No embarazo	96	50,56	26,33	
	Total	155	47,85	24,24	

Tabla 4.2. Medias para FSH y estradiol basales en relación con embarazo, cancelado y no embarazo

4.3. Relación entre la calidad embrionaria y la edad

La calidad de los embriones obtenida en día +2 se ha estudiado en los dos grupos de edad y en las cuatro categorías de la misma (A, B, C, D). (Tabla 4.3.1.). Se tienen en cuenta los embriones que tenemos a día +2 para cada paciente, es decir, dos días después de la realización de la punción folicular. Se obtienen los porcentajes del número de mujeres con número de embriones de cada calidad, para los dos grupos de edad. Se observa que hay menor número de mujeres <38 años que no tuvieron ningún embrión tipo A, en comparación con las mujeres ≥ 38 . Y el porcentaje de mujeres jóvenes que tienen 3 o más embriones tipo A es superior (28,1% versus 22,4%).

En cuanto a la calidad B, es significativo que hay casi el triple de mujeres < 38 años con 3 ó más embriones de calidad B. (14,1% versus 5,6%, p-valor 0,049, p-valor 0,049).

No se han encontrado diferencias relevantes entre los resultados obtenidos para la calidad C y D de los embriones en los dos grupos de edades.

calidad día +2	edad (años)	número de embriones			
		0	1	2	3 ó más
A p-valor 0.526	<38	39,8%	14,5%	17,6%	28,1%
	≥ 38	44,9%	17,8%	15,0%	22,4%
B p-valor 0.049	<38	42,6%	26,6%	16,8%	14,1%
	≥ 38	47,7%	34,6%	12,1%	5,6%
C p-valor 0.525	<38	61,7%	25,8%	9,4%	3,1%
	≥ 38	66,4%	23,4%	5,6%	4,7%
D p-valor 0.607	<38	34,8%	24,6%	18,8%	21,9%
	≥ 38	40,2%	26,2%	14,0%	19,6%

Tabla 4.3.1. Porcentajes de mujeres para cada calidad y nº de embriones según grupo de edad, obtenidos en el día +2

Los resultados obtenidos para la calidad embrionaria en día +3 (tres días después de la punción folicular) son muy similares para las diferentes categorías (Tabla 4.3.2.), sólo

se han obtenido diferencias significativas (p-valor 0.046) en la calidad C (menos mujeres <38 años no tienen embriones tipo C en comparación con las mujeres ≥ 38 años).

La calidad en la transferencia no ofrece diferencias entre los dos grupos de edad. Los datos tomados en el día de la transferencia corresponden a la calidad de los embriones transferidos, por tanto, serán, en todos los casos, los mejores embriones de cada paciente, ya que el biólogo tiene la capacidad de seleccionar aquellos de mejor calidad que serán los que ofrecen más probabilidades de éxito en la implantación y gestación.

calidad	edad (años)	número de embriones			
		0	1	2	3 *
calidad A día +3	<38	68,8%	10,9%	8,2%	12,1%
p-valor 0,548	≥ 38	74,8%	6,5%	8,4%	10,3%
calidad B día +3	<38	70,7%	14,5%	7,0%	7,8%
p-valor 0,279	≥ 38	76,6%	12,1%	8,4%	2,8%
calidad C día +3	<38	65,6%	17,6%	9,8%	7,0%
p-valor 0,046	≥ 38	77,6%	6,5%	9,3%	6,5%
calidad D día +3	<38	60,2%	10,2%	7,0%	22,7%
p-valor 0,357	≥ 38	68,2%	7,5%	8,4%	15,9%
calidad A transf.	<38	52,0%	18,0%	29,7%	0,4%
p-valor 0,560	≥ 38	51,4%	16,8%	29,9%	1,9%
calidad B transf.	<38	68,4%	22,7%	9,9%	0,0%
p-valor 0,234	≥ 38	70,8%	23,6%	4,7%	0,9%
calidad C transf.	<38	82,0%	15,6%	2,3%	-
p-valor 0,885	≥ 38	84,1%	14,0%	1,9%	-
calidad D transf.	<38	87,5%	9,4%	3,1%	-
p-valor 0,780	≥ 38	87,9%	10,3%	1,9%	-

Tabla 4.3.2. Porcentajes de mujeres de cada calidad y número para cada grupo de edad obtenidos en el día +3 y en el día de la transferencia. * 3 ó más embriones en día +3 y 3, en transferencia.

4.4. Relación entre la calidad embrionaria y el resultado de las técnicas

Se analiza la relación entre la calidad embrionaria el día de la transferencia con el resultado, medido como embarazo, cancelado y no embarazo, sin considerar los dos grupos de edad, para ver si la calidad embrionaria influye en el resultado independientemente de la edad de la mujer.

nº embriones	calidad A en la transferencia				calidad B en la transferencia			
	0	1	2	3	0	1	2	3
embarazo	34	21	48	1	66	27	10	1
	18,1%	32,8%	44,4%	33,3%	26,4%	32,5%	35,7%	100%
cancelado	54	0	1	0	55	0	0	0
	28,7%	0%	0,9%	0%	22,0%	0%	0%	0%
no embarazo	100	43	59	2	129	56	18	0
	53,2%	67,2%	54,6%	66,6%	51,6%	67,5%	64,3%	0%
total	188	64	108	3	250	83	28	1
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
nº embriones	calidad C en la transferencia				calidad D en la transferencia			
	0	1	2	3	0	1	2	3
embarazo	86	18	0	-	94	9	1	-
	28,7%	32,7%	0%		29,6%	25,7%	10,0%	
cancelado	55	0	0	-	55	0	0	-
	18,3%	0%	0%		17,3%	0%	0%	
no embarazo	159	37	8	-	169	26	9	-
	53,0%	67,3%	100%		53,1%	74,3%	90,0%	
Total	300	55	8	-	318	35	10	-
	100%	100%	100%		100%	100%	100%	

Tabla 4.4. Resultados (% de mujeres) obtenidos para las diferentes calidades y número de embriones el día de la transferencia. P-valor calidad A< 0.001, p-valor calidad B<0.001, p-valor calidad C=0.001 y p-valor calidad D=0.008

No tendremos en cuenta los casos en que se transfieren 3 embriones, debido a que sólo hay 4 mujeres en nuestra muestra.

Con los resultados obtenidos (tabla 4.4.) sí podemos afirmar que la calidad embrionaria y el número de embriones influyen en la tasa de embarazo. Las diferencias son significativas y nos dan una información relevante, así vemos cómo las mujeres a las que no se les transfiere ningún embrión con calidad A tienen una tasa de embarazo del 18,1%, frente a una tasa de embarazo del 32, 8%, si se les transfiere un embrión con calidad A y un 44,4%, si se les transfiere dos embriones con calidad A.

Los resultados para la calidad B de los embriones el día de la transferencia presentan diferencias menores.

Para las calidades C y D se realizan los mismos análisis y sigue habiendo diferencias con los resultados, pero habrá que tener en cuenta que la tasa de embarazo va a depender del número de embriones transferidos y su correspondiente calidad, y esto no ha sido estudiado conjuntamente con estos test.

4.5. Score de la calidad y relación con el resultado y la edad

Resulta útil ofrecer un segundo análisis complementario, donde le aportamos una valoración numérica a cada categoría de la calidad embrionaria y podamos hacer así una ponderación de la misma, teniendo en cuenta la calidad de cada embrión y el número de embriones transferidos. Este “score” nos dará una visión más concreta del peso que aporta cada calidad en relación con la tasa de embarazo. Para realizar el diseño del mismo, partimos del modelo más naif, en el que la calidad A tendrá un valor de 3, la calidad B, 2, la calidad C, 1 y la calidad D, 0. Estudiamos la puntuación como el sumatorio de la calidad de cada embrión por el número de embriones de cada calidad, en cada mujer.

$$\text{Calidad} = \sum 3 \times \text{n}^\circ \text{ embriones A} + 2 \times \text{n}^\circ \text{ embriones B} + 1 \times \text{n}^\circ \text{ embriones C} + 0 \times \text{n}^\circ \text{ embriones D}$$

Y así obtenemos un valor numérico que podemos relacionar con el resultado, medido como embarazo, cancelado y no embarazo. En la Tabla 4.5.1. aparecen representadas

las medias de las puntuaciones obtenidas con el “score”, para cada día estudiado (+2, +3 y transferencia).

calidad	resultado	media	desviación típica	p-valor
día +2	embarazo	9,73	6,98	<0,001
	cancelado	2,31	5,13	
	no embarazo	7,79	6,43	
	total	7,52	6,82	
día +3	embarazo	5,14	6,30	<0,001
	cancelado	0,47	2,80	
	no embarazo	3,95	5,56	
	total	3,76	5,66	
transferencia	embarazo	4,60	1,84	<0,001
	cancelado	0,11	0,81	
	no embarazo	3,64	2,24	
	total	3,38	2,44	

Tabla 4.5.1. Medias de la puntuación de la calidad con el “score” en día +2, día +3 y en transferencia, para cada resultado

Se puede observar cómo la calidad siempre es mayor para el embarazo, esto es significativo de la influencia que tiene la calidad total en el resultado. Por otra parte, debemos tener en cuenta que, hay más embriones en el día +2, y, por tanto, la puntuación global será siempre mayor. En día + 3 hay menos embriones, y en la transferencia, como ya he mencionado anteriormente, sólo se tienen en cuenta los embriones que se transfieren, por ello tienen menos puntuación global, pero ésta sigue siendo mayor para el resultado de embarazo.

La puntuación que nos aporta el “score” se estudia en los dos grupos de edad (Tabla 4.5.2.) y se obtienen también diferencias significativas en la calidad en día +2 postpunción. Las mujeres menores de 38 años tienen una media de calidad más alta que

las mujeres mayores. Las diferencias son menores para el día +3 debido a que hay menos casos, y casi inexistentes para la calidad observada en la transferencia, como es lógico.

calidad	edad	media	desviación típica	p-valor
día +2	<38 años	7,95	6,92	0,055
	≥ 38 años	6,47	6,51	
	total	7,52	6,82	
día +3	<38 años	4,03	5,82	0,145
	≥ 38 años	3,12	5,21	
	total	3,76	5,66	
transferencia	<38 años	3,37	2,38	0,957
	≥ 38 años	3,39	2,59	
	total	3,38	2,44	

Tabla 4.5.2. Medias de la puntuación de la calidad embrionaria en los dos grupos de mujeres, en día +2, día +3 y en la transferencia

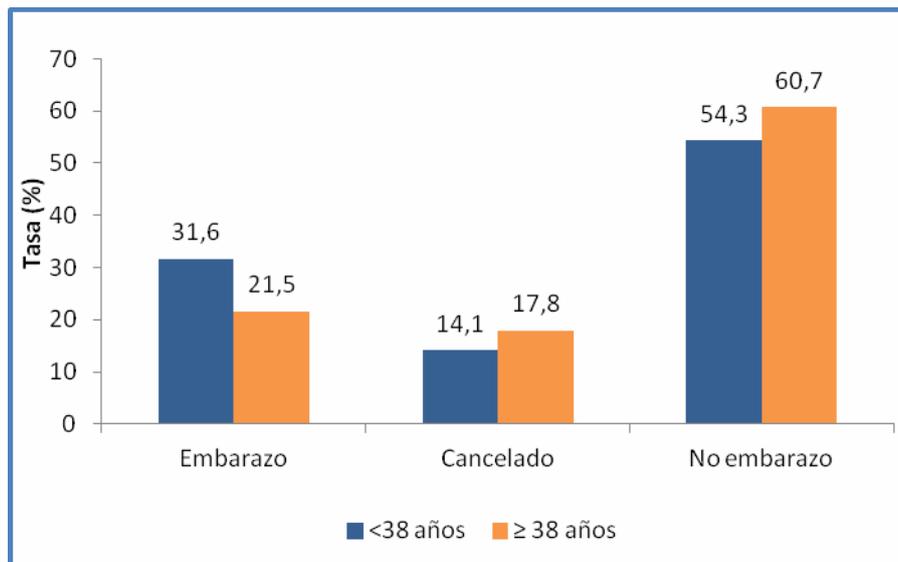
4.6. Tasa de embarazo, tasa de ciclo cancelado y tasa de no embarazo

Se ha analizado el resultado de las técnicas (medido como tasa de embarazo, tasa de ciclo cancelado y tasa de no embarazo) en los dos grupos de mujeres.

Se demuestra que la tasa de embarazo obtenida en nuestra muestra es un 10% menor en el grupo de mujeres ≥38 años. (21, 5% versus 31,6 %, p-valor 0,139).

El porcentaje de cancelación de los ciclos de tratamiento es sensiblemente mayor en el grupo de pacientes ≥38 años. (17,8 % versus 14,1%).

La tasa de no embarazo es menor en el grupo de mujeres <38 años. (Gráfica 4.6.).



Gráfica 4.6. Tasa (%) de embarazo, cancelado y no embarazo en los dos grupos de edad

5. DISCUSIÓN

Los marcadores de RO analizados en este trabajo no tienen relación con la edad de la mujer. Podría esperarse que las mujeres mayores tuviesen una FSH más elevada en comparación con las jóvenes, pero en la población estudiada no hay apenas mujeres con valores anormales de FSH ($>10\text{UI/L}$). Según la bibliografía revisada [19], [22], la FSH basal, analizada entre los días 3-5 del ciclo, es uno de los marcadores más utilizados para dar un pronóstico de respuesta al tratamiento en la práctica diaria, pero habrá que tener en cuenta que esta hormona es un marcador indirecto de la función ovárica y ésta es una de las razones que explican la baja sensibilidad de la prueba. La secreción pulsátil por la hipófisis junto a fluctuaciones séricas de sus isoformas, pueden conducir a errores en la determinación de la misma. Además, esta hormona presenta gran variabilidad interciclo, por lo que sería conveniente realizar más de una determinación de FSH antes de comenzar el tratamiento. En las pacientes tratadas, la determinación de FSH basal se realiza en la primera consulta en la Unidad, y, tras ésta, las mujeres pueden llegar a estar en lista de espera para el tratamiento hasta un máximo de 18 meses, por lo que la FSH podría haberse elevado durante este tiempo.

El análisis de los valores de estradiol basal nos demuestra que éste tampoco ofrece diferencias según la edad, a pesar de que pudiera esperarse que esta hormona estuviese elevada en las mujeres mayores. Una posible causa que explique este motivo es que las concentraciones séricas de estradiol varían y no hay puntos de corte que demuestren sensibilidad ni especificidad aceptables como indicador de RO [19], [28]. Además, al igual que ocurre con la determinación de FSH, el análisis de estradiol basal, se realiza en la primera consulta, por lo que no es representativo en el momento de iniciar el ciclo, que puede ser hasta un año y medio después. Sólo sería determinante la valoración de este marcador en casos en que estuviese anormalmente elevado en los primeros días del ciclo (75pg/ml), los cuales se asocian con pobre respuesta ovárica en ciclos de FIV/ICSI y también con aumento en la tasa de cancelación. Por tanto, únicamente podría ayudar a determinar qué casos de inducción de la ovulación van a ir mal, y podrían ser cancelados, en pacientes con niveles basales por encima de 60pg/ml - 80pg/ml , según el autor [19].

La FSH y el estradiol basales, no demuestran ninguna relación con la tasa de embarazo, la tasa de ciclo cancelado y la tasa de no embarazo. Probablemente se debe a que el

límite de edad establecido para la realización de las TRA sea 40 años. En las Unidades donde se someten a tratamiento mujeres mayores sí podrían observarse diferencias en los marcadores basales. En este estudio se refleja que no son dos marcadores categóricos de RO, y sólo nos dan un pronóstico de tratamiento en casos muy concretos. Además, aquí no se han tenido en cuenta los factores de esterilidad. Dentro de esta población hay mujeres jóvenes con fallo ovárico que tienen marcadores en el límite y baja probabilidad de embarazo.

Para conseguir una adecuada estimulación ovárica es necesaria una dosis de gonadotrofinas superior en mujeres de más de 38 años, como cabe esperar, porque la reserva de folículos antrales decae a medida que aumenta la edad y, se necesita, por tanto, una dosis más elevada para que la mujer sea capaz de reclutar un mayor número de folículos y, que éstos puedan desarrollarse y madurar.

El valor del último estradiol, determinado el día anterior a la administración de hCG, es ligeramente superior en las pacientes jóvenes, ya que este valor va en relación al número de folículos maduros. Así, en las pacientes menores de 38 años, la media del número de ovocitos obtenidos es mayor que en las mujeres de más de 38 años. Habrá que tener en cuenta que un folículo maduro se corresponde con un nivel sérico de estradiol que oscila entre 100-200 pg/ml; además, no se obtienen ovocitos de todos los folículos, por tanto, puede haber pacientes que tengan el mismo número de ovocitos pero valores de estradiol variables.

El número de embriones obtenidos disminuye a medida que aumenta la edad de la mujer, los ovocitos de mujeres mayores tienen menor capacidad de fertilización y, así, se obtiene una media de embriones menor en el grupo de mujeres de más edad, ya que en éstas los ovocitos tienen peor calidad.

La calidad embrionaria se ve influenciada por el factor edad [29], [30]. La valoración de la misma, siguiendo los criterios establecidos por las diferentes Sociedades Científicas, se realiza en base a la morfología y grado de división, a pesar de ser, en cierto modo, subjetiva, intenta catalogar los embriones en función de su capacidad de implantación. En nuestro trabajo, al estudiar la calidad de los embriones dos días después de la punción, se comprueba que hay más mujeres mayores de 38 años que no tuvieron ningún embrión tipo A, los cuales ofrecen un potencial de implantación mayor y aumentan la probabilidad en el éxito de la técnica. También nuestros resultados apoyan que la calidad A está más presente en las mujeres menores de 38 años, más mujeres

jóvenes consiguen tener 3 o más embriones de máxima calidad. Esto nos indica que los embriones de mayor calidad son más frecuentes en mujeres más jóvenes, aunque las diferencias no son tan grandes, probablemente porque en la muestra también hay una proporción de mujeres jóvenes con diagnósticos de esterilidad variables, que tienen mal pronóstico traducido en embriones de mala calidad.

Los embriones de calidad B también están asociados a mayores probabilidades de éxito en el resultado, aunque en menor medida que los embriones “A”. En nuestra población muchas más mujeres menores de 38 años tuvieron 3 ó más embriones de calidad B. Esto también es significativo de que la calidad B, en términos generales, está más representada en las mujeres jóvenes.

Aunque es más común encontrar más mujeres con menos edad con mayor calidad embrionaria, también hay mujeres jóvenes con mala calidad en sus embriones debido a otros factores no estudiados en el presente trabajo. El factor masculino, si es muy severo, influye directamente en la calidad de los embriones, y en este caso, es independiente de la edad de la mujer, por esto, nuestros resultados son muy similares entre los dos grupos de edad para las calidades C y D, observadas en el día +2 postpunción.

Los embriones que se transfieren (día de la transferencia), siempre serán aquellos que tienen más potencial de implantación y que nos ofrecen mayores tasas de embarazo. Por tanto, los resultados obtenidos, con los datos analizados para este día, son similares en los dos grupos para todas las categorías de la misma. El biólogo valora la calidad de todos los embriones que tiene una paciente en día +2 o día +3, y en función de la determinación de la misma, tiene la posibilidad de seleccionar los mejores embriones para transferir.

La calidad de los embriones es uno de los factores “clave” en la tasa de éxito de los resultados FIV/ICSI [31]. Este trabajo apoya la relación entre tasa de embarazo y mayor calidad embrionaria. Pero habrá que tener en cuenta también el número de embriones transferidos [32], que en la mayoría de los casos, como ya se ha explicado, es dos embriones. Se demuestra que la tasa de embarazo es mayor si se transfieren dos embriones tipo A, y va disminuyendo al bajar en el grado de calidad, así la tasa de embarazo más baja corresponde a la transferencia de dos embriones tipo D. Con nuestros análisis se refleja cómo la probabilidad de embarazo aumenta si transferimos

más embriones de más calidad, así las probabilidades de éxito son mayores al transferir un embrión de calidad A, y aún mayores si transferimos dos embriones de calidad A.

Pueden darse varias combinaciones de número de embriones y de categorías de calidad en cada mujer. Todos los análisis obtenidos con el “score” ofrecen una relación directa y significativa, entre calidad y resultado. La tasa de embarazo es siempre mayor cuanto más puntuación de calidad, en todos los casos. Además, teniendo en cuenta esta ponderación del grado de calidad, se obtiene más calidad embrionaria en mujeres jóvenes en el día +2 postpunción.

La buena calidad embrionaria es mayor en las mujeres menores de 38 años, y por lo tanto, al ser ésta el factor más influyente en la tasa de implantación, cabe esperar que haya más probabilidad de embarazo en las mujeres jóvenes, así, en este grupo la tasa de embarazo es un 10% mayor. Por tanto, la probabilidad de éxito de las técnicas de FIV/ICSI puede verse afectada por la edad.

La tasa de cancelación, por baja respuesta, mayor en las mujeres de más de 38 años, engloba aquellos casos de pacientes en los que no hubo una respuesta a la estimulación ovárica adecuada, medida como número de ovocitos obtenidos y valor del último estradiol. Esto se relaciona con los resultados obtenidos, en los que el número de ovocitos recuperados tras la punción es menor en las mujeres de más de 38 años. También se cancelan aquellos ciclos en los que hubo fallo de fertilización y no hay embriones disponibles para transferir. En este caso la cancelación estaría directamente relacionada con mala calidad embrionaria. Esto también se correlaciona con nuestros resultados, en los que se demuestra que la calidad embrionaria es menor en mujeres de mayor edad.

En la valoración global de los resultados de las TRA en los dos grupos estudiados falta un parámetro muy importante y que probablemente tendría significación: la tasa de aborto. Este dato sería necesario considerarlo en futuros trabajos. Casi con seguridad, apoyaría que los resultados son peores en el grupo de mujeres mayores de 38 años, en el que la tasa de aborto estaría aumentada, con lo cual, la tasa de niño nacido en casa, sería definitivamente menor en este grupo. Este dato, aunque se tuvo en cuenta en el momento de diseñar el estudio, finalmente no pudo ser utilizado debido a que únicamente estaba recogido en unos pocos casos.

6. CONCLUSIONES

1. En esta población los marcadores de RO utilizados, FSH y estradiol basales, no muestran diferencias con la edad de la mujer, y su determinación en día 3 del ciclo no sirve para predecir el resultado del tratamiento.
2. La edad de la paciente sí influye en el resultado de las TRA, siendo éste más desfavorable a medida que aumenta la edad.
3. La calidad embrionaria es decisiva en la posibilidad de conseguir embarazo, siendo las pacientes < 38 años y con embriones de calidad A las que más probabilidad tienen de conseguirlo.
4. A pesar de que la edad influye en el éxito de las TRA, habría que estudiar otros factores (como factor de esterilidad y/o la tasa de aborto) para tener unos resultados 100% concluyentes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. F.van Balen, J.E.E. Verdurmen and E.Ketting. Age, the desire to have a child and cumulative pregnancy rate. *Hum. Reprod.* 1997; 12 (3): 623-627.
2. P.Marvani. Sterility and fecundability estimation. *Journal of Theoretical Biology.* 1983; 105(2): 211-219.
3. Extracto del informe “Fertility. The Real Story”. Merck Serono 2011.
4. L. Schmidt et al. on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(1):29-43.
5. J. de Mouzon et al. The European IVF-Monitoring Consortium for the European Society on Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. 2012; 27(4): 954-966.
6. Jane Menken, James Trussell and Ulla Larsen. Age and Infertility. *Science.* Vol. 233, pp.1389-1394, 1986.
7. Gerry E. Hendershot, William D. Mosher and Willian F. Pratt. Infertility and age: an unresolved issue. *Fam. Plann Perspectives.* 1982; 14(5):287-289.
8. Broekmans, FJ et al. Ovarian ageing: mechanisms and clinical consequences. *Endocr. Rev.* 2008; 30:465-493.
9. Remohí, Bellver, Matorras, Ballesteros y Pellicer. *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos.* 4 ed. Ed. Medica Panamericana. 2011.
10. Johnson et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004; 438:145-150.
11. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum. Reprod. Update.* 2005; 11(3):261-176.
12. M.J. Faddy et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum. Reprod.* 1992; 7(19): 1342-1346.

13. W. Hamish B. Wallace, Thomas W. Kelsey. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010; 5(1):e8772.
14. Ilse A. J. van Rooij, M.D. et al. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2003; 79(3):482-488.
15. Egbert R. te Velde and Peter L. Pearson. The variability of female reproductive ageing. *Hum. Reprod. Update.* 2002; 8(2):141-154.
16. K. Mac Dougall, Y. Beyene and R.D. Nachtigall. "Inconvenient biology:" advantages and disadvantages of first-time parenting after age 40 using in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 2012; 0(0):1-8.
17. Henri Leridon. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum. Reprod.* 2004; 19(7):1548-1553.
18. Carlo Alviggi et al. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009; 22(7):101.
19. F.J. Broekmans et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum. Reprod. Update.* 2006; 12(6): 685-718.
20. Fady I. Sharara et al. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am. J of Obstet. and Gynecol.* 1998; 179(3):804-812.
21. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin. Endocrinol. Metabol.* 1976; (43):629-636.
22. László F. J. M. M. Bancsi, Ph. D. et al. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2003; 79(5):1091-1100.
23. Jenny A Visser et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*; 2006; 131: 1-9.

24. Justine Shuhui Loh and Abha Maheshwari. Anti-Müllerian hormone-is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Hum. Reprod.* 2011; 26(11):2925-2932.
25. Majumder K et al. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150: 166-170.
26. Montserrat Creus et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum. Reprod.* 2000; 15(11):2341-2346.
27. Stephen A. Roberts and Christos Stylianou. The non-independence of treatment outcomes from repeat IVF cycles: estimates and consequences. *Human Reproduction.* 2012; 27(2):436-443.
28. John L. Frattarelli, M.D. et al. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil. Steril.* 2000; 74(3):518-524.
29. Soren Ziebe et al. Embryo quality and developmental potential is compromised by age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:169-174.
30. Linda J. Heffner, M.D. Advanced Maternal age-How old is too old? *N Engl J Med* 2004; 351(19):1927-1929.
31. Sef. Factores pronóstico en FIV-ICSI. Disponible en: <http://www.nuevo.sefertilidad.com/recomendaciones/18.pdf>.
32. Sigal Klipstein, M.D. et al. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. *Fertil Steril.* 2005; 84(2):435-445.

