



UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

EMBARAZO MÚLTIPLE Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Tesis Doctoral para optar al Grado de

Doctora por la *Universitat de les Illes Balears*

Programa de Doctorado de Ciencias Médicas Básicas del *Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut*

Presentado por:

M. YOLANDA CABELLO VIVES

Palma, febrero de 2014

Con el beneplácito de los directores

Dra. Pilar Roca Salom
Catedrática de Universidad de
Bioquímica y Biología Molecular

Dr. Ádamo Valle Gómez
Profesor Contratado Doctor
De Bioquímica y Biología Molecular

La interesada

M. Yolanda Cabello Vives

A mi familia, especialmente a mi abuelo, que lleva 101 años esperando esta tesis...

Agradecimientos

Después de todo el tiempo que ha durado esta tesis, creo que lo más difícil de redactar será este apartado, por lo que lo he dejado para el final.

No quisiera dejarme a nadie y por si acaso, agradeceré primero en general a todos los que han estado a mi lado apoyándome siempre, dándome ánimos para acabar este proyecto o durante toda la vida para acabar todo lo que empezaba.

Tras doce años de esterilidad primaria, mi madre me concibió. Dicen que nada en la vida es casualidad, así que igual estaba escrito a lo que me iba a dedicar. Gracias mamá por darme la vida y gracias a ese ovocito de 37 años que resistió todas las adversidades y dejó que ese espermatozoide lo fecundara. Desde pequeña dije que de mayor quería ser “algo para ayudar a la gente”. Ahora no puedo explicar con palabras lo que me hace sentir mi trabajo y sobre todo el resultado, que tiene nombre cada vez. Yo sí puedo decir que veo milagros cada día.

Creo que debo empezar agradeciendo a la Dra. Pilar Roca su apoyo, su ayuda y su amistad. Desde que la conocí en una charla, cuando yo hacía COU (hace un par mallorquín de años), donde explicaba lo que era la nueva carrera de Bioquímica mientras recibía abucheos de estudiantes que protestaban contra el plan nuevo que se iba a implantar en la UIB, ya la admiré y le dije a mi madre, que me acompañaba ese día, que yo quería estudiar lo que decía esa señora. Durante toda la carrera, los estudios de especialista, los cursos de doctorado y ahora esta tesis, no se ha podido librar de mí. Me enseñó lo que era dedicación al trabajo y a la ciencia, consiguiendo que la amara, lo que me dio nuevas ilusiones cuando ya estaba harta de estudiar y continué la carrera y la acabé. Gracias a eso, ha ocurrido todo lo que vino detrás hasta llegar hasta aquí, convirtiéndome en la profesional y la persona que soy. Espero que inventen algo a lo que me pueda apuntar para seguir siendo tu alumna y tú mi profesora.

Gracias al Dr. Ádamo Valle por su sabiduría y consejos. Estoy contenta de ser la primera! Gracias a todas las grandes personas que forman parte del departamento y que me han aguantado durante años y siguen haciéndolo, los que compartieron tantas horas en mis inicios y que ya no están y a los que ya estaban cuando llegué y siguen estando. Ya os decía yo que las notas no lo eran todo y si no, que pregunten al Dr. Paco...

Gracias a la Dra. Paula Oliver por ser sobre todo mi apoyo, mi amiga y confidente durante todos estos años. Envejeceremos juntas, pero monísimas siempre ;)

Gracias a los miembros del Comité del Registro de la SEF, especialmente a su coordinador, el Dr. José Antonio Castilla, (eres nuestro guía) y a la empresa de *consulting Dynamic Solutions*, sobre todo a Nuria Pajuelo y a Álex Miñarro. Todavía recuerdo esa primera reunión hace unos 10 años, cuando esto de la reproducción asistida os sonaba a chino, en la que creamos las plantillas de las bases de datos. Juntos hacemos una gran labor.

Tengo que agradecer a mi familia su apoyo en los peores momentos, pero también por estar en los mejores y el que fueran tan pesados con el “Yolandita, ¿y la tesis?”. Tengo que decir que el hecho de que mi abuelo diga que no se morirá hasta que no la lea, ha hecho que tarde más. Él ya tiene sus 101 años y 6 meses y creo que ya era hora de que le hiciera este regalo. Mi “mamábuela” se fue meses después de mi memoria de investigación, pero seguro que también se sentiría orgullosa de mí como lo estuvo ese día. Cuanto te echo de menos cada día... Al final, eso es lo que importa, que los tuyos sientan que lo han hecho bien contigo y les hagas felices.

Gracias a mis amigas del cole por seguir ahí. Desde los 3 años empezamos a vivir, nos ilusionamos, lloramos, nos enfadamos, nos reímos, bailamos... pero todavía disponibles para lo que haga falta. Te echo de menos Quimita. Gracias a mis compañeros de carrera y amigos. Esos partidos de fútbol a la hora de Citología, esas juergas cada fin de semana que nos llevaban desde Son Sardina a Canaán pasando por Gomila, esas quedadas para ver el fútbol o jugar al Trivial y comer un pa amb oli... Bueno, también por esos ratos de estudio y biblioteca. *T'anyor Louli!*

Gracias a Gustavo por ayudarme a estudiar y a hacer trabajos con ese ordenador gigante y esa impresora de puntitos durante la carrera, cuando Internet aún era arcaico, y sobre todo por sus ánimos. A mi gata Rosita, que ya tiene 17 años, por estar todas las horas de estudio durante 5 años pegada a mí. Sin vosotros no hubiera resistido. A mi perrita Lola, que me ayudó también cuando peor estaba y que ha muerto justo antes de imprimir esta tesis. Gracias por animarme en mis momentos más bajos. Siempre te recordaré.

Gracias al deporte, que ha sido mi vía de escape y lo que me ha hecho superar muchas cosas, a la vez me ha permitido encontrar a grandes personas. A todos mis amigos de Mallorca por apoyarme en todo lo que viví allí y seguir a mi lado en la distancia. *Gràcies Tuniet.*

Gracias a todos mis amigos de Madrid, mi ciudad de acogida que tantas cosas buenas me ha dado, hasta un hermano adoptivo al que echo muchísimo de menos cada día que pasan cosas buenas y malas, sólo por compartirlas con él. *Me fas falta* y siempre te he querido tal como eras. Gracias a todos los que he ido encontrando a lo largo de estos casi 8 años en la capital, cambiando de zona, de gimnasio, de trabajo y a los que me voy llevando conmigo cuando me vuelvo a mudar. Gracias a Liz, Bego, Esther, Natalia, Patri por participar en mi último gran cambio y a Iria, Carmen, Ana, Manolo y Mercedes por seguir ahí.

Gracias Juan por hacer que me ilusionara de nuevo, por apoyarme, por ayudarme, por quererme a tu manera, por sentirte orgulloso de mí y por insistir en que acabara la tesis. Espero que sigas aquí para los nuevos proyectos que me están esperando...

Thanks to my sister Basak and all my Turkish family in the Amerikan Hastanesi. You are always on my mind.

Gracias a mis dos *personal assistant*, Niké y Nacha por no separarse de mí cada día de mi vida y durante la redacción de esta tesis. Tenéis 10 meses ahora, así que nos queda mucho por delante, siempre juntas.

Gracias al Dr. Alberto García-Enguίδanos por ofrecermela oportunidad de cambiar de vida, por su apoyo y su amistad. Al Dr. José Bellver, que aunque haya llegado más tarde, me escucha, me lee y me hace reír casi cada día. Al Dr. José Horcajadas por pensar en mí como “un talento”. A los tres, gracias por aceptar estar presentes en esta tesis.

Gracias al súper equipo de embriólogos que formé, por seguir queriéndome a pesar de haber sido su jefa. A mis compañeros de otros centros que me apoyan y me hacen reír cada día gracias al *whatsapp* y con los que recorro el mundo de congreso. Gracias a todo mi equipo actual de trabajo, tanto de la Clínica Ruber como del Hospital Ruber Internacional. A Esther, nuestra enfermera, por tantas cosas. Sabes que aunque te dé cera todo el día, te quiero. A Dina con la que compartí los inicios de esta unidad, por sus ánimos desde Lima. A Maribel y Mari Jose por todo lo que compartimos y su ayuda. A Raquel por acogerme. Y sobre todo, gracias al Dr. Daniel Ordóñez por apoyarme, por confiar en mí, por ser tan buena persona, tener esa empatía con las pacientes y por soportar mis momentos de bajón. Aún tenemos un gran reto por delante, el más grande. Confío en ti.

Y finalmente, gracias a todos los que me han puesto piedras en el camino y seguirán haciéndolo. Lo que no te mata, te hace más fuerte.

Índice

Listado de abreviaturas	I
Resumen	III
1. Introducción	1
1.1 Problemas de fertilidad.....	3
1.2 Tratamientos y Técnicas de Reproducción Asistida.....	5
1.3 Los tratamientos de Reproducción Humana Asistida y sus complicaciones.....	16
1.4 Registro de técnicas de reproducción asistida (Registro TRA de la SEF).....	21
2. Objetivos	31
3. Material y Métodos	35
4. Resultados y Discusión	61
4.1 Inseminación Artificial.....	63
4.1.1 Análisis descriptivo de los datos generales de IA.....	63
4.1.2 Análisis descriptivo de los datos de IAC e IAD.....	65
4.1.3 Análisis descriptivo de los datos de IA en relación a la edad de la mujer.....	66
4.1.4 Análisis descriptivo de los datos de IA en relación a la edad de la mujer y el origen del semen (IAC o IAD).....	69
4.1.5 Estudio de la tasa de gestación y parto en IA: efecto de la edad de la mujer y origen del semen.....	72
4.1.6 Evolución de los datos de IA durante el período 2002-2011.....	74
4.1.7 Análisis de tendencia en función de la edad de la mujer.....	77
4.1.8 Análisis de tendencia en función de IAC/IAD.....	81
4.2 Fecundación in vitro (FIV/ICSI).....	82
4.2.1 Análisis descriptivo de los datos de FIV/ICSI.....	82
4.2.2 Evolución de los datos de FIV/ICSI durante el período 2002-2011.....	89
4.2.3 Análisis comparativo de los datos de FIV/ICSI en relación al tipo de técnica.....	99
4.2.4 Análisis de las tasas de gestación y parto en FIV/ICSI.....	102
4.2.5. Efecto de la edad, la ovodonación y la criopreservación sobre la tasa de gestación y parto en FIV/ICSI.....	103
5. Recapitulaciones	109
6. Conclusiones	121
7. Bibliografía	125
8. Anexo	137

I. Listado de abreviaturas

ASEBIR: Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción.

ASRM: *American Society for Reproductive Medicine.*

DGP: Diagnóstico genético preimplantacional.

EIM: *European IVF Monitoring Consortium.*

EOD: Esterilidad de Origen Desconocido.

eSET: *Elective Single Embryo Transfer* o transferencia electiva de embrión único.

ESHRE: *European Society of Human Reproduction and Embryology.*

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics.*

FISH: Hibridación *in situ* con fluorescencia.

FIV: Fecundación *in Vitro*.

G1=gestación única; G2= gestación gemelar; G3= gestación triple; G4= gestación cuádruple.

GISE: Grupo de Interés de Salud Embrionaria.

GM= Gestación múltiple.

IA: Inseminación Artificial.

IAC: Inseminación Artificial con semen de la pareja.

IAD: Inseminación Artificial con semen de donante.

ICMART: *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technonology.*

ICSI: *Intracytoplasmic sperm injection* o microinyección espermática de espermatozoides.

IFSS: *International Federation of Fertility Society.*

IO: Inducción de la ovulación.

IWGROAR: *International Working Group for Registers on Assisted Reproduction.*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

P1=parto único; P2=parto gemelar; P3=parto triple; P4=parto cuádruple.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PM= Parto múltiple.

SEF: Sociedad Española de Fertilidad.

SHO: Síndrome de Hiperestimulación ovárica.

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida.

Resumen

En los últimos veinte años se ha producido un aumento tan considerable del número de gestaciones múltiples que prácticamente podría ser calificado como epidemia. Este aumento se supone que es debido al incremento del uso de las técnicas de reproducción asistida (TRA). Para averiguar las tendencias que existen en las TRA en nuestro país, se ha elaborado el presente estudio a partir de los datos recogidos por el registro de TRA de la Sociedad Española de Fertilidad, el cual es voluntario y con datos agregados por centro, entre los años 2002 y 2011. Se ha podido comprobar que en inseminación artificial la tasa de gestación es estable, que ha disminuido significativamente la tasa de gestación múltiple y que han aumentado las tasas de aborto. En técnicas de fecundación in vitro y derivadas, las tasas de gestación han aumentado en general, a la vez que han disminuido significativamente las tasas de embarazo múltiple, sobretodo de triples. Deberían hacerse nuevas recomendaciones sobre el número de embriones a transferir dependiendo de la técnica y las características de la mujer o pareja que acude a las TRA, sobretodo su edad, para seguir disminuyendo las tasas de embarazo múltiple sin que se vea afectada la tasa de éxito. Además, se debería valorar el cambio de recogida de datos del Registro de la SEF de manera que pasara a ser obligatorio y con datos recogidos ciclo a ciclo.

1. Introducción

1.1 PROBLEMAS DE FERTILIDAD

Los términos en español de infertilidad y esterilidad se intercambian muy comúnmente y según el Diccionario de la Real Academia Española pueden ser sinónimos, aunque en ocasiones definen poblaciones diferentes. Mientras que esterilidad se suele usar para definir la imposibilidad de concebir un hijo naturalmente después de un año de vida sexual activa, la infertilidad se refiere más a cuando se logra el embarazo pero no se lleva a término.

Hay muchas razones por las que una pareja puede no ser capaz de concebir, o no ser capaz de hacerlo sin asistencia médica. Se considera que una pareja es infértil si no han concebido después de más de 12 meses de mantener relaciones sexuales sin protección, o después de 6 meses si la mujer tiene más 39 años de edad, debido al rápido decline de la fertilidad a partir de esa edad, por lo que debería solicitarse ayuda más rápidamente (según sociedades científicas como la ASRM, FIGO, ESHRE, SEF, o la OMS).

Según la ESHRE (Matorras R, 2007), la esterilidad es la incapacidad para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito. Se clasifica en dos categorías:

- Esterilidad primaria: cuando nunca se ha conseguido embarazo sin tratamiento.
- Esterilidad secundaria: si tras una gestación conseguida sin tratamiento, transcurren más de 12 meses sin conseguir un nuevo embarazo.

Al igual que establecer una definición concisa, evaluar la prevalencia de la infertilidad también resulta complejo. Parece que la esterilidad afecta aproximadamente al 15% de las parejas en edad fértil y la infertilidad a un 3% (Vanrell JA y Creus M, 2003).

Se estima que durante las últimas décadas se ha estabilizado el número de casos de infertilidad, siendo entre un 10-20 % de las consultas ginecológicas. Algunos estudios reflejan que hasta el 10% de las parejas presenta algún problema de esterilidad a lo largo de su vida reproductiva, lo que representaría 50-80 millones de personas en todo el mundo (Mascarenhas MN et al, 2012; Sciarra J. 1994). No obstante, muchas de estas parejas acaban concibiendo sin necesidad de tratamientos. (Vanrell JA et al, 1999; Bonilla-Musoles F et al, 2009).

1.1.1 Causas de esterilidad en la pareja

Como causas de esterilidad según el último registro de actividad de las TRA de la Sociedad Española de Fertilidad publicado correspondiente al año 2011, el 29,1% de los casos registrados se deben a un factor masculino, 27,1% a un factor femenino, el 25,2% es de tipo mixto y el 15,6% es de origen desconocido. Además, se registran casos de parejas que acuden a las TRA por ser portadoras de enfermedades infecciosas transmisibles y de mujeres sin pareja masculina.

1.1.1.1 Esterilidad femenina

Según estudios clásicos, la probabilidad de que una pareja fértil quede gestante en un ciclo natural se estima en un 20% mensual, llegando al 93% de tasa acumulada a lo largo de un año (Strickler RC et al, 1975). Es por tanto que se sugiere esperar al menos un año de relaciones frecuentes y no protegidas antes de iniciar un estudio para el diagnóstico de infertilidad. Estos porcentajes de éxito pueden variar ampliamente en función de la edad. En la mujer, la edad condiciona evidentemente su capacidad reproductora, de manera que al estudiar en análisis epidemiológicos poblaciones donde no se usan anticonceptivos, se observa claramente la disminución de esta capacidad a partir de los 35 años, acentuándose aún más a partir de los 40.

En la infertilidad femenina los problemas pueden localizarse en cualquiera de las etapas de la fecundación, desde problemas para producir y liberar los ovocitos hasta dificultades para que los que han sido fecundados se fijen al endometrio o sobrevivan posteriormente.

Por tanto, la infertilidad femenina puede estar producida por múltiples causas:

- Trastornos endocrinos.
- Enfermedad tiroidea.
- Endometriosis.
- Quistes ováricos y síndrome de ovario poliquístico.
- Infección pélvica o enfermedad inflamatoria pélvica.
- Obesidad.
- Consumo de alcohol y ciertos medicamentos.
- Tratamientos oncológicos.
- Edad avanzada.
- Trastornos alimentarios y desnutrición.
- Mioma, pólipos en el útero o cérvix.
- Trastornos de la coagulación.
- Diabetes
- Trastornos autoinmunes.

- Ligadura de trompas o falta de permeabilidad en las mismas.
- Vaginismo.

Las TRA permiten resolver muchos casos, y se estima que alrededor del 60% de todas las mujeres que acuden a clínicas de esterilidad acabarán concibiendo (Bucket W et al, 1997; Vandekerckhove P et al, 1993), aunque muchas referencias bibliográficas confirman que la eficacia de las TRA también disminuye con la edad de la mujer.

1.1.1.2 Esterilidad masculina

La infertilidad masculina es debida a una disminución en el número y o funcionalidad de los espermatozoides así como a problemas relacionados con su liberación o en la integridad de su ADN. La edad del varón como causa de infertilidad resulta más conflictiva, ya que haría falta el estudio de una población concreta de varones de edad avanzada que tuvieran como pareja a mujeres menores de 35 años (Ballesteros A et al, 2002), aunque se ha demostrado una disminución significativa de la capacidad reproductora del varón a partir de los 40 años (Vanrell JA et al, 1999). Entre los agentes causantes se encuentran:

- Anomalías congénitas.
- Exposición a mucho calor durante periodos prolongados.
- Contaminantes medioambientales.
- Infecciones.
- Tratamientos para el cáncer (quimioterapia y radioterapia).
- Lesiones, cirugías, cicatrizaciones a raíz de ETS.
- Impotencia.
- Consumo de alcohol y drogas.
- Vasectomía u obstrucción de conductos.
- Consumo de ciertos fármacos.
- Tabaquismo.
- Eyaculación retrógrada.

1.2. TRATAMIENTOS Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Las TRA surgen con el objetivo principal de maximizar las posibilidades de fertilización y de embarazo viable en mujeres o en parejas que presenten problemas de fertilidad. En los últimos años, en los países industrializados se ha producido un importante incremento en la demanda de este tipo de servicios médicos. Dentro de la Medicina de la Reproducción existen varios tipos de tratamientos.

Uno de ellos es la inducción de la ovulación con coito programado, que aunque se trata de una práctica muy común en las clínicas de reproducción asistida, no existe

ningún registro de esta actividad, quedando fuera de nuestro alcance de estudio. En cambio, sí se tiene un mayor registro del resto de otras TRA, en las cuales nos centraremos. Son aquéllas en las que los espermatozoides, ovocitos o embriones son manipulados en el Laboratorio de Reproducción. Entre ellas, se pueden diferenciar las siguientes:

- Inseminación artificial (con semen de la pareja: IAC, o de donante: IAD).
- Fecundación in vitro (con semen de la pareja o de donante).
 - FIV clásica.
 - ICSI (Inyección intracitoplasmática del espermatozoide).

1.2.1. Inseminación artificial (con semen de la pareja o de donante): IA

La IA consiste en introducir los espermatozoides previamente capacitados en el laboratorio con una cánula especial por vía vaginal. Dependiendo del lugar de inseminación se habla de inseminación intracervical o intrauterina siendo esta última, la más frecuentemente utilizada. La inseminación intrauterina es una técnica de reproducción sencilla, poco costosa y accesible. Entre sus inconvenientes destaca que se asocia a una alta tasa de embarazos múltiples, si se acompaña de una alta estimulación ovárica. El procedimiento puede resumirse de la siguiente manera:

- En primer lugar se realiza a la paciente una estimulación hormonal y monitorización del desarrollo folicular. La inseminación se realiza cuando se tienen, idealmente, de uno a tres folículos con diámetro igual o superior a 14-15 mm.

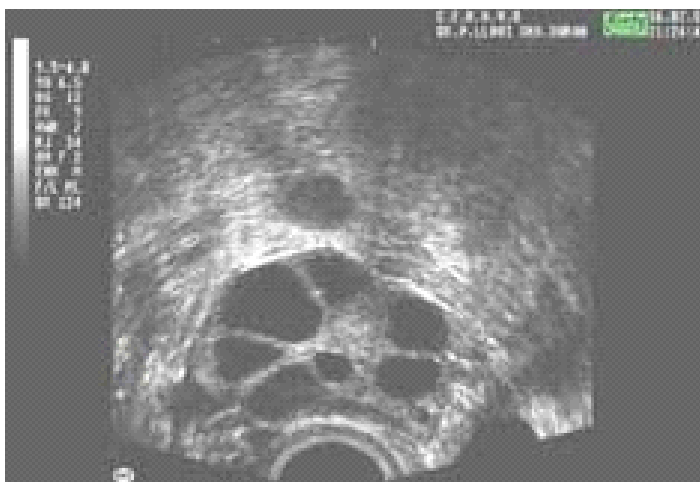


Figura 1.2.1.1. Ecografía de un ovario de una mujer estimulada con gonadotropinas donde se pueden apreciar varios folículos, de los cuales se medirá su diámetro.

- El día de la inseminación se lleva a cabo la preparación (capacitación) de la muestra de semen, ya sea de la propia pareja (fresco o congelado) o del donante anónimo (en este caso la muestra está congelada y procede de un banco de semen). La capacitación se realiza una-dos horas antes de que la paciente vaya a la consulta a hacerse la inseminación.

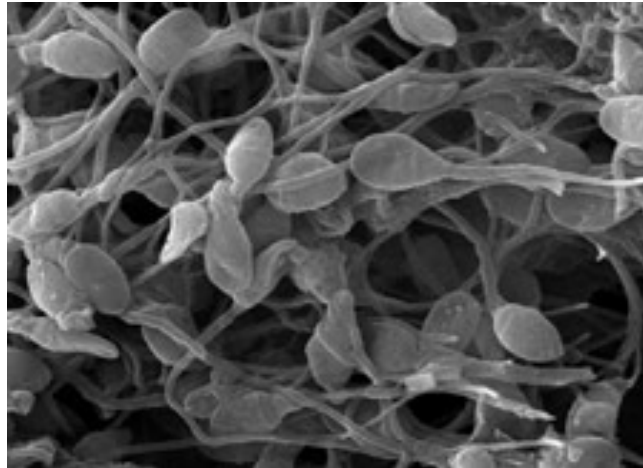


Figura 1.2.1.2. Fotografía de espermatozoides en el microscopio electrónico.

- Inseminación intrauterina de la paciente vía vaginal mediante una fina cánula.

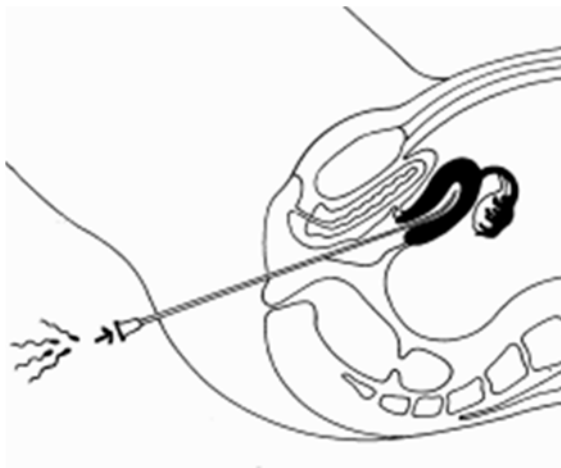


Figura 1.2.1.3. Esquema de una inseminación artificial intrauterina.

Esta técnica está indicada principalmente en los siguientes casos:

- Alteración de la ovulación, como la anovulación crónica.
- Disminución del número, movilidad y/o anomalías de los espermatozoides no muy severas.
- Dificultad del ascenso de los espermatozoides en la cavidad uterina.
- Esterilidad de origen desconocido.
- Alteraciones de la erección o la eyaculación.

1.2.2. Fecundación in vitro: FIV (con semen de la pareja o de donante).

La FIV consiste en la obtención de los gametos masculinos y femeninos y realizar la fertilización fuera del cuerpo de la mujer. Esta es la diferencia fundamental con la inseminación artificial. En el caso de la FIV, la fecundación se produce *in vitro* y no *in vivo* como en el caso anterior.

En principio la Fecundación *in vitro* (FIV) se aplicó como tratamiento de la esterilidad por obstrucción de las trompas de Falopio. Actualmente, existen muchas más indicaciones, como los factores masculinos graves, la endometriosis, cuando han fallado previos tratamiento de inseminación artificial, etc.

Distinguimos la FIV dependiendo de la técnica de fertilización utilizada, la finalidad del tratamiento o la procedencia de los ovocitos utilizados (propios o de donante anónima). En cualquier caso, se pueden utilizar muestras de espermatozoides procedentes de eyaculado de la propia pareja o de donante, de biopsia de testículo o aspiración de epidídimo. Los primeros pasos son comunes en todos los casos.

Procedimiento:

- Obtención de los gametos:

- Los espermatozoides serán procesados de la misma manera que para una inseminación artificial, teniendo en cuenta que en estos casos la cantidad y la calidad de la muestra puede ser peor que en el caso anterior.
- Para conseguir los gametos femeninos para fecundarlos en el exterior, primero se deberá hacer una estimulación hormonal y monitorización del desarrollo folicular de la paciente. En este caso, se pretende obtener un mayor número de folículos que en la inseminación artificial, ya que así existirá mayor probabilidad de obtener más ovocitos maduros, mayor tasa fecundación y posterior obtención de un mayor número de embriones de buena calidad para ser transferidos (Gratacós E, Romeu A; 2004). Los ovocitos se obtendrán por punción folicular ecoguiada, procedimiento que se realiza bajo sedación en quirófano.

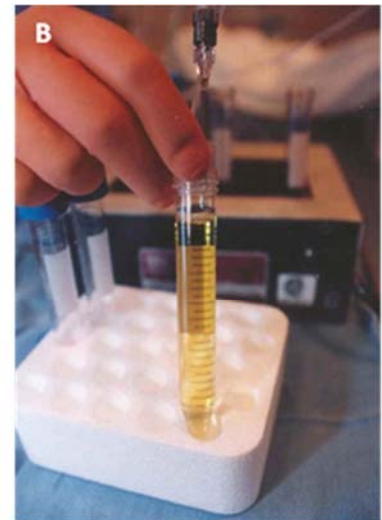
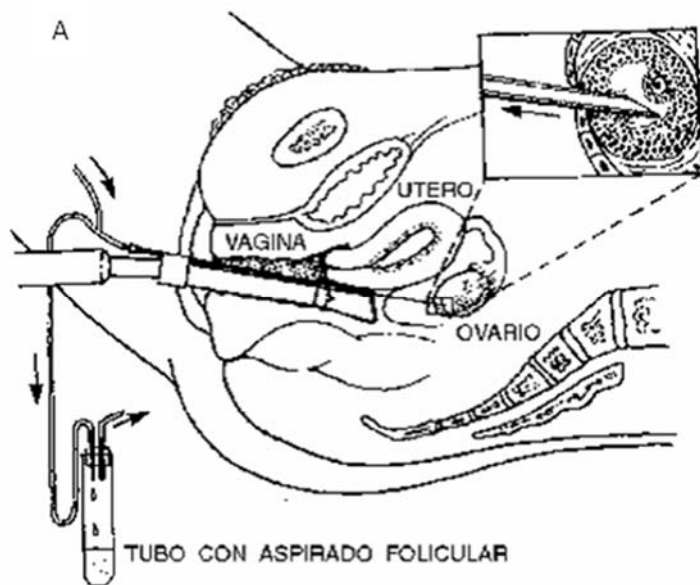


Figura 1.2.2.1. A) Esquema de una punción vaginal con aspiración del ovocito guiada por ultrasonidos. B) Tubo con el líquido que contiene los folículos procedentes del aspirado que se obtiene en la punción ovárica.

- Una vez obtenidos los ovocitos, se realizará la fertilización de los mismos que puede ser llevada a cabo por dos técnicas distintas: FIV clásica o ICSI.

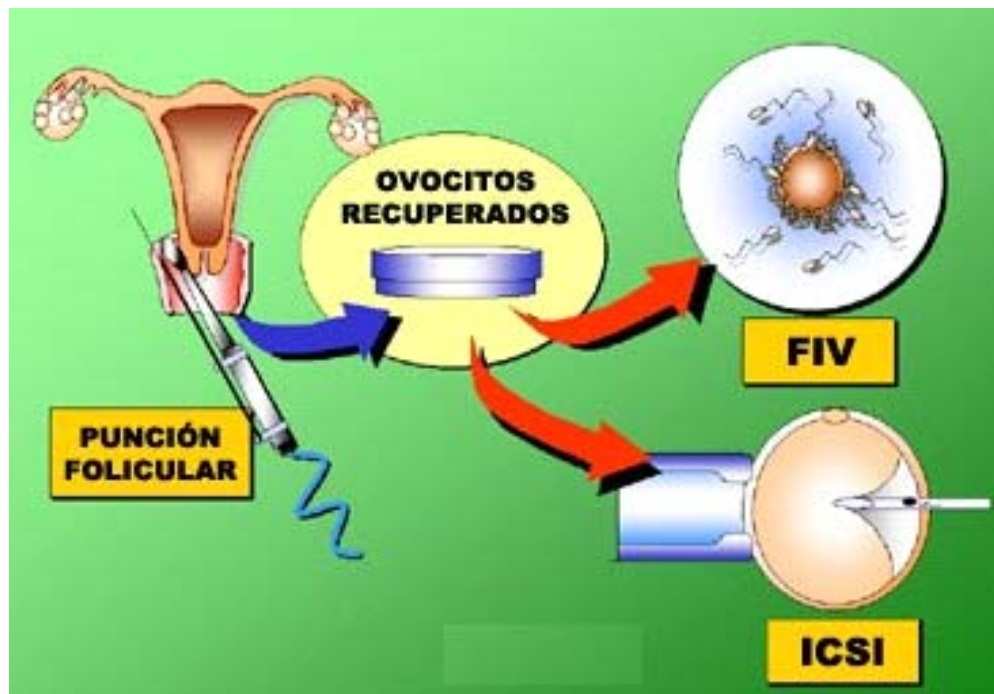


Figura 1.2.2.2. Esquema de una punción folicular ecoguiada, y las dos posibles vías de fertilización de los óvulos obtenidos a partir del líquido folicular.

a) FIV Clásica.

Consiste en dejar los folículos que contienen los ovocitos a fertilizar, tal cual los obtenemos del líquido folicular de la punción ovárica, en contacto directo con una cantidad determinada de espermatozoides procedentes de la muestra de semen capacitada previamente.

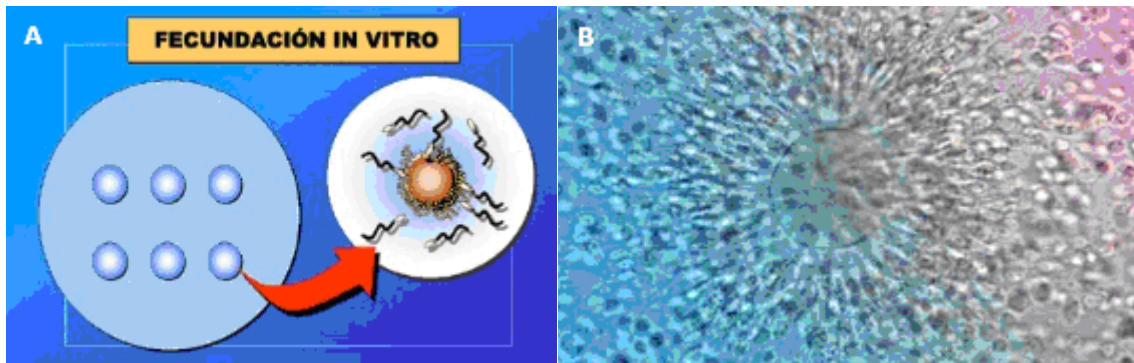


Figura 1.2.2.3. A) Esquema de la FIV clásica. B) Fotografía de un ovocito cuando se encuentra en el líquido folicular rodeado por células de la granulosa y el complejo corona-cumulus.

b) ICSI (Inyección Intracitoplasmática del espermatozoide)

La inyección intracitoplasmática de un solo espermatozoide en el ovocito ha supuesto un importante avance en la Reproducción Asistida, especialmente en los casos de factores masculinos graves, ya que permite conseguir fecundación y embarazo en casos en donde se recupera un escaso número de espermatozoides móviles. Estaría indicada cuando existen fallos de fertilización total en inseminaciones in vitro previas, en esterilidad por factores masculinos severos y en parejas infértiles por semen deficitario, en principio, aunque con los años ha aumentado el uso de la ICSI en detrimento de la FIV clásica. En concreto, el uso de la ICSI aumentó del 4% en 1993 al 89% en 2010 en ciclos de TRA con ovocitos propios y del 59% en 1999 al 93% en 2008 en ciclos con ovocitos donados (Orozco I et al, 2013).

Los folículos obtenidos en la punción deben pasar por un proceso de denudación en el que se eliminarán las células de la granulosa y el complejo corona-cumulus que rodea al ovocito. Así, se podrán clasificar según su estadio de maduración en

vesículas germinales (VG), metafases I (MI), metafases II (MII) o atrésicos (anormales).

Sólo las MII podrán utilizarse para la microinyección espermática, o sea, para inyectar un espermatozoide directamente dentro de cada ovocito.

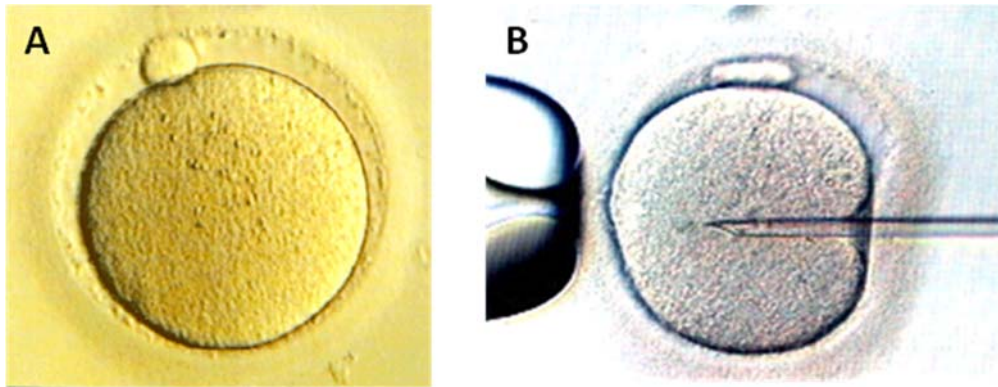


Figura 1.2.2.4. A) Fotografía de un ovocito ya denudado (sin células de la granulosa ni el complejo corona-cumulus) en estadio de Metafase II (MII). B) Fotografía de la microinyección espermática de una MII.

- Cultivo embrionario.

Cada 24 horas los embriones experimentan un ciclo de división celular, aumentando el número de células progresivamente. Así, se podrán observar entre las 16 y 20 horas posteriores de la fertilización, qué embriones están fecundados o no. Estarán fecundados si en este periodo de tiempo (día 1 o D+1) se observan 2 pronúcleos:



Figura 1.2.2.5. Fotografía de un ovocito fecundado en el que se visualizan dos pronúcleos 16-20 horas post-fertilización.

Se irán observando cada día a la misma hora para valorar su calidad, la cual depende de muchos criterios (velocidad de la división, morfología, simetría de las

células, grado de fragmentación, presencia de células multinucleadas, granulosidad, presencia de vacuolas, etc.).

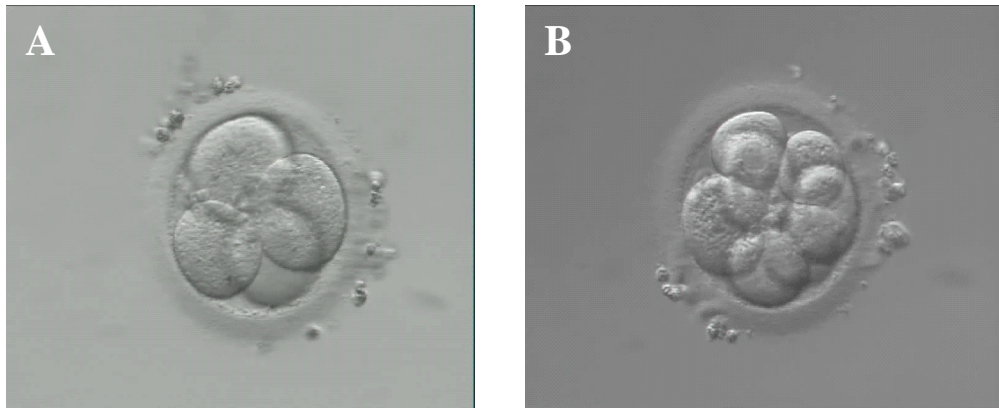


Figura 1.2.2.6. A) Fotografía de un embrión en D+2 en estadio de 4 células. B) Fotografía de un embrión en D+3 en estadio de 8 células.

Durante D+2 se podría realizar la transferencia embrionaria dependiendo del número de embriones obtenidos y su calidad, las posibilidades de selección embrionaria y la edad de la paciente. No obstante, es D+3 el día más comúnmente utilizado para realizar la transferencia embrionaria (el embrión tiene entre 6-8 células).

-Transferencia de embriones.

Se trata de colocar en el lugar adecuado del útero, normalmente con la ayuda de la ecografía, los embriones de mejor calidad, seleccionados previamente, con una cánula y un catéter especiales. El número de embriones transferidos varía dependiendo de su calidad, la edad de la mujer o el número de ciclo al que se somete esa misma paciente. Debe ser un proceso lo menos traumático posible. Como ya se ha comentado antes, se puede realizar en los días D+2, D+3 o D+5 (ya en estadio de blastocisto). En el caso de que se transfieran embriones y haya sobrantes, si son de buena calidad se podrán criopreservar. Si en D+3 no tienen la calidad apropiada para ser transferidos o congelados, se podrán dejar en cultivo y se verá si llegan a buenos blastocistos para congelar. Si no, acabarán lisándose y se podrán descartar.

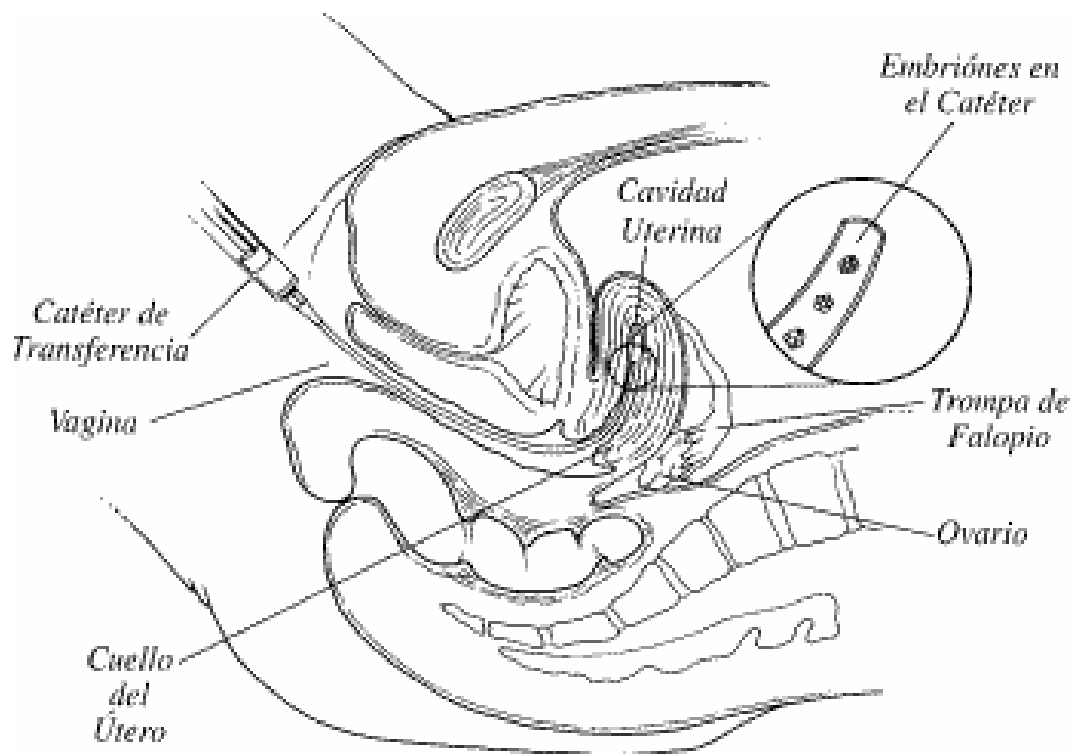


Figura 1.2.2.7. Esquema de una transferencia embrionaria intrauterina.

- Cultivo prolongado.

Los embriones llegarán al estadio de blastocisto y comenzarán el proceso de eclosión. También se podrían transferir o congelar en D+5 y D+6, ya que parece que existe una mayor tasa de implantación en este estadio (Gardner DK et al, 1998).

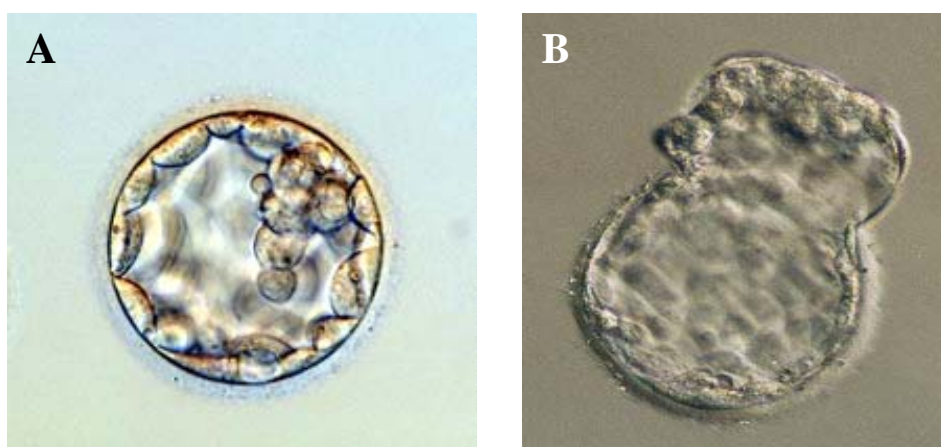


Figura 1.2.2.8. A) Fotografía de un embrión en D+5 en estadio de blastocisto. B) Fotografía de un embrión en D+6 en estadio de blastocisto que comienza la eclosión.

-Criopreservación embrionaria.

Técnica por la que se criopreservarán los embriones remanentes de buena calidad, que podrán utilizarse posteriormente en caso de no embarazo o de querer repetir el tratamiento unos años después del nacimiento del primer hijo sin tener que pasar por todo el proceso previo. Las otras opciones que da la Ley actual son: donar a otras parejas con fines reproductivos, donarlos para investigación o el cese de su conservación sin otra utilización, únicamente si ha finalizado el plazo máximo de conservación establecido en la Ley sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados.

-Diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

En casos de enfermedades hereditarias ligadas a cromosomas sexuales como la hemofilia de las cuales los padres son portadores o enfermos (el único caso en que la Ley permite la selección de sexo), cuando se tienen enfermedades que dependen de la alteración de un solo gen, en casos de mujeres con edad avanzada, en parejas que han tenido abortos de repetición debidos a alteraciones cromosómicas en sus embriones, por fallos de implantación y cuando los padres tienen alguna alteración cromosómica en su cariotipo y no la quieren transmitir a su descendencia, se puede realizar un Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).

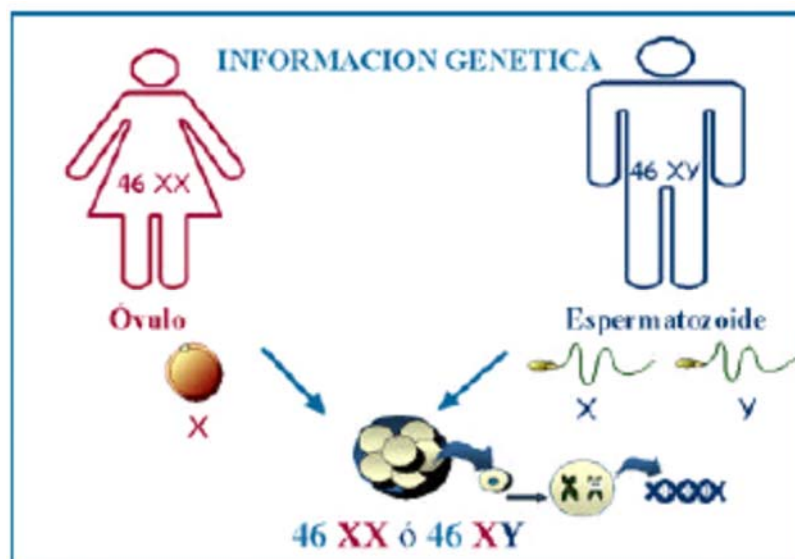


Figura 1.2.2.9. Esquema de un diagnóstico genético preimplantacional.

Algunos ejemplos de enfermedades que se pueden diagnosticar ya en el embrión son:

Autosómicas recesivas:

- Fibrosis Quística (gen CFTR * 602 421).
- Atrofia Muscular Espinal (Tipo I o de Werdnig-Hoffmann) (gen SMN1 * 600354) elección exón 7.
- Talasemia 25-26delAA, IVS2 +1 G> A, IVS1 +6 T> C, IVS1 +110 G> A.
- Anemia falciforme Codón 7 (A> T).
- Incompatibilidad factor Rhesus D. Duplex RhD y RhCE.

Autosómicas dominantes:

- Distrofia Miotónica o Enfermedad de Steinert.
- Corea de Huntington.
- Enfermedad Charcot-Marie-Tooth.
- Enfermedad AD Riñón poliquístico.
- Síndrome de Marfan (MFS).

Ligadas al cromosoma X:

- Síndrome del X frágil.
- Distrofia Miotónica de Duchenne (DMD) y DM Becker (DMB).
- Hemofilia A.

Para hacer el diagnóstico genético del embrión, se sigue el mismo procedimiento que para una ICSI, pero en este caso, se realiza una biopsia embrionaria en el día 3 (D+3) del desarrollo embrionario para obtener una célula (en este estadio todas las células del embrión contienen el mismo material genético y reciben el nombre de blastómeras) que nos permita hacer un diagnóstico genético por FISH o PCR según lo que se quiera buscar para transferir sólo los embriones sanos.

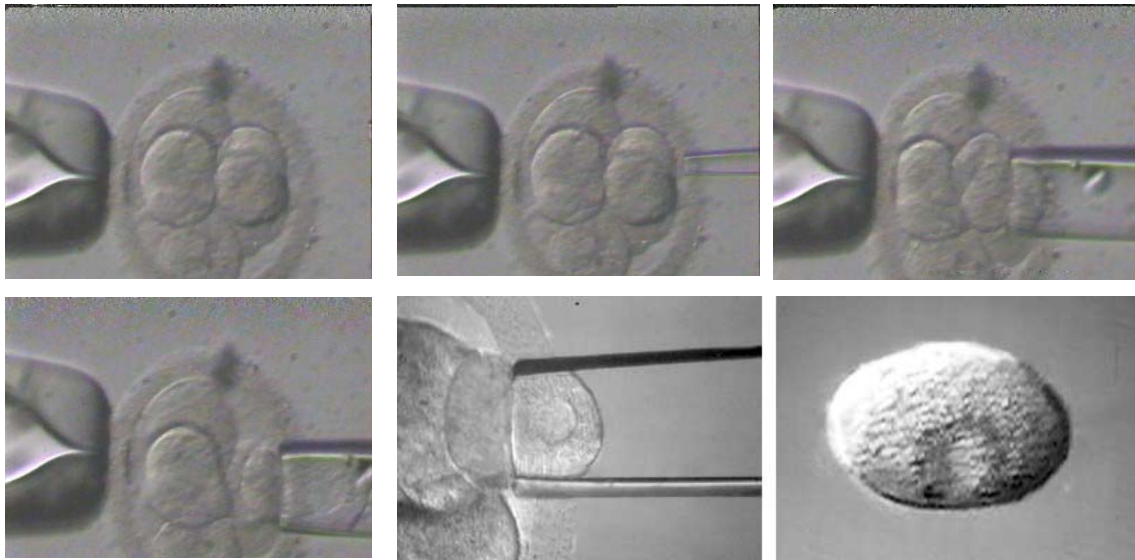


Figura 1.2.2.10. Fotografía de cómo se hace una biopsia de una célula del embrión (o blastómera) para poder hacer un diagnóstico genético.

- Donación-Recepción de ovocitos.

En casos de fallo ovárico, cuando a la mujer se le han extirpado los ovarios, en el caso de portadoras de anomalías cromosómicas o genéticas transmisibles, cuando no responden bien a la medicación estimuladora del ovario o fracasa de forma repetida la FIV, se puede optar por realizar una Donación-Recepción de ovocitos. La única diferencia es que, en este caso, el tratamiento se hace a una mujer donante anónima (de entre 18 y 35 años). Los ovocitos en estadio de MII obtenidos con la punción ovárica ecoguiada, se fecundan con los espermatozoides del varón de la pareja receptora, (o con los de donante si procede), y se transfieren los embriones obtenidos a la mujer receptora que habrá sido preparada hormonalmente antes para que las condiciones de su endometrio sean óptimas para la implantación de los embriones que se le transfieran.

1.3 LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA Y SUS COMPLICACIONES

Los tratamientos de reproducción han experimentado un espectacular crecimiento en los últimos años. A pesar del abanico de posibles complicaciones, la incidencia de las mismas es baja, por lo que deben considerarse como un procedimiento seguro (Matorras R, et al, 2008).

No obstante, cada una de las etapas de los TRA, y concretamente la FIV, pueden asociarse a complicaciones y riesgos específicos. Algunas de estas complicaciones son:

1.3.1 Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Es una complicación iatrogénica de la inducción o estimulación de la ovulación caracterizada por un aumento del tamaño ovárico y la salida de líquido intravascular, rico en proteínas, a las cavidades por un aumento de la permeabilidad capilar y de la neoangiogénesis ovárica. Se desencadena tras la administración de hCG y es una complicación casi exclusiva de los TRA (Matorras R. et al, 2008).

Los síntomas y signos del SHO son variables en función de su gravedad, existiendo tres grados de clasificación (leve, moderado y severo). La incidencia real del SHO es difícil de conocer, ya que las formas leves y moderadas no son siempre registradas. La tendencia a realizar estimulaciones mucho más suaves, la aparición de nuevas medicaciones para contrarrestar sus efectos (Leitao VM et al, 2013; Iliodromiti S et al, 2013) o la posibilidad de criopreservar los ovocitos o embriones y no transferir en el mismo ciclo (Absalan F et al, 2013) han hecho que se haya reducido muchísimo esta complicación, siendo un 0,3% de los ciclos iniciados en el último registro de la SEF publicado (2011).

1.3.2 Complicaciones de la punción ovárica

Las complicaciones de la punción ovárica son poco frecuentes (Marqueta J. et al 2005; Dicker D. et al, 1993) aunque su número puede estar muy infravalorado por la escasa implicación clínica que a veces tienen. Las complicaciones más frecuentemente descritas en la punción ovárica son: la hemorragia, la infección y la torsión ovárica.

1.3.3 Complicaciones en el laboratorio de reproducción asistida.

Es importante el cumplimiento de las guías de buenas prácticas de laboratorio de reproducción asistida para evitar complicaciones derivadas de una incorrecta manipulación. Se han de evitar los errores de identificación de las muestras para evitar importantes complicaciones legales y personales. Para ello se ha de seguir un correcto etiquetado y evitar la manipulación simultánea de muestras de distintos pacientes. Otro riesgo es el de transmisión de enfermedades entre pacientes,

miembros de la pareja, la pareja y su descendencia o la pareja y el personal de laboratorio. Esta transmisión puede tener lugar durante el procesamiento de las muestras, durante el tratamiento o durante el almacenamiento del material criopreservado. En relación a esto último, en 1997 se publicó la existencia de riesgo de transmisión de agentes infecciosos en muestras de semen criopreservado (Russell PH. et al, 1997).

1.3.4 Embarazo ectópico

El embarazo ectópico consiste en la implantación del embrión fuera del endometrio, concretamente, la mayoría se localizan en las trompas de Falopio. La coexistencia de un embarazo intrauterino y un embarazo ectópico se denomina embarazo heterotópico. Este tipo de embarazo es poco frecuente en las gestaciones espontáneas (1/30.000). No obstante, su incidencia en los embarazos inducidos por TRA es mucho mayor (Savare J. et al, 1993; Oron G. et al, 2013). El embarazo ectópico se considera una de las complicaciones obstétricas más graves tanto por su incidencia como por su morbilidad y además a que repercute gravemente sobre la fertilidad posterior.

El diagnóstico precoz es importante a fin de poder aplicar un tratamiento meramente expectante o realizar cirugía conservadora. Sin un adecuado diagnóstico, se puede perder una de las trompas, en algunos casos siendo la única funcional, e incluso puede resultar en la muerte de la paciente. En la última década gracias al empleo combinado de la ecografía vaginal, Doppler, 4D y determinación de la β -hCG su diagnóstico precoz ha mejorado drásticamente, por lo que es raro una muerte materna.

1.3.5 Embarazo múltiple

La OMS define como embarazo múltiple la presencia de dos o más sacos gestacionales con latido fetal positivo visibles por ecografía. La forma más habitual de embarazo múltiple es el doble o gemelar. Un 80% de los embarazos gemelares son dicigóticos y su incidencia depende de factores genéticos y socio-ambientales (edad, paridad, alimentación, etc.) A través de un aumento de la concentración basal o pulsos de FSH (Bomse-Helmreich O y Al Mufti W; 1991). El 20% restante de los embarazos gemelares son monocigóticos, su frecuencia es

estable (3-5/1.000 nacidos), tienen un componente genético (Bortolus R et al, 1999) y no están influenciados por factores socio-ambientales.

La incidencia del embarazo múltiple ha oscilado a lo largo del tiempo en función de los cambios en la edad de la mujer al tener el primer hijo, pero durante los últimos años, ha cundido la alarma en la comunidad científica dedicada a la Medicina de la Reproducción, ya que la incidencia de la gestación múltiple se ha multiplicado y casi un 30% de los embarazos derivados de los distintos tratamientos de reproducción son múltiples.

La inducción de la ovulación es, sin duda, el tratamiento más frecuente en Medicina Reproductiva. Consiste en estimular el desarrollo y maduración de folículos con el fin de, que mediante la administración de gonadotropina coriónica (hCG) o la provocación de una descarga endógena de LH, inducir la maduración final del óvulo u ovocito, provocar la ruptura del folículo y dar lugar a la formación del cuerpo lúteo. En el tratamiento de la esterilidad, la inducción de la ovulación (IO) se usa habitualmente para programar el coito o para realizar inseminaciones artificiales (IA) con la cronología más favorable (Gratacós E y Romeu A; 2004).

Así, desde 1980, los embarazos gemelares dicigóticos han experimentado un importante incremento que se atribuye a los tratamientos de reproducción (el 22% de estos gemelos nacidos y registrados voluntariamente entre 1990 y 2000 en los Países Bajos fueron debidos a TRA, (van Beijsterveldt CE et al, 2011)). La proporción de embarazos dicigóticos sobre los monocigóticos ha incrementado en los últimos años los tratamientos con gonadotropinas y está asociado al mayor número de ovocitos obtenidos tras una punción ovárica y por la transferencia de más de un embrión (Groeneveld E et al, 2012), ya que la contribución de los embarazos monocigóticos sobre el aumento actual de la incidencia de embarazos múltiples es mínima, aunque se ha visto que la transferencia de embriones en estadio de blastocisto tras la transferencia de un solo embrión (Kawachiya S et al, 2011) o tras un DGP por la manipulación de la zona pelúcida del ovocito (Haimov-Kochman R et al, 2009) se podría incrementar la probabilidad de embarazo monocigótico, por lo que habrá que ir revisando este riesgo en el futuro.

El origen del problema de la gestación múltiple tras la estimulación ovárica para inducir la ovulación está bien documentada en el caso de la inseminación artificial

intrauterina: la tasa de gestación aumenta paralelamente con el número de folículos preovulatorios desarrollados, pero el riesgo de que se produzcan gestaciones múltiples, también (Tomlinson M et al, 1996).

Así, la gestación múltiple es una complicación grave de los tratamientos de esterilidad con importantes repercusiones médicas, psicológicas, sociales y económicas. La valoración epidemiológica de la influencia de los tratamientos de reproducción en la incidencia del embarazo múltiple está limitada por varios factores, el más importante de los cuales en nuestro país, es el desconocimiento del número exacto de tratamientos realizados en falta en estos momentos de un registro obligatorio de los mismos, aunque exista el voluntario de la SEF y que las fuentes de información demográfica (Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población) no distinguen en los datos de los partos y nacidos la existencia de tratamientos de reproducción o no y además, tienen lagunas en sus cifras.

Otros elementos que dificultan la valoración real de la influencia de la reproducción asistida en la incidencia del embarazo múltiple son el aborto, la reducción embrionaria y la contribución de los tratamientos de inducción de la ovulación con o sin inseminación artificial:

- Se desconoce la incidencia real de aborto en los embarazos procedentes de reproducción asistida, aunque se sitúa entre el 15% y el 23%.
- Mayor es aún el desconocimiento del número de reducciones embrionarias selectivas que disminuyen o eliminan la multiplicidad de las gestaciones obtenidas con los problemas éticos que ello implica.
- La reducción espontánea o evanescencia se da en el 10-20% de los embarazos múltiples.
- No se dispone de datos referentes a los tratamientos de estimulación de la ovulación con citrato de clomifeno o gonadotropinas. Estos tratamientos, aunque muy frecuentes, no tienen ningún tipo de registro, como se ha comentado antes.
- Tampoco es posible estimar la importancia verdadera de la inseminación artificial.

Los tratamientos de reproducción asistida se han introducido diferentes medidas para disminuir la incidencia del embarazo múltiple, como por ejemplo: en IA hacer estimulaciones ováricas para desarrollar un número escaso de folículos iguales o

superiores a 14-15 mm y cancelar el ciclo cuando se tienen más de 2-3 y en la FIV/ICSI realizar estimulaciones más suaves, la disminución del número de embriones transferidos, realizar una mejor selección embrionaria y transferir un solo blastocisto basándose en que éstos parecen tener mejor tasa de implantación y en la selección natural de los embriones a los cultivos prolongados, etc. Así, el grupo de interés de Salud Embrionaria (GISE) de la SEF elaboró unas recomendaciones en el año 2005 tras el análisis de las recomendaciones existentes en otros países, las cuales se revisaron en 2012 y que se muestran a continuación (Tablas 1.3.5.1 y 1.3.5.2).

EDAD DE LA MUJER	Nº EMBRIONES A TRANSFERIR	EXCEPCIONES
< 30 años	1 ó 2	Ninguna
30-37 años	1 ó 2	A partir del 3º ciclo: valorar la transferencia de 3 embriones si no hay ningún embrión de "buena calidad".
> 38 años	2	A partir del 1º ciclo: valorar la transferencia de 3 embriones si no hay ningún embrión de "buena calidad".
Donación de ovocitos	1 ó 2	Ninguna

Tabla 1.3.5.1. Recomendaciones hechas por el GISE de la SEF en 2005.

ACCIONES	FIV/ICSI	Ovodonación	Inseminación Artificial
Evitar la transferencia de 3 E	SIEMPRE	SIEMPRE	
Fomentar la SET* si se cumplen todos estos requisitos	* ≤ 37 años * 1º-2º ciclo * Buena calidad embrionaria: ≥ 3 embriones calidad A en D3 ó ≥2 embriones tipo A en blastocisto. (Tener un buen programa congelación).	* 1º-2º ciclo * Buena calidad embrionaria: ≥ 3 embriones calidad A en D3 ó ≥2 embriones tipo A en blastocisto. (Tener un buen programa congelación).	
Cancelar si hay ≥ 3 folículos ≥16 mm ó ≥5 folículos ≥11mm			SIEMPRE

Tabla 1.3.5.2. Recomendaciones hechas por el GISE de la SEF revisadas en 2012.

1.4 REGISTRO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (REGISTRO TRA DE LA SEF).

Los registros de Técnicas de Reproducción Asistida aparecen unidos al desarrollo y avance de estas técnicas con el objetivo de estudiar y evaluar diferentes aspectos de las mismas, tales como su eficacia, implantación y seguridad. Actualmente

existen registros de TRA en numerosos países, los cuales a su vez se agrupan en registros regionales y estos en el registro mundial de TRA. Este último en sus inicios fue denominado *International Working Group for Registers on Assisted Reproduction* (IWGROAR) y desde 2001 se denomina *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology* (ICMART).

Según los últimos informes del ICMART, España se encuentra entre los 5 primeros países con mayor número de ciclos realizados, por detrás de Japón, Estados Unidos, Francia y Alemania. Es por ello que la contribución del registro de TRA en España al análisis y estudio de la Reproducción Asistida es destacable tanto en nuestro país como a nivel mundial (Sullivan EA et al, 2013).

1.4.1 Sociedad Española de Fertilidad (SEF)

La Sociedad española de Fertilidad (SEF) es una asociación de carácter científico e independiente, con más 50 años de actividad (desde 1953) que agrupa a diferentes profesionales (médicos especialistas en obstetricia y ginecología, andrólogos, profesionales del laboratorio de reproducción, diplomados universitarios en enfermería y psicólogos) implicados en el estudio y tratamiento de la esterilidad humana. La SEF es miembro de la *International Federation of Fertility Society* (IFSS) desde su creación. Desde el año 2005 es Grupo de Trabajo de Fertilidad de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, y desde 2005 es miembro de la Federación Nacional de Sociedades de Reproducción. Actualmente cuenta con más de 900 socios procedentes de todas las comunidades autónomas. Y con la intención de tener una mayor operatividad y adaptarse a la realidad social y sanitaria de nuestro país, en el año 2005 se creó la figura de Delegado Autonómico de la SEF, existiendo ésta en cada Comunidad Autónoma.

Entre sus objetivos se encuentra, “el favorecer la salud reproductiva de todos los ciudadanos del Estado Español, mediante la difusión de los conocimientos científicos existentes en el campo de la reproducción humana, así como informando sobre las técnicas y tratamientos médicos posibles en esta materia, sus implicaciones médicas, bioéticas, psicológicas y jurídicas. Además, es objetivo de la SEF colaborar con las administraciones del Estado, Comunidades Autónomas, Ayuntamientos y demás instituciones públicas y privadas, en los aspectos relacionados con la fertilidad humana, con especial referencia al seguimiento en

España de la utilización de las técnicas de reproducción asistida y al asesoramiento en materia científica y legal para la elaboración de las normas legales sobre la materia”.

Con el propósito de satisfacer los objetivos anteriores, en el año 1993 comienza a funcionar el Registro de TRA de la SEF, con la intención de proporcionar una información global de las TRA, que permitiera conocer el número de tratamientos realizados y sus características demográficas y médicas. Permitiendo una continua actualización de los protocolos de diagnóstico y tratamiento, y proporcionando a los usuarios una información veraz y actualizada de las actividades clínicas de los diferentes centros.

Desde 2008 el Registro de TRA de la SEF colabora con el Ministerio de Sanidad en la Elaboración del Registro Oficial de TRA, el cual debería ser obligatorio según la Ley de Reproducción Asistida actual. A partir de este año, los datos por centro serán públicos para pacientes y profesionales.

Sus resultados son publicados desde el año 1993 y hasta el año 1998 en el Boletín de la SEF, y a partir de ese año hasta la actualidad en la Revista Iberoamericana de Fertilidad (acceso a todos los informes anuales en http://nuevo.sefertilidad.com/charts/centros_old.php) o están disponibles en la página web: <http://www.registrosef.com>.

El Registro TRA SEF participó en la creación del *European IVF Monitoring Consortium* (EIM) en 1997, responsable del Registro Europeo de TRA (acceso a todos los informes anuales en <http://www.eshre.com/emc.asp?pagelid=496>), además de participar en el registro mundial de TRA (ICMART).

En Marzo de 2008, el Registro TRA SEF participó en el *European Consensus Conference on National ART-Registers* celebrada en Laussane (Suiza) con el objeto de establecer el conjunto mínimo de datos a registrar que permita un intercambio de información entre los diferentes países de la UE.

El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad concedió a la Sociedad Española de Fertilidad el Premio a la Calidad en el ámbito del Sistema Nacional de Salud 2009 por la creación de un “Sistema de información de acceso público para valoración de

la calidad de la atención proporcionada por los centros de reproducción asistida”, primer y único registro español de la actividad de reproducción asistida por centros”. La SEF ha sido premiada en la modalidad de “desarrollo de iniciativas relevantes para mejorar la calidad, la difusión y el uso para la toma de decisiones de los sistemas de información sanitaria, así como la comunicación entre instituciones sanitarias, pacientes y profesionales”. Hasta el 2009, el registro de la SEF publica los datos de forma agregada. A partir de este año la SEF pretendió acercar su registro al futuro modelo de registro oficial de TRA, con datos públicos individuales centro por centro. Para ello la SEF desarrolló una pagina web que hiciera públicos los datos de los centros participantes individualmente e implantando un sistema de validación de los datos aportados por cada centro. De esta manera se aumentaría la utilidad del registro, facilitándose información a los usuarios de estas técnicas que les ayudará en su toma de decisiones. Estos cambios fueron acometidos gracias a un contrato de servicios suscritos entre la SEF y el Ministerio de Sanidad y Política Social.

1.4.2 Organización del registro TRA SEF

El Registro TRA SEF se compone actualmente de un coordinador y 12 vocales, uno de ellos el Presidente de la SEF. Cada año se distribuye entre los Socios de la SEF el formulario del registro y se solicita su participación de manera voluntaria. Desde el año 2002 el registro SEF se realiza de forma electrónica a través de una empresa de *consulting*.

Una vez finalizado el periodo de recogida de datos estos son procesados y analizados de forma anónima y se elabora un informe con formato de revista que es repartida a todos los centros y servicios que realizan reproducción asistida y son también expuestos con carácter público en la página Web de la SEF. Los resultados son presentados en el congreso bianual de la SEF, y en el de otras Sociedades Científicas afines (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción, ASEBIR).

Las técnicas de reproducción asistida objeto del Registro TRA SEF:

- Inseminación Artificial Conyugal (IAC)
- Inseminación Artificial con Semen de Donante (IAD)
- Fecundación in vitro (FIV)
- Microinyección espermática (ICSI)

- Crioconservación embrionaria
- Donación de ovocitos
- Diagnóstico genético preimplantacional
- Parejas con enfermedades infecciosas transmisibles

Las variables principales analizadas abarcan diferentes aspectos:

- Nivel de Actividad y situación geográfica del centro
- Parámetros clínicos: Edad media de las mujeres, Causa de la esterilidad y Pauta de tratamiento
- Eficacia: Tasa de embarazo y parto
- Calidad: Número de embriones transferidos
- Seguridad y riesgos: Embarazos múltiples, complicaciones (Síndrome de hiperestimulación, muerte materna, etc)

El papel de la SEF, al igual que ocurre con otras Sociedades Científicas similares en países de nuestro entorno (Alemania, Francia, Italia, etc), debe ser la de facilitar la creación y la integración de todos los registros TRA.

1.4.3 Normativa aplicada para el desarrollo del Registro SEF

El registro de la Sociedad Española de Fertilidad ha sido desarrollado bajo la estricta premisa marcada por la FDA como normativa de cumplimiento obligado para los sistemas de recogida de datos electrónicos: La norma 21 CFR Part 11.

La 21 CFR part 11 se traduce como la adaptación de la FDA a los nuevos usos adoptados por los investigadores para asegurar que los “datos electrónicos” sean tan válidos como los datos originales. En él se marcan las reglas para el uso de datos electrónicos y se definen los requerimientos para la recogida, almacenamiento, mantenimiento y seguridad de dichos datos.

El 21 CFR Part 11, aparte de las consideraciones generales, divide su área de actuación en:

- Datos electrónicos. Cualquier dato creado, modificado, archivado o distribuido por un ordenador.
- Firma electrónica. Una compilación de datos electrónicos usando uno o varios símbolos, ejecutados, adoptados o autorizados por un individuo, para ser utilizados y sirviendo como equivalente legal a su firma manuscrita.

Para ambas áreas, establece normas a seguir de cumplimiento obligado:

1.4.4 Validación del sistema

El Registro SEF ha sido validado por medio de los procedimientos que aseguran la exactitud y la veracidad de los datos así como su funcionamiento lógico e idéntico al deseado.

1.4.5 Audit Trial

Para que el Registro SEF sea un sistema de entrada de datos electrónico que cumpla con la normativa marcada por la FDA se cumplen las siguientes premisas:

- Se guarda registro de todas las variables de forma clara y precisa.
- Se registran todos los cambios realizados en todas las variables.
- Se ha establecido un almacén de datos para la identificación de las siguientes variables: IP de origen del dato, usuario que realiza la modificación, fecha y hora en que se registra el cambio de cada una de las entradas al sistema.

De esta manera se garantiza que todas las acciones realizadas por los usuarios en el sistema queden registradas y se guarda un histórico completo de todos valores introducidos en cada uno de los campos del registro.

1.4.6 Controles de seguridad

A fin de garantizar el cumplimiento de los controles de seguridad para la recogida de datos electrónica el Registro SEF cuenta con:

- Acceso físico restringido al Administrador de Sistemas para todos los servidores en los que se ubica el registro.
- Protección de acceso virtual restringido al personal de IT de la compañía.
- Políticas de acceso por privilegios a los recursos compartidos en los servidores.
- Cuenta con planes para asegurar la continuidad y disponibilidad de los servidores y sus recursos compartidos.
- Acceso restringido por firma electrónica compuesta de (usuario, contraseña, dirección IP) al Registro SEF.

1.4.7 Almacenamiento de datos

Con la intención de asegurar la continuidad de los datos en caso de desastre se cuenta con las siguientes medidas de seguridad:

- Realizar copias de seguridad diarias con una retención mensual.
- Realizar copias de seguridad mensualmente sobre cintas magnéticas y custodiarlas en una caja de seguridad en una entidad bancaria.
- Se ha restringido el acceso a los discos de seguridad al Administrador de sistemas.

Metodología utilizada para el desarrollo e implementación del Registro SEF

El desarrollo de la aplicación ha sido diseñado y elaborado por un equipo técnico experimentado con una amplia experiencia en el desarrollo de software de recogida de datos electrónica.

El principal lenguaje de programación utilizado por el equipo técnico para el desarrollo del Registro SEF ha sido ASP (Active Server Pages). Mediante la utilización de ASP en combinación con SQL (Structured Query Language), HTML (HyperText Markup Language) y JavaScript.

A modo de simplificar se puede decir que cada lenguaje ha sido utilizado para un cometido diferente.

- ASP: Se ha utilizado para el desarrollo de la estructura de la aplicación y la comunicación entre cliente y servidor.
- SQL: Se ha utilizado para el manejo de los datos
- HTML. Se utiliza para realizar la representación gráfica de los objetos de la aplicación (formularios, tablas, campos, etc)
- JavaScript: Se ha utilizado para controlar las acciones sobre los elementos dibujados (formularios, tablas, campos, etc).

Como SGBD (Sistema Gestor de Base de Datos) se ha utilizado MS Access. Es importante destacar que Acces sólo se ha implementado como almacén de datos, en ningún caso se ha utilizado el entorno gráfico de MSAccess como entorno para la recogida de datos.

La base de datos de Registro SEF es una base de datos relacional que utiliza diferentes tablas como almacén de datos. Cada una de las tablas se relaciona entre sí por medio de una o más claves primarias, asegurando siempre así una coherencia en los datos. Un ejemplo de esta relación sería relacionar los datos del usuario (usuario, contraseña, centro, etc.) con los datos recogidos en las encuestas (Número total de ciclos de IA, Número de gestaciones, etc.).

En función del tipo de dato que contiene las variables se pueden agrupar en dos grupos claramente definidos.

Todas y cada una de las tablas de la base de datos contiene variables denominadas variables de sistema. Gracias al uso de estas variables es posible identificar la procedencia del dato, en qué momento ha sido introducido y el estado final del formulario que tiene asociado.

Se destacan entre ellos las siguientes variables:

- Nusuario: Campo que contiene el código de investigador
- Fecha: Variable que contiene la fecha y hora del momento en que han sido registrados los datos. El uso de este campo es imprescindible para el sistema de Audit Trial, sin él no sería posible realizar la trazabilidad de valores introducidos en una determinada variable.
- Estadovisita: Variable que indica el estado de la visita / formulario / encuesta pudiendo ser (Completa, Incompleta).

1.4.8 Definición de perfiles de acceso al registro

Existen diferentes perfiles de acceso a Registro SEF. Cada uno de los distintos perfiles corresponde a cada una de las distintas figuras que participan en el registro. Todos los perfiles pueden disponer de más de una instancia del mismo.

A continuación se detalla cada uno de ellos:

1.4.8.1 Investigador

El perfil de investigador es el único perfil con permisos de escritura en la base de datos. Es el perfil utilizado por los centros participantes en el registro para incluir las encuestas en el sistema. Cada centro posee una clave única que les da acceso

únicamente a sus encuestas. Las claves de acceso al registro han sido facilitadas mediante sobre cerrado personalizado e intransferible.

El investigador tiene acceso a los siguientes apartados:

- Datos del Centro: Sección donde el usuario introduce los datos de su centro (nombre, apellidos, etc.)
- Encuesta IA: Sección que da acceso a la encuesta IA
- Encuesta FIV e ICSI: Sección que da acceso a la encuesta FIV e ICSI
- Centros Participantes: Sección que da acceso al listado de centros participantes en el registro y a la persona de contacto de referencia en el centro.
- Informes años anteriores: Sección que da acceso a los informes estadísticos del registro de años anteriores.
- Documentación: Apartado donde se incluye toda la documentación relevante del estudio, (copia imprimible crd, etc)
- Cambiar contraseña: Sección desde la cual el usuario puede cambiar su contraseña.

1.4.8.2 Coordinador

El perfil de Coordinador es un perfil de sólo lectura mediante el cual los Coordinadores tienen acceso a un resumen de la actividad realizada por los investigadores en el registro. Los coordinadores son los miembros del comité de registro de la SEF y personal autorizado de Dynamic Solutions.

Incluye el listado de centros participantes, informes de años anteriores, documentación y un informe general (informe en el que se recogen: número de conexiones realizadas por los centros, número de encuestas realizadas vs objetivo y gráficas de inclusión por mes).

1.4.9 Gestión de datos

Una vez recogida la información procedente de los cuestionarios, se procede al envío de la BBDD a los técnicos especializados en el manejo y análisis de los datos con el objetivo de realizar un análisis para su posterior divulgación al público en

formato de informes o artículos que son publicados en la Revista Iberoamericana de Fertilidad.

1.4.10 Confidencialidad de la información

El contenido de los datos recogidos en el sistema, así como los documentos generados durante el proyecto y la base de datos electrónica, serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas al proyecto y por tanto serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros excepto a los datos de aquellos centros que den su consentimiento. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

En virtud de lo previsto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el investigador mediante la cumplimentación del formulario consiente de modo expreso la incorporación y tratamiento de sus datos en un fichero titularidad de Dynamic Solutions. En cualquier momento puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de acuerdo con lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

2. Objetivos

El objetivo global de la presente tesis ha sido valorar las repercusiones de las técnicas de reproducción asistida (TRA) basándonos en registros de actividad de las clínicas de reproducción asistida de España desde el año 2002 al 2011. Así se estudió entre otras variables, la evolución durante estos años del estado de las gestaciones múltiples, que es la mayor complicación de dichas técnicas y sus tendencias.

En concreto, se han valorado las técnicas haciendo dos grandes grupos: Inseminación Artificial (IA) y Fecundación in Vitro (FIV).

Los principales objetivos dentro de estos grupos han sido:

Determinar cómo ha evolucionado el embarazo múltiple, la evolución de las gestaciones y de las complicaciones en función de la edad y de la procedencia del semen en la IA.

Determinar cómo ha evolucionado el embarazo múltiple, la evolución de las gestaciones y las complicaciones en función de la edad, el tipo de técnica derivada de la FIV/ICSI y de la procedencia de los ovocitos en la FIV.

3. Materiales y métodos

3.1. Muestra de estudio

La muestra de estudio corresponde a los datos obtenidos por la SEF desde 2002 a 2011 sobre las técnicas de reproducción asistida (TRA) realizadas en España en esos años.

La población en estudio la constituyen los pacientes de clínicas españolas que desarrollan técnicas de reproducción asistida, bien IA y/o FIV/ICSI. Se trata de un registro con datos agregados de pacientes por clínicas. La participación de los centros es voluntaria, por lo que el número de colaboradores depende de la disposición a participar de dichas clínicas.

En la tabla 3.1.1 pueden observarse el número de centros que han participado en el presente estudio:

Año	IA	FIV/ICSI
2002	77	55
2003	90	72
2004	105	84
2005	122	98
2006	130	107
2007	127	111
2008	97	90
2009	128	109
2010	122	103
2011	137	118

Tabla 3.1.1. Número de centros que han registrado sus datos desde el 2002 al 2011.

En la tabla 3.1.2 y 3.1.3 puede observarse la distribución de los centros en función del número de ciclos realizado para IA y FIV/ICSI respectivamente:

Tipo centro	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 100 ciclos	29	36	37	49	45	46	37	49	49	52
100-199 ciclos	19	19	25	26	33	36	20	22	19	24
200-499 ciclos	23	26	32	34	39	31	27	41	37	47
500-1000 ciclos	3	8	8	11	11	12	12	15	16	13
>1000 ciclos	3	1	3	2	2	2	1	1		
Total	77	90	105	122	130	127	97	128	121	136

Tabla 3.1.2. Centros que han participado en el Registro SEF 2002-2011 de inseminación artificial en función del número de ciclos que realizan.

Tipo centro	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 100 ciclos	17	18	16	23	20	26	19	18	14	15
100-199 ciclos	10	16	16	23	22	18	18	22	21	20
200-499 ciclos	15	21	32	29	39	31	23	34	30	37
500-1000 ciclos	8	10	11	14	16	26	24	24	25	32
>1000 ciclos	5	7	9	9	10	10	6	11	13	14
Total	55	72	84	98	107	111	90	109	103	118

Tabla 3.1.3. Centros que han participado en el Registro SEF 2002-2011 de fecundación in vitro y técnicas derivadas en función del número de ciclos que realizan.

3.2 Variables estudiadas

Las variables estudiadas durante el período 2002-2011 proceden de los datos recogidos por el registro de la SEF. Cada año los diferentes centros rellenaron encuestas tanto para IA (tabla 3.2.1) como para FIV/ICSI (tabla 3.2.2). Las tablas de recogida de datos no son cada año idénticas, ya que están sujetas a cambios, especialmente en la encuesta sobre FIV/ICSI. Estas variaciones dependen de las dificultades que han tenido los usuarios a la hora de cumplimentarlas y que reportan a los filtradores, de técnicas que entran en desuso y otras que son novedosas, variables que son demasiado complicadas de recopilar y cuyas tablas quedaban vacías porque la mayoría de centros tenían esos datos no disponibles, etc. Las tablas 3.2.1 y 3.2.2 son una muestra de un solo año, pero contienen datos que han sido recogidos la mayoría de años del periodo de estudio, ya que casi todos los grandes cambios se han dado en los 3 últimos años.

ENCUESTA DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA (IA)

1.- IAC TOTAL (Con semen de la pareja)			
	Mujeres < 40 años	Mujeres ≥ 40 años	Totales (Autocalculado)

Número total de ciclos de IAC	<input type="text" value="a1"/>	<input type="text" value="a2"/>	<input type="text" value="a3"/>
Número de gestaciones con feto único	<input type="text" value="a4"/>	<input type="text" value="a5"/>	<input type="text" value="a6"/>
Número de gestaciones gemelares	<input type="text" value="a7"/>	<input type="text" value="a8"/>	<input type="text" value="a9"/>
Número de gestaciones triples	<input type="text" value="a10"/>	<input type="text" value="a11"/>	<input type="text" value="a12"/>
Número de gestaciones cuádruples o más	<input type="text" value="a13"/>	<input type="text" value="a14"/>	<input type="text" value="a15"/>
Gestaciones totales (Autocalculado)	<input type="text" value="a16"/>	<input type="text" value="a17"/>	<input type="text" value="a18"/>
Número de partos con feto único	<input type="text" value="a188"/>	<input type="text" value="a189"/>	<input type="text" value="a190"/>
Número de partos gemelares	<input type="text" value="a191"/>	<input type="text" value="a192"/>	<input type="text" value="a193"/>
Número de partos triples	<input type="text" value="a194"/>	<input type="text" value="a195"/>	<input type="text" value="a196"/>
Número de partos cuádruples o más	<input type="text" value="a197"/>	<input type="text" value="a198"/>	<input type="text" value="a199"/>
Partos totales (Autocalculado)	<input type="text" value="a200"/>	<input type="text" value="a201"/>	<input type="text" value="a202"/>
Número de abortos	<input type="text" value="a19"/>	<input type="text" value="a20"/>	<input type="text" value="a21"/>
Gestaciones ectópicas	<input type="text" value="a22"/>	<input type="text" value="a23"/>	<input type="text" value="a24"/>
Gestaciones con evolución desconocida	<input type="text" value="a25"/>	<input type="text" value="a26"/>	<input type="text" value="a27"/>

2.- IAC en parejas serodiscordantes.

Número total de ciclos de IA

a309

Número de gestaciones

a312

3.- IAD (Con semen de donante)

	Mujeres < 40 años	Mujeres ≥ 40 años	Totales (Autocalculado)
Número total de ciclos de IAD	a28	a29	a30
Número de gestaciones con feto único	a31	a32	a33
Número de gestaciones gemelares	a34	a35	a36
Número de gestaciones triples	a37	a38	a39
Número de gestaciones cuádruples o más	a40	a41	a42
Gestaciones totales (Autocalculado)	a43	a44	a45
Número de partos con feto único	a215	a216	a217
Número de partos gemelares	a218	a219	a220
Número de partos triples	a221	a222	a223

Número de partos cuádruples o más	<input type="text" value="a224"/>	<input type="text" value="a225"/>	<input type="text" value="a226"/>
Partos totales (Autocalculado)	<input type="text" value="a227"/>	<input type="text" value="a228"/>	<input type="text" value="a229"/>
Número de abortos	<input type="text" value="a46"/>	<input type="text" value="a47"/>	<input type="text" value="a48"/>
Gestaciones ectópicas	<input type="text" value="a49"/>	<input type="text" value="a50"/>	<input type="text" value="a51"/>
Gestaciones con evolución desconocida	<input type="text" value="a52"/>	<input type="text" value="a53"/>	<input type="text" value="a54"/>

4.- Complicaciones - IAC	
	Número
Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	<input type="text" value="a176"/>
Infección	<input type="text" value="a177"/>
Reacciones alérgicas	<input type="text" value="a179"/>
Otras	<input type="text" value="a180"/>
Reducción embrionaria	<input type="text" value="a181"/>

5.- Complicaciones - IAD	
	Número

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	a182
Infección	a183
Reacciones alérgicas	a185
Otras	a186
Reducción embrionaria	a187

Comentarios de la Encuesta IA

Tabla 3.2.1. Encuesta de Inseminación Artificial.

ENCUESTA FIV E ICSI

1.- Ciclos en fresco con ovocitos propios				
	FIV (n)	ICSI (n)	FIV + ICSI (n)	Total (n) (Autocalculado)
Ciclos iniciados	a1	a2	a3	a4
Ciclos con punción	a9	a10	a11	a12
Ciclos Cancelados antes de punción (Autocalculado)	a505	a506	a507	a508
Punciones sin transferencias	a13	a14	a15	a16

Transferencia de 1 embrión	<input type="text" value="a17"/>	<input type="text" value="a18"/>	<input type="text" value="a19"/>	<input type="text" value="a20"/>
Transferencia de 2 embriones	<input type="text" value="a21"/>	<input type="text" value="a22"/>	<input type="text" value="a23"/>	<input type="text" value="a24"/>
Transferencia de 3 embriones	<input type="text" value="a25"/>	<input type="text" value="a26"/>	<input type="text" value="a27"/>	<input type="text" value="a28"/>
Total de transferencias (Autocalculado)	<input type="text" value="a33"/>	<input type="text" value="a34"/>	<input type="text" value="a35"/>	<input type="text" value="a36"/>
Ciclos con congelación de embriones	<input type="text" value="a37"/>	<input type="text" value="a38"/>	<input type="text" value="a39"/>	<input type="text" value="a40"/>
Gestaciones	<input type="text" value="a41"/>	<input type="text" value="a42"/>	<input type="text" value="a43"/>	<input type="text" value="a44"/>

2.- Transferencia electiva en ciclos en fresco con ovocitos propios				
	FIV (n)	ICSI (n)	FIV + ICSI (n)	Total (n) (Autocalculado)
Transferencia electiva de 1 embrión	<input type="text" value="a45"/>	<input type="text" value="a46"/>	<input type="text" value="a47"/>	<input type="text" value="a48"/>
Transferencia electiva de 2 embriones	<input type="text" value="a49"/>	<input type="text" value="a50"/>	<input type="text" value="a51"/>	<input type="text" value="a52"/>
Transferencia electiva de 3 embriones	<input type="text" value="a393"/>	<input type="text" value="a394"/>	<input type="text" value="a395"/>	<input type="text" value="a396"/>

3.- Días de Transferencia en ciclos en fresco con ovocitos propios	
	(n)
Transferencias en D+2	<input type="text" value="a397"/>
Transferencias en D+3	<input type="text" value="a398"/>

Transferencias en D+5 ó D+6	a399
-----------------------------	------

4.- Ciclos de embriones congelados				
	FIV (n)	ICSI (n)	FIV + ICSI (n)	Total (n) (Autocalculado)
Total de ciclos de descongelación	a53	a54	a55	a56
Transferencia de 1 embrión	a57	a58	a59	a60
Transferencia de 2 embriones	a61	a62	a63	a64
Transferencia de 3 embriones	a65	a66	a67	a68
Total de transferencias (Autocalculado)	a73	a74	a75	a76
Gestaciones	a77	a78	a79	a80

5.- Donación de ovocitos	
Número de donantes de ovocitos	a80_1
Total de ciclos de donante iniciados	a81
Punciones	a83
Ciclos de donante cancelados antes de punción	a82

	FIV (n)	ICSI (n)	FIV + ICSI (n)	Total (n) (Autocalculado)
Total de ciclos de recepción de ovocitos	a84	a85	a86	a87
Transferencia de 1 embrión	a88	a89	a90	a91
Transferencia de 2 embriones	a92	a93	a94	a95
Transferencia de 3 embriones	a96	a97	a98	a99
Total de transferencias (Autocalculado)	a104	a105	a106	a107
Gestaciones	a108	a109	a110	a111

6.- Transferencia electiva en ciclos de donación de ovocitos				
	FIV (n)	ICSI (n)	FIV + ICSI (n)	Total (n) (Autocalculado)
Transferencia electiva de 1 embrión	a400	a401	a402	a403
Transferencia electiva de 2 embriones	a404	a405	a406	a407
Transferencia electiva de 3 embriones	a408	a409	a410	a411

7.- Días de Transferencia en ciclos en fresco con donación de ovocitos

	(n)
Transferencias en D+2	<input type="text" value="a412"/>
Transferencias en D+3	<input type="text" value="a413"/>
Transferencias en D+5 ó D+6	<input type="text" value="a414"/>

8.- Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP)	
	(n)
Total de ciclos iniciados	<input type="text" value="a112"/>
Aspiraciones	<input type="text" value="a113"/>
Indicaciones	
Enfermedades moleculares	<input type="text" value="a114"/>
Enfermedades citogenéticas	<input type="text" value="a115"/>
Abortos de repetición	<input type="text" value="a116"/>
Edad materna avanzada	<input type="text" value="a117"/>
Fallo de implantación	<input type="text" value="a118"/>
Otras	<input type="text" value="a119"/>

Total de Transferencias	a120
Gestaciones	a121
Abortos	a604
Partos	a122

9.- Ciclos en fresco con ovocitos propios FIV según edad			
	Total Ciclos	Gestaciones	Partos
Edad ≤ 29	a640	a641	a642
Edad 30 - 34	a643	a644	a645
Edad 35 - 39	a646	a647	a648
Edad 40 - 44	a649	a650	a651
Edad ≥ 45	a652	a653	a654
Total de ciclos (Autocalculado)	a655	a656	a657

10.- Ciclos en fresco con ovocitos propios ICSI + (FIV + ICSI) según edad					
	ICSI (n)	FIV + ICSI (n)	Total autocalculado	Gestaciones	Partos

(n)					
Edad ≤ 29	a124	a125	a126	a127	a658
Edad 30 - 34	a129	a130	a131	a132	a659
Edad 35 - 39	a134	a135	a136	a137	a660
Edad 40 - 44	a139	a140	a141	a142	a661
Edad ≥ 45	a144	a145	a146	a147	a662
Total de ciclos (Autocalculado)	a149	a150	a151	a152	a663
Total de ciclos y gestaciones	a154	a155	a156	a157	

11.- Ciclos con embriones congelados según edad			
	Total (n)	Gestaciones	Partos
Edad ≤ 29	a664	a665	a666
Edad 30 - 34	a667	a668	a669
Edad 35 - 39	a670	a671	a672
Edad 40 - 44	a673	a674	a675
Edad ≥ 45	a676	a677	a678

Total de ciclos (Autocalculado)	a679	a680	a681
--	------	------	------

12.- Ciclos en fresco con ovocitos donados según edad de la receptora			
	Total (n)	Gestaciones	Partos
Edad ≤ 29	a158	a159	a682
Edad 30 - 34	a160	a161	a683
Edad 35 - 39	a162	a163	a684
Edad 40 - 44	a164	a165	a685
Edad ≥ 45	a166	a167	a686
Total de ciclos (Autocalculado)	a168	a169	a687
Total de ciclos y gestaciones	a170	a171	

13.- Complicaciones que requirieron ingreso hospitalario	
	Número
Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	a172
Complicaciones en la punción ovárica	a173

Hemorragia	a174
Infección	a175
Muerte materna documentada	a176
Otras	a178
Reducción embrionaria (Aunque no requieran ingreso)	a179

14.- Gestaciones resultantes de los ciclos en fresco realizados durante el año xx				
	FIV (n)	ICSI (n)	FIV + ICSI (n)	Total (n)
Total Gestaciones	a180	a181	a182	a183
Nº de Gestaciones con feto único	a184	a185	a186	a187
Nº de Gestaciones gemelares	a188	a189	a190	a191
Nº de Gestaciones triples	a192	a193	a194	a195
Ectópicas	a200	a201	a202	a203
Total de gestaciones clínicas (Autocalculado)	a204	a205	a206	a207
Abortos	a208	a209	a210	a211

Gestaciones con evolución desconocida	<input type="text" value="a212"/>	<input type="text" value="a213"/>	<input type="text" value="a214"/>	<input type="text" value="a215"/>

15.- Gestaciones resultantes de los ciclos con embriones congelados realizados durante el año xx	
	Total (n)
Total Gestaciones	<input type="text" value="a217"/>
Nº de Gestaciones con feto único	<input type="text" value="a219"/>
Nº de Gestaciones gemelares	<input type="text" value="a221"/>
Nº de Gestaciones triples	<input type="text" value="a223"/>
Ectópicas	<input type="text" value="a227"/>
Total de gestaciones clínicas (Autocalculado)	<input type="text" value="a229"/>
Abortos	<input type="text" value="a231"/>
Gestaciones con evolución desconocida	<input type="text" value="a233"/>

16.- Gestaciones resultantes de los ciclos de donación de ovocitos realizados durante el año xx	
	Total (n)
Total Gestaciones	<input type="text" value="a235"/>

Nº de Gestaciones con feto único	a237
Nº de Gestaciones gemelares	a239
Nº de Gestaciones triples	a241
Ectópicas	a245
Total de gestaciones clínicas (Autocalculado)	a247
Abortos	a249
Gestaciones con evolución desconocida	a251

17.- Ciclos en fresco con ovocitos propios según los fármacos utilizados: frenado hipofisiario					
	Ciclos iniciados	Ciclos con punción	Ciclos cancelados	Transferencias	Gestaciones
Protocolo largo con agonistas	a509	a510	a511	a512	a513
Protocolo corto o ultracorto con agonistas	a514	a515	a516	a517	a518
Protocolo con antagonistas	a519	a520	a521	a522	a523
Protocolo sin análogos	a524	a525	a526	a527	a528

Total de ciclos (Autocalculado)	a529	a530	a531	a532	a533
Total de ciclos	a534	a535	a536	a537	a538

18.- Ciclos en fresco con ovocitos propios según los fármacos utilizados: estimulantes de la ovulación					
	Ciclos iniciados	Ciclos con punción	Ciclos cancelados	Transferencias	Gestaciones
Ciclos no estimulados	a539	a540	a541	a542	a543
Clomifeno	a544	a545	a546	a547	a548
Clomifeno + Gonadotropinas	a549	a550	a551	a552	a553
HMG	a554	a555	a556	a557	a558
FSHu	a559	a560	a561	a562	a563
FSHrec	a688	a689	a690	a691	a692
FSHu + HMG	a693	a694	a695	a696	a697
FSHrec + HMG	a698	a699	a700	a701	a702
FSHrec + LHrec	a703	a704	a705	a706	a707
Total de ciclos (Autocalculado)	a564	a565	a566	a567	a568

Total de ciclos	a569	a570	a571	a572	a573
------------------------	------	------	------	------	------

19.- Indicaciones de los ciclos en fresco con ovocitos propios				
	FIV	ICSI	FIV + ICSI	Total (n)
Factor tubárico	a300	a301	a302	a303
Factor femenino	a304	a305	a306	a307
Factor masculino	a308	a309	a310	a311
Causas mixtas	a312	a313	a314	a315
Esterilidad de Origen Desconocido	a320	a321	a322	a323
Parejas serodiscordantes	a324	a325	a326	a327
Datos no disponibles	a328	a329	a330	a331
Total de ciclos (Autocalculado)	a332	a333	a334	a335
Total de ciclos	a336	a337	a338	a339

20.- Partos resultantes de los ciclos de FIV en fresco con ovocitos propios realizados durante el año xx.

Semanas de gestación	20-27	28-32	33-36	37-41	>42	No disponibles
Nº de partos con feto único	<input type="text" value="a415"/>	<input type="text" value="a416"/>	<input type="text" value="a417"/>	<input type="text" value="a418"/>	<input type="text" value="a419"/>	<input type="text" value="a420"/>
Nº de partos gemelares	<input type="text" value="a421"/>	<input type="text" value="a422"/>	<input type="text" value="a423"/>	<input type="text" value="a424"/>	<input type="text" value="a425"/>	<input type="text" value="a426"/>
Nº de partos triples	<input type="text" value="a427"/>	<input type="text" value="a428"/>	<input type="text" value="a429"/>	<input type="text" value="a430"/>	<input type="text" value="a431"/>	<input type="text" value="a432"/>
Total de partos (Autocalculado)	<input type="text" value="a433"/>	<input type="text" value="a434"/>	<input type="text" value="a435"/>	<input type="text" value="a436"/>	<input type="text" value="a437"/>	<input type="text" value="a438"/>
Partos a término con feto único nacido vivo	<input type="text" value="a439"/>	<input type="text" value="a440"/>	<input type="text" value="a441"/>	<input type="text" value="a442"/>	<input type="text" value="a443"/>	<input type="text" value="a444"/>

21.- Partos resultantes de los ciclos de ICSI y FIV+ICSI en fresco con ovocitos propios realizados durante el año xx.

Semanas de gestación	20-27	28-32	33-36	37-41	>42	No disponibles
Nº de partos con feto único	<input type="text" value="a605"/>	<input type="text" value="a606"/>	<input type="text" value="a607"/>	<input type="text" value="a608"/>	<input type="text" value="a609"/>	<input type="text" value="a610"/>
Nº de partos gemelares	<input type="text" value="a611"/>	<input type="text" value="a612"/>	<input type="text" value="a613"/>	<input type="text" value="a614"/>	<input type="text" value="a615"/>	<input type="text" value="a616"/>
Nº de partos triples	<input type="text" value="a617"/>	<input type="text" value="a618"/>	<input type="text" value="a619"/>	<input type="text" value="a620"/>	<input type="text" value="a621"/>	<input type="text" value="a622"/>
Total de partos (Autocalculado)	<input type="text" value="a623"/>	<input type="text" value="a624"/>	<input type="text" value="a625"/>	<input type="text" value="a626"/>	<input type="text" value="a627"/>	<input type="text" value="a628"/>
Partos a término con feto único nacido vivo	<input type="text" value="a629"/>	<input type="text" value="a630"/>	<input type="text" value="a631"/>	<input type="text" value="a632"/>	<input type="text" value="a633"/>	<input type="text" value="a634"/>

22.- Partos resultantes de los ciclos congelados realizados durante el año xx.						
Semanas de gestación	20-27	28-32	33-36	37-41	>42	No disponibles
Nº de partos con feto único	<input type="text" value="a445"/>	<input type="text" value="a446"/>	<input type="text" value="a447"/>	<input type="text" value="a448"/>	<input type="text" value="a449"/>	<input type="text" value="a450"/>
Nº de partos gemelares	<input type="text" value="a451"/>	<input type="text" value="a452"/>	<input type="text" value="a453"/>	<input type="text" value="a454"/>	<input type="text" value="a455"/>	<input type="text" value="a456"/>
Nº de partos triples	<input type="text" value="a457"/>	<input type="text" value="a458"/>	<input type="text" value="a459"/>	<input type="text" value="a460"/>	<input type="text" value="a461"/>	<input type="text" value="a462"/>
Total de partos (Autocalculado)	<input type="text" value="a463"/>	<input type="text" value="a464"/>	<input type="text" value="a465"/>	<input type="text" value="a466"/>	<input type="text" value="a467"/>	<input type="text" value="a468"/>
Partos a término con feto único nacido vivo	<input type="text" value="a469"/>	<input type="text" value="a470"/>	<input type="text" value="a471"/>	<input type="text" value="a472"/>	<input type="text" value="a473"/>	<input type="text" value="a474"/>

23.- Partos resultantes de los ciclos de donación de ovocitos realizados durante el año xx.						
Semanas de gestación	20-27	28-32	33-36	37-41	>42	No disponibles
Nº de partos con feto único	<input type="text" value="a475"/>	<input type="text" value="a476"/>	<input type="text" value="a477"/>	<input type="text" value="a478"/>	<input type="text" value="a479"/>	<input type="text" value="a480"/>
Nº de partos gemelares	<input type="text" value="a481"/>	<input type="text" value="a482"/>	<input type="text" value="a483"/>	<input type="text" value="a484"/>	<input type="text" value="a485"/>	<input type="text" value="a486"/>
Nº de partos triples	<input type="text" value="a487"/>	<input type="text" value="a488"/>	<input type="text" value="a489"/>	<input type="text" value="a490"/>	<input type="text" value="a491"/>	<input type="text" value="a492"/>
Total de partos (Autocalculado)	<input type="text" value="a493"/>	<input type="text" value="a494"/>	<input type="text" value="a495"/>	<input type="text" value="a496"/>	<input type="text" value="a497"/>	<input type="text" value="a498"/>
Partos a término con feto único nacido vivo	<input type="text" value="a499"/>	<input type="text" value="a500"/>	<input type="text" value="a501"/>	<input type="text" value="a502"/>	<input type="text" value="a503"/>	<input type="text" value="a504"/>

24.- Partos resultantes de los ciclos de Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) realizados durante el año xx.

Semanas de gestación	20-27	28-32	33-36	37-41	>42	No disponibles
Nº de partos con feto único	<input type="text" value="a574"/>	<input type="text" value="a575"/>	<input type="text" value="a576"/>	<input type="text" value="a577"/>	<input type="text" value="a578"/>	<input type="text" value="a579"/>
Nº de partos gemelares	<input type="text" value="a580"/>	<input type="text" value="a581"/>	<input type="text" value="a582"/>	<input type="text" value="a583"/>	<input type="text" value="a584"/>	<input type="text" value="a585"/>
Nº de partos triples	<input type="text" value="a586"/>	<input type="text" value="a587"/>	<input type="text" value="a588"/>	<input type="text" value="a589"/>	<input type="text" value="a590"/>	<input type="text" value="a591"/>
Total de partos (Autocalculado)	<input type="text" value="a592"/>	<input type="text" value="a593"/>	<input type="text" value="a594"/>	<input type="text" value="a595"/>	<input type="text" value="a596"/>	<input type="text" value="a597"/>
Partos a término con feto único nacido vivo	<input type="text" value="a598"/>	<input type="text" value="a599"/>	<input type="text" value="a600"/>	<input type="text" value="a601"/>	<input type="text" value="a602"/>	<input type="text" value="a603"/>

25.- Maduración in vitro de ovocitos

Nº de Aspiraciones	<input type="text" value="a635"/>
Nº de Transferencias	<input type="text" value="a636"/>
Nº de Embarazos	<input type="text" value="a708"/>
Nº de Partos	<input type="text" value="a709"/>

26.- Ciclos con ovocitos congelados

Nº de Aspiraciones	<input type="text" value="a710"/>
--------------------	-----------------------------------

Nº de Transferencias	<input type="text" value="a711"/>
Nº de Embarazos	<input type="text" value="a712"/>
Nº de Partos	<input type="text" value="a713"/>

27.- Número de embriones almacenados a fecha de 31 de diciembre de xx	
Durante más de 2 años	<input type="text" value="a714"/>
Durante menos de 2 años	<input type="text" value="a715"/>

Si no dispone de algún valor puede introducir ND (No disponible)

Comentarios de la Encuesta FIV - ICSI

Tabla 3.2.2. Encuesta de FIV e ICSI.

En las tablas existen una serie de ayudas y además los usuarios tienen un glosario de términos disponible, donde se definen conceptos que pueden no quedar claros a la hora de cumplimentar el registro. Algunas de las variables que han sido estudiadas en la presente tesis y que crean más dudas entre los usuarios se definen a continuación:

Gestaciones clínicas: Evidencia de embarazo a través de parámetros clínicos definitivos y/o ecográficos (visualización por ultrasonidos de uno o más sacos gestacionales). Se incluyen el embarazo ectópico y el heterotópico. El embarazo múltiple se contabiliza como un solo embarazo clínico. Las determinaciones de hCG positivas antes de la evidencia de embarazo clínico no se deben incluir en este apartado.

Aborto: Pérdida de un embarazo clínico antes de las 20 semanas completas o, en caso de no conocer la edad gestacional, pérdida de un embrión o feto de <400gr. Incluye tanto el aborto espontáneo como el voluntario o inducido. Los embarazos ectópicos, heterotópicos y bioquímicos quedan excluidos como abortos.

Partos: Cualquier nacimiento a partir de la semana 20 de gestación. Se incluyen tanto partos vaginales como cesáreas.

Nacimiento a término: Nacimiento que se produce entre las 37 y las 41 semanas de edad gestacional, ambas incluidas. Abarca todos los nacidos vivos o muertos. Los embarazos múltiples cuentan como un nacimiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): Respuesta sistémica exagerada a la estimulación ovárica caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio. Se clasifica en suave, moderado o severo de acuerdo al grado de distensión abdominal, agrandamiento de los ovarios y complicaciones respiratorias, hemodinámicas y metabólicas. El SHO es severo cuando requiere hospitalización.

3.3 Procesamiento y análisis estadístico de los datos

Los datos fueron recopilados de los diferentes centros e introducidos en una base de datos para los diez años del estudio. Las variables se analizaron con el programa estadísticos SPSS 21 (Inc. Chicago, USA). Se realizaron diferentes pruebas estadísticas: análisis tablas contingencia y prueba de la chi cuadrado, test de la tendencia de Mann-Kendall, t-test y ANOVA. En todos los casos el nivel de significación estadística se estableció para $p < 0,05$.

4. Resultados y Discusión

4.1 INSEMINACIÓN ARTIFICIAL (IA)

4.1.1 Análisis descriptivo de los datos generales de IA

Durante el periodo estudiado (2002-2011) el registro de técnicas de reproducción asistida (TRA) de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) reportó 260.171 ciclos de estimulación para IA resultando en 38.384 gestaciones, lo cual supone un 14,7% por ciclo. Estos datos indican una media de 6,7 ciclos para conseguir una gestación por IA. En cuanto a las gestaciones, 5.984 (un 16%) fueron de evolución desconocida por no disponer de esos datos los centros, mientras que el resto se distribuyó tal y como se muestra en la Figura 4.1.1.

Evolución gestación

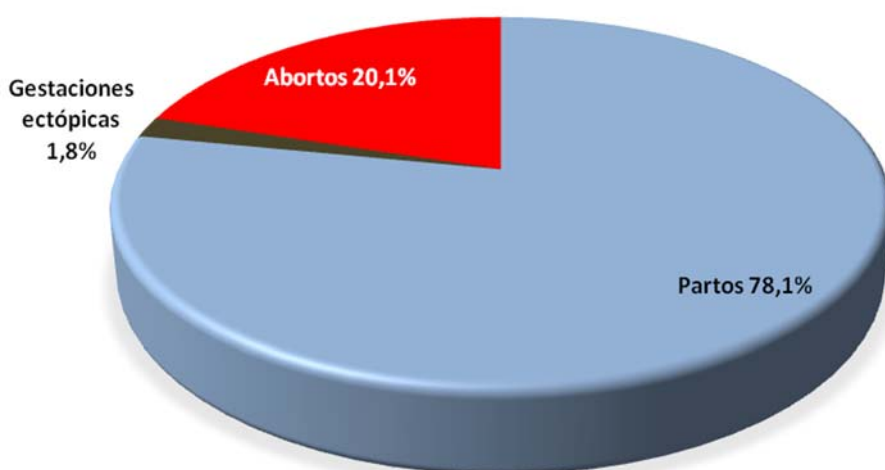
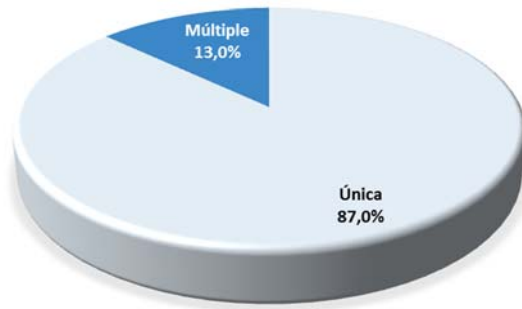


Figura 4.1.1

Evolución de las gestaciones inducidas por IA

En la Figura 4.1.2.A podemos observar como la IA conduce a una elevada tasa de embarazo múltiple (13%) frente a la tasa de embarazo múltiple espontánea (1-2%) (Gratacós Solsona E, 2003). Dentro de las gestaciones múltiples (Figura 4.1.2.B), el 84% fueron gemelares mientras que las gestaciones de 4 o más fetos constituyeron sólo el 3% (0,4 % de todas las gestaciones por IA).

A Gestación única vs múltiple



B Gestación múltiple



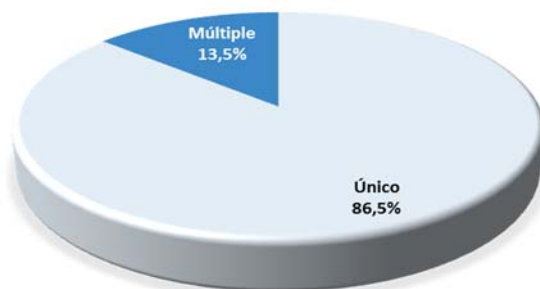
Figura 4.1.2.

A) Porcentaje de gestación única y múltiple.

B) Distribución de las gestaciones múltiples en cuanto a número de fetos.

Al revisar los datos en cuanto a número de partos (el término partos se referirá indistintamente a partos vaginales y cesáreas, ya que no se diferencia a la hora de registrar los datos), se observa una distribución similar (Figura. 4.1.3 A) a la de gestaciones a nivel general. No obstante, al considerar los partos múltiples en función del número de fetos, se observa que las gestaciones múltiples que llegan al nacimiento, son principalmente las gemelares, siendo muy bajo el porcentaje de partos múltiples con 4 o más fetos (Figura 4.1.3. B), lo cual no se especifica si es por reducción embrionaria espontánea o inducida.

A Parto múltiple vs único



B Parto múltiple



Figura 4.1.3.

A) Porcentaje de parto único y múltiple.

B) Distribución de los partos múltiples en cuanto a número de fetos.

4.1.2 Análisis descriptivo de los datos de IAC e IAD

Del conjunto de ciclos de IA, el 80% se realizaron con semen del cónyuge (IAC). La calidad del semen es sin duda un factor importante en los tratamientos de IA, hasta el punto de ser determinante para que la inseminación sea la TRA de elección. En ocasiones, a pesar de no ser la técnica recomendada, se decide hacer algún intento por petición de la pareja a tratar o por estar al límite de los parámetros seminales considerados “normales” (Kleppe M et al, 2014).

Cabe esperar que puedan existir diferencias en función de si el semen procede de donante o del cónyuge, especialmente considerando que muchas parejas pueden recurrir a este tipo de tratamiento precisamente por problemas de fertilidad relacionados con la calidad del mismo (Tournaye H, 2012; Mohamed HH y Mohamed MA, 2012). De hecho, las 207.485 IAC realizadas durante el 2002-2011 condujeron a un total de 27.582 gestaciones (13,3%), mientras que las 52.686 IAD dieron 10.802 gestaciones (20,5%). Es decir, la media de ciclos para conseguir una gestación en los tratamientos de IAC fue de 7,5 mientras que en IAD fue de 4,8. Aunque se observan diferencias en cuanto a la tasa de gestación en función del origen del semen, las cuales trataremos en mayor profundidad en apartados posteriores de esta tesis, no se observaron diferencias en cuanto a la evolución de las gestaciones (prueba χ^2 , $p=0,48$) ni tampoco respecto a su multiplicidad (prueba χ^2 , $p=0,25$) o partos (prueba χ^2 , $p=0,72$) conseguidos mediante tratamientos de IAD vs. IAC (Figura 4.1.4-6).

Evolución de la gestación

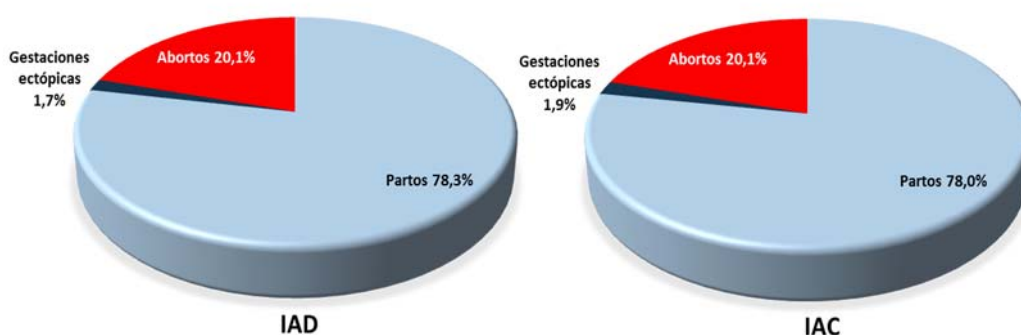


Figura 4.1.4 Evolución de las gestaciones inducidas por IAD e IAC.

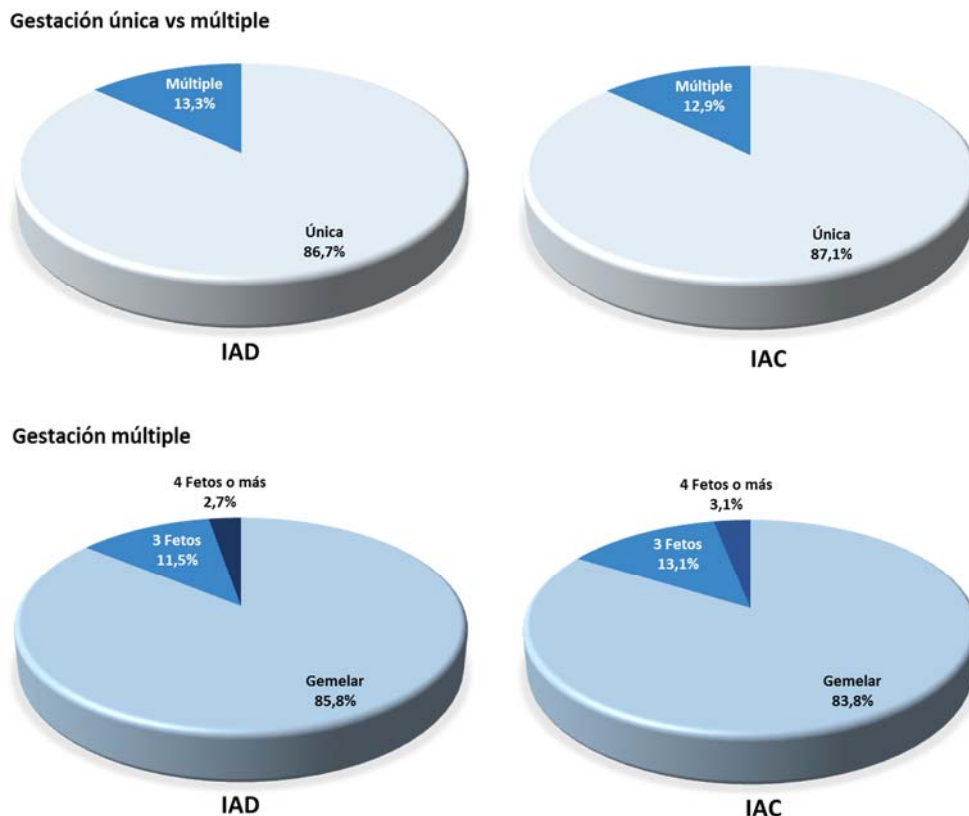


Figura 4.1.5

Porcentajes de gestación múltiple vs única y distribución de gestación múltiple en cuanto a número de fetos en tratamientos de IAD e IAC. Las diferencias en la distribución no fueron estadísticamente significativas (prueba χ^2 , $p=0,25$).

4.1.3 Análisis descriptivo de los datos de IA en relación a la edad de la mujer.

A parte de la calidad del semen, otro de los factores determinantes del éxito en los tratamientos de IA, así como en muchos otras TRA, es la edad de la mujer (Lamarché C et al, 2007; Speyer BE et al, 2013), por lo que se plantea la duda sobre si la IA puede ser la técnica de elección en mujeres mayores de 40 años (De Brucker M et al, 2013).

Según los datos analizados, el 93% de los ciclos de estimulación para IA se realizaron en mujeres menores de 40 años y su tasa de gestación por ciclo fue un $15,04 \pm 0,19\%$ y el número medio de ciclos para conseguirla fue de 6,6. En mujeres mayores de 40, la tasa de gestación fue un $11,01 \pm 0,39\%$ y la media de ciclos se incrementó a 9. Estas tasas mostraron diferencias estadísticamente significativas. También se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la evolución de la gestación cuando las mujeres son mayores de 40 años, alcanzando

en porcentaje el doble de casos de aborto y gestación ectópica respecto a las mujeres de menor edad (prueba χ^2 , $p < 0,01$).

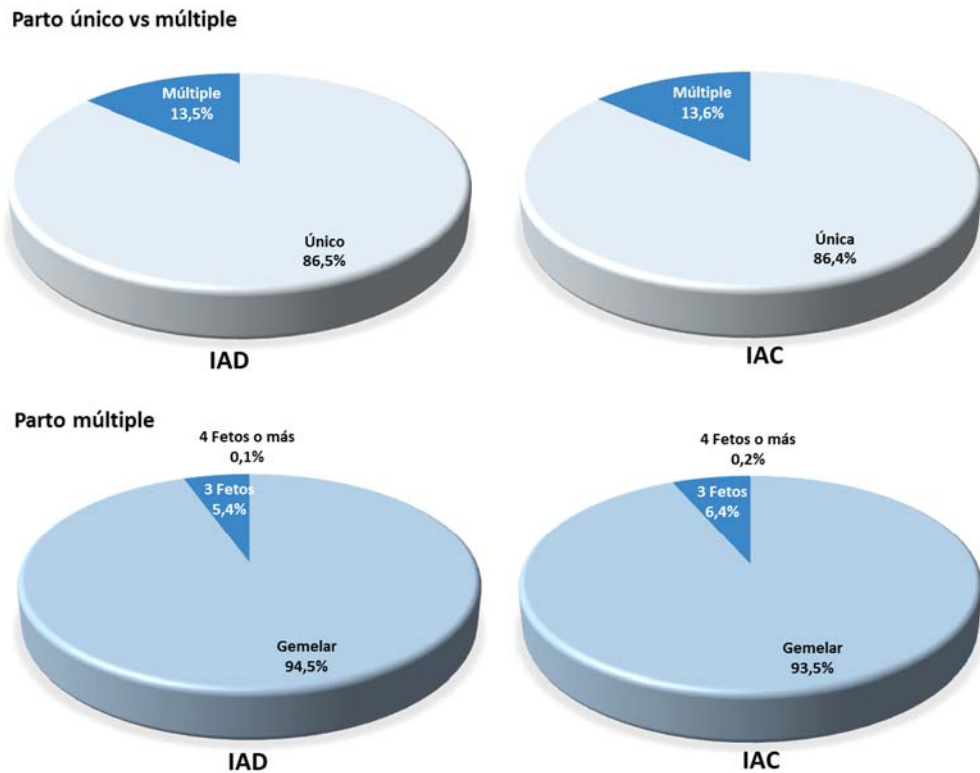


Figura 4.1.6

Porcentajes de parto múltiple vs único y distribución de los partos múltiples en cuanto a número de fetos en tratamientos de IAD e IAC. Las diferencias en la distribución no fueron estadísticamente significativas (prueba χ^2 , $p=0,72$).



Figura 4.1.7

Evolución de las gestaciones inducidas por IA en función de la edad de la mujer.

La edad de la mujer también influyó sobre el porcentaje de gestaciones y partos múltiples, siendo siempre significativamente menor en las mujeres mayores de 40 años (Figura 4.1.8 y 9).



Figura 4.1.8

Porcentajes de gestación múltiple vs única y distribución de gestación múltiple en cuanto a número de fetos en tratamientos de IA en función de la edad de la mujer. Las diferencias en la distribución de gestaciones múltiples en relación a la edad fueron estadísticamente significativas (prueba χ^2 , $p < 0,01$). G1F=gestación única; G2F=gestación doble; G3F=gestación triple; G4F=gestación cuádruple.

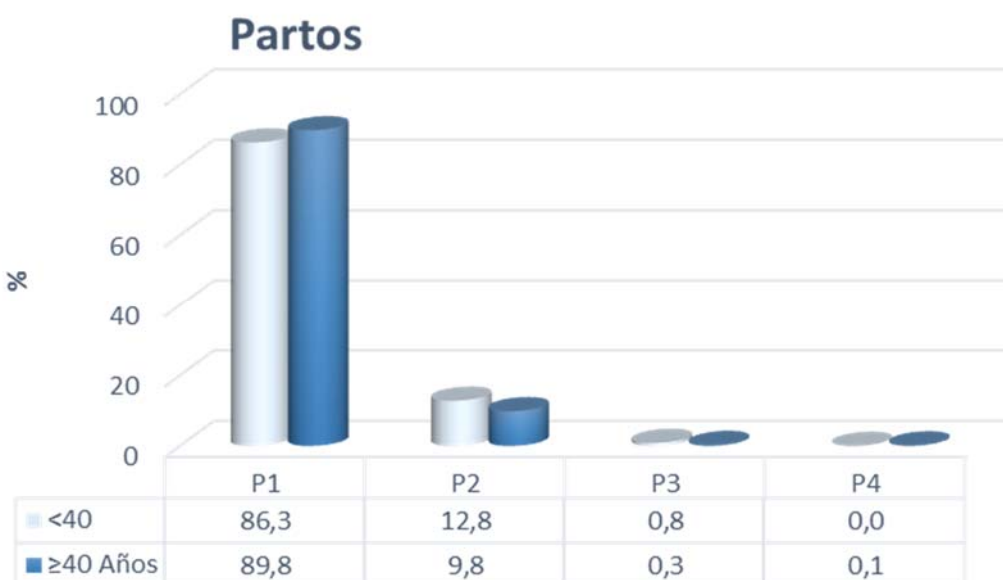
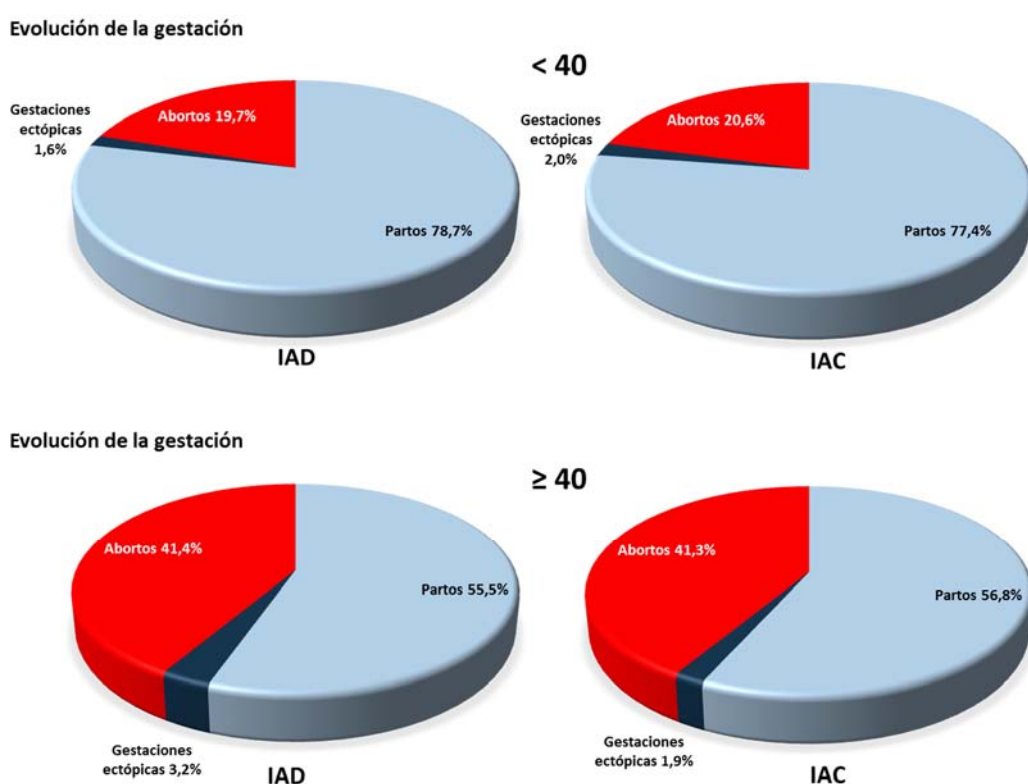


Figura 4.1.8 Porcentajes de parto múltiple vs único y distribución de partos múltiples en cuanto a número de fetos en tratamientos de IA en función de la edad de la mujer. P1=parto único; P2=parto doble; P3=parto triple; P4=parto cuádruple.

Las diferencias en la distribución de partos múltiples en relación a la edad fueron estadísticamente significativas (prueba χ^2 , $p < 0,01$).

4.1.4 Análisis descriptivo de los datos de IA en relación a la edad de la mujer y el origen del semen (IAC o IAD).

El registro SEF nos permitió también segmentar los datos en función del origen del semen y la edad de la mujer. En la Figura 4.1.9 se observa como la edad de la mujer es el factor que más influye sobre la evolución de la gestación. No obstante, en las mujeres menores de 40 años hay diferencias ligeras pero significativas en la evolución de la gestación en relación al origen del semen (prueba χ^2 , $p=0,028$).



Figura

4.1.9

Evolución de las gestaciones inducidas por IAD e IAC en función de la edad de la mujer.

El elevado número de datos de mujeres jóvenes permite incrementar la robustez del análisis estadístico permitiendo descubrir estas diferencias. En este caso, las mujeres menores de 40 años inseminadas con semen de donante tuvieron un número de abortos y gestaciones ectópicas menor que las mujeres que recibieron semen del cónyuge, lo cual puede ser porque se suele tratar de mujeres que no pertenecen a una población femenina subfértil. El número de datos de mujeres mayores de 40 años que se dispone en el registro es menor, lo cual no permite la

misma potencia del análisis estadístico que en las menores. Aunque las mujeres mayores de 40 años mostraron un porcentaje mayor de gestaciones ectópicas cuando son inseminadas con semen de donante (3,2%) que cuando son inseminadas con semen de su cónyuge (1,9%), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (prueba χ^2 , $p=0,35$).

En cuanto al número de fetos en el embarazo múltiple inducido por IA, no se observaron diferencias significativas entre las mujeres menores o mayores de 40 años en relación al origen del semen (Figura 4.1.10-11) (prueba χ^2 $p= 0,12$; $p=0,48$, respectivamente).

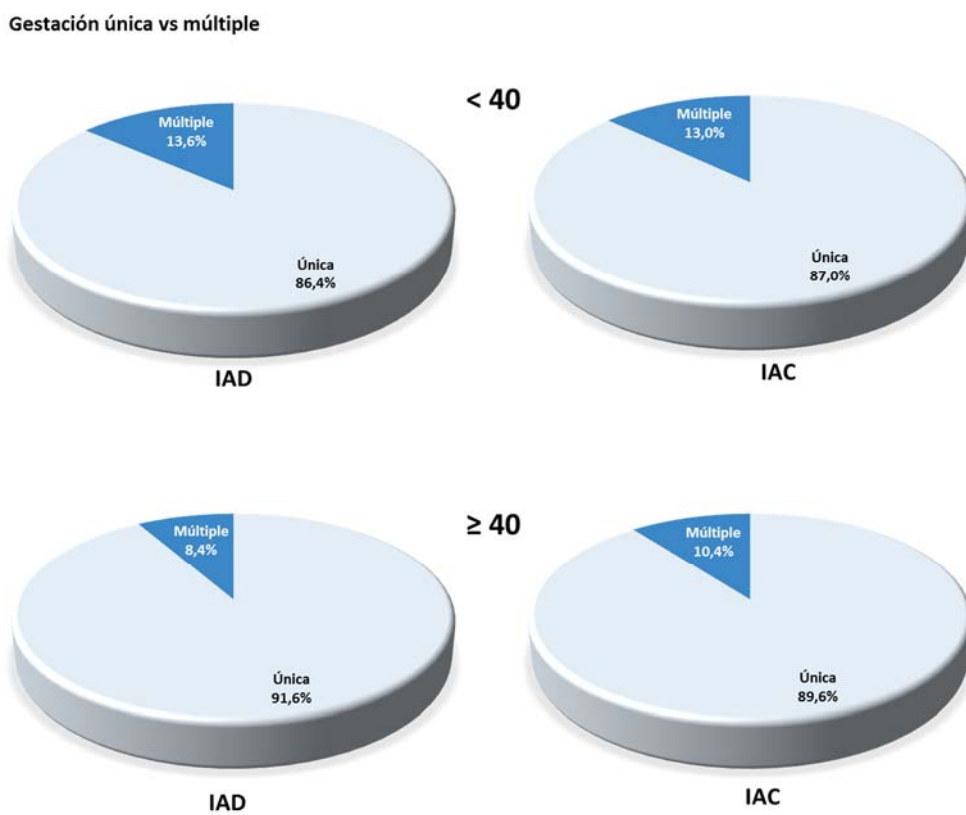


Figura 4.1.10
Porcentajes de gestación única vs múltiple en tratamientos de IAD e IAC en función de la edad de la mujer.

En concordancia con los porcentajes de gestación, las mujeres mayores de 40 años mostraron unos porcentajes de parto múltiple menores que las mujeres más jóvenes (Figura 4.1.12-13).

Gestación múltiple

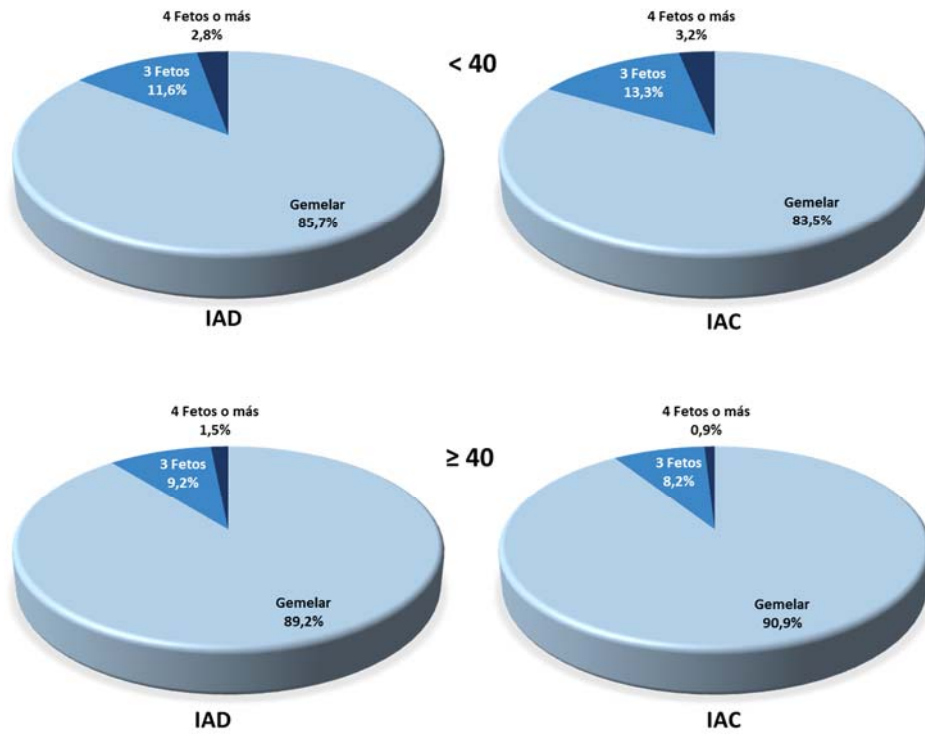


Figura 4.1.11

Distribución de la gestación múltiple en cuanto a número de fetos en tratamientos de IAD e IAC en función de la edad de la mujer.

Parto único vs múltiple

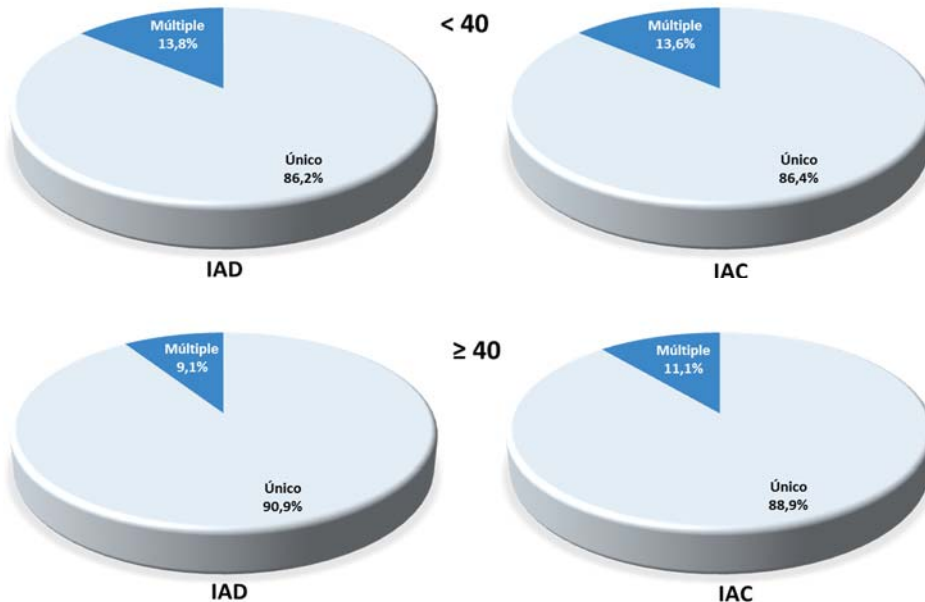


Figura 4.1.12

Porcentajes de parto múltiple vs único en tratamientos de IAD e IAC en función de la edad de la mujer.

Parto múltiple

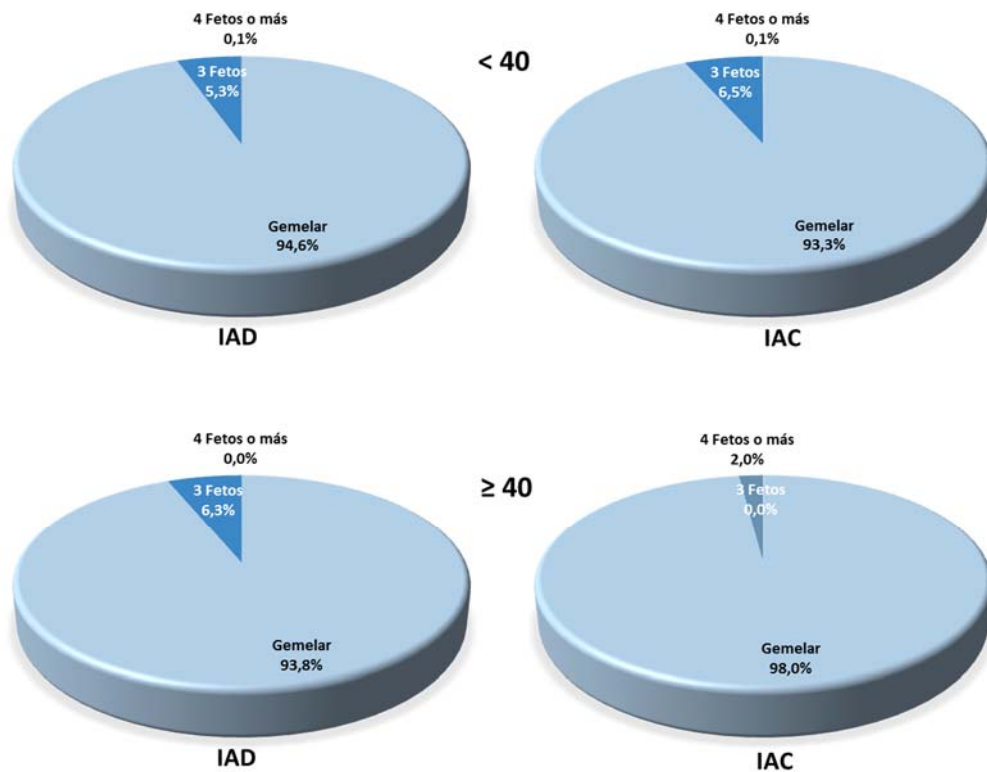


Figura 4.1.13

Distribución de partos múltiples en cuanto a número de fetos en tratamientos de IAD e IAC en función de la edad de la mujer.

4.1.5 Estudio de la tasa de gestación y parto en IA: efecto de la edad de la mujer y origen del semen.

La tasa de gestación se ha calculado como el número de embarazos clínicos obtenidos por cada 100 ciclos. Esta tasa mostró diferencias significativas tanto en función de la edad de la mujer, como en relación al origen del semen y además ambos factores mostraron un efecto interactivo. Como se observa en la Figura 4.1.14 las mujeres menores de 40 años presentan una mayor tasa de gestación en IAC ($13,49 \pm 0,22\%$) que las mayores ($10,25 \pm 0,38\%$). Esta tasa se ve además muy incrementada cuando se utiliza semen de donante (IAD) en las mujeres menores de 40 ($21,65 \pm 0,67\%$), mientras que en las mujeres mayores de 40, el uso de semen de donante no incrementa significativamente la tasa de embarazo ($12,24 \pm 1,72\%$).

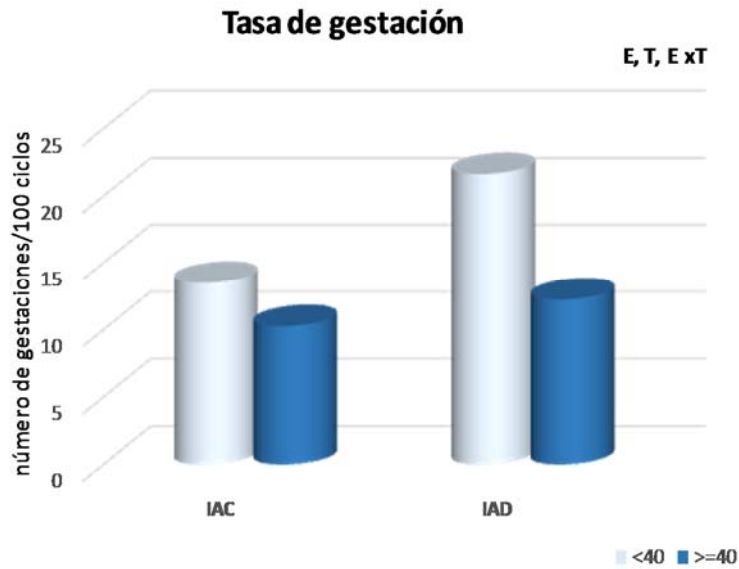


Figura 4.1.14

Tasa de embarazo calculada como el número de gestaciones clínicas por cada 100 ciclos de estimulación en función a la edad de la mujer y el origen del semen (ANOVA, E Edad, T tratamiento, E x T efecto interactivo; $p < 0,05$).

En cuanto a la tasa de parto (Figura 4.1.15), entendida como el número de partos por cada 100 gestaciones, puede observarse como la edad de la mujer tiene un efecto negativo (menor tasa en mujeres ≥ 40) mientras que no se aprecian diferencias en relación al tipo de inseminación (IAC o IAD).

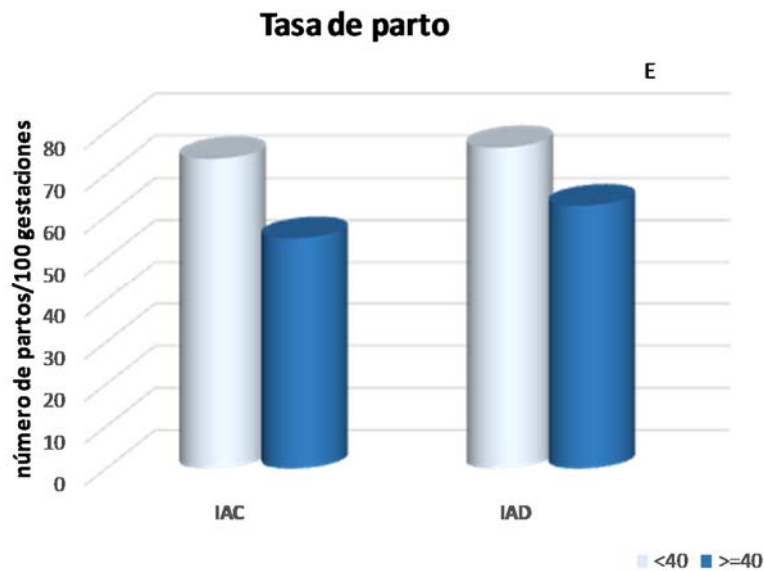


Figura 4.1.15

Tasa de parto calculada como el número de partos por cada 100 gestaciones en función a la edad de la mujer y el origen del semen (ANOVA, E Edad; $p < 0,05$).

4.1.6 Evolución de los datos de IA durante el período 2002-2011

En la Figura 4.1.16 se muestra el análisis de la evolución de las gestaciones por año. La gráfica muestra una ligera pero significativa tendencia a disminuir el número de gestaciones que llegan a término, mientras que el número de abortos se ha incrementado significativamente (Mann-Kendall test, $p < 0,001$), tal vez como ya se ha comentado, por el incremento de la edad de las pacientes. No se observaron diferencias en la tendencia en el caso de los embarazos ectópicos ($p = 0,18$).



Figura 4.1.16

Evolución de las gestaciones asociadas a IA durante el periodo 2002-2011. Se observa una tendencia estadísticamente significativa a incrementarse los abortos y disminuir los partos (Mann-Kendall test, $p < 0,001$).

En cuanto a la evolución durante estos diez años de las complicaciones habituales de la IA (figura 4.1.17), cabe destacar la caída brusca del síndrome de hiperestimulación ovárica a partir del 2006, posiblemente como consecuencia de las estimulaciones más suaves que se van realizando, ya que se ha comprobado que a pesar de la reducción en las dosis hormonales administradas no ha disminuido la tasa de embarazo.

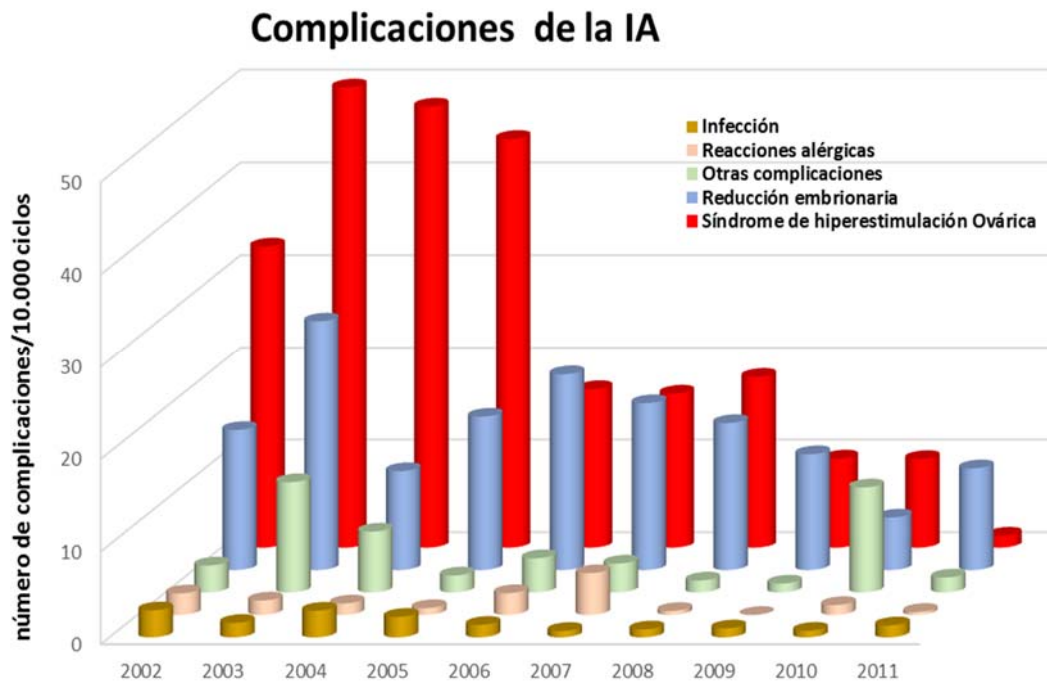


Figura 4.1.17

Evolución de las complicaciones de la IA durante el periodo 2002-2011. Se observa una disminución significativa en el síndrome de hiperestimulación ovárica ($p < 0,001$) y en el número de infecciones (Mann-Kendall test, $p < 0,05$).

Otra complicación que muestra una tendencia descendente estadísticamente significativa es el número de infecciones (Mann-Kendall test, $p < 0,05$). Esta disminución puede responder a cambios en las técnicas y medios de cultivo y en la manera de capacitar el semen para inseminación, siendo necesario menos volumen y con medios menos contraproducentes, o por mejoras en cuanto a manipulación o mayor limpieza del cérvix. En el caso de las alergias, la disminución no alcanza la significancia estadística ($p = 0,053$) posiblemente debido al bajo número de casos. No se observa ninguna tendencia en las reducciones embrionarias ni en la categoría de “otras complicaciones” ($p = 0,07$ y $p = 0,1$, respectivamente) cuya incidencia, en general, suele ser bastante baja.

En cuanto a las gestaciones múltiples (Figura 4.1.18), principal complicación de la IA, en estos diez años se observa una tendencia significativa a disminuir su porcentaje (Mann-Kendall test, $p < 0,05$), tal vez por tendencia a cancelar un ciclo de IA si existe la presencia de 4 o más folículos, o por la posibilidad de su reconversión en caso de una no esperada sobre-estimulación en una fecundación in Vitro de bajo

coste (Aletebi F, 2011). El descenso fue significativo también cuando se analizaron por separado las gestaciones gemelares ($p < 0,05$), no alcanzándose significancia estadística cuando el número de fetos era ≥ 3 ($p = 0,053$). Esta falta de significancia estadística puede ser debida al bajo número de casos. En concordancia con el descenso de gestaciones múltiples, el incremento complementario en el porcentaje de gestaciones únicas también mostró significancia estadística ($p < 0,05$).

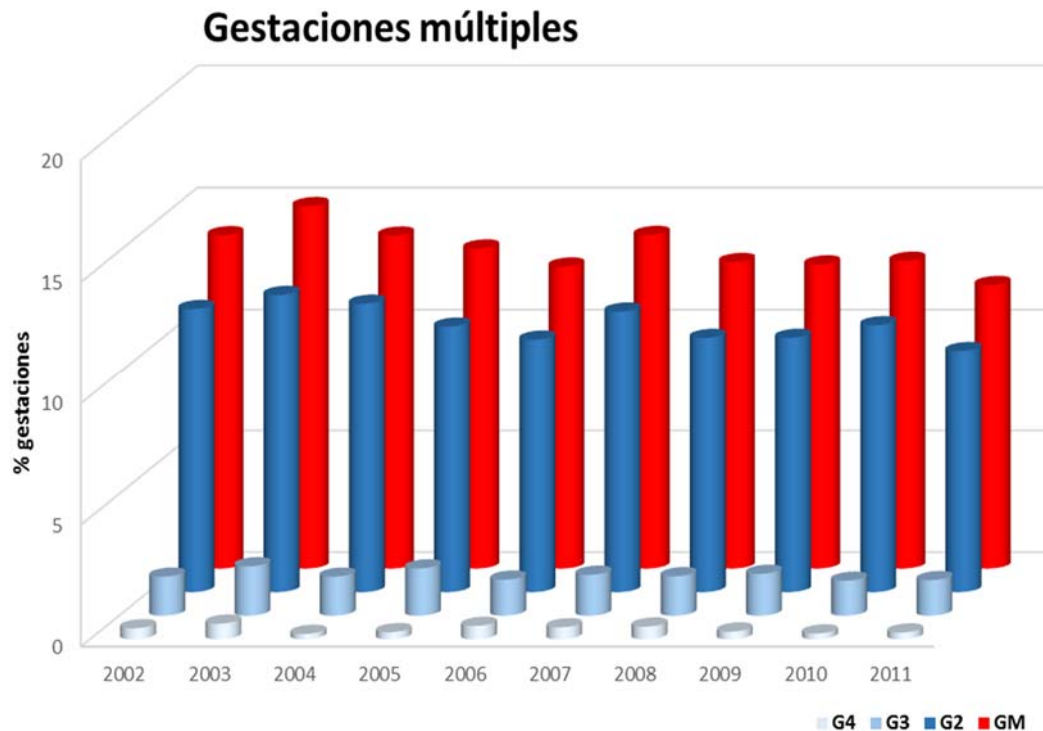


Figura 4.1.18

Evolución de las gestaciones múltiples asociadas a la IA durante el periodo 2002-2011. Se observa una disminución significativa en las gestaciones múltiples totales y gemelares (Mann-Kendall test, $p < 0,05$).

No obstante, a pesar del descenso en estos diez años en el porcentaje de gestaciones múltiples, no se observan cambios significativos en el porcentaje de partos múltiples o partos únicos (Mann-Kendall test, $p = 0,32$ y $p = 0,67$, respectivamente) ver figura 4.1.19.

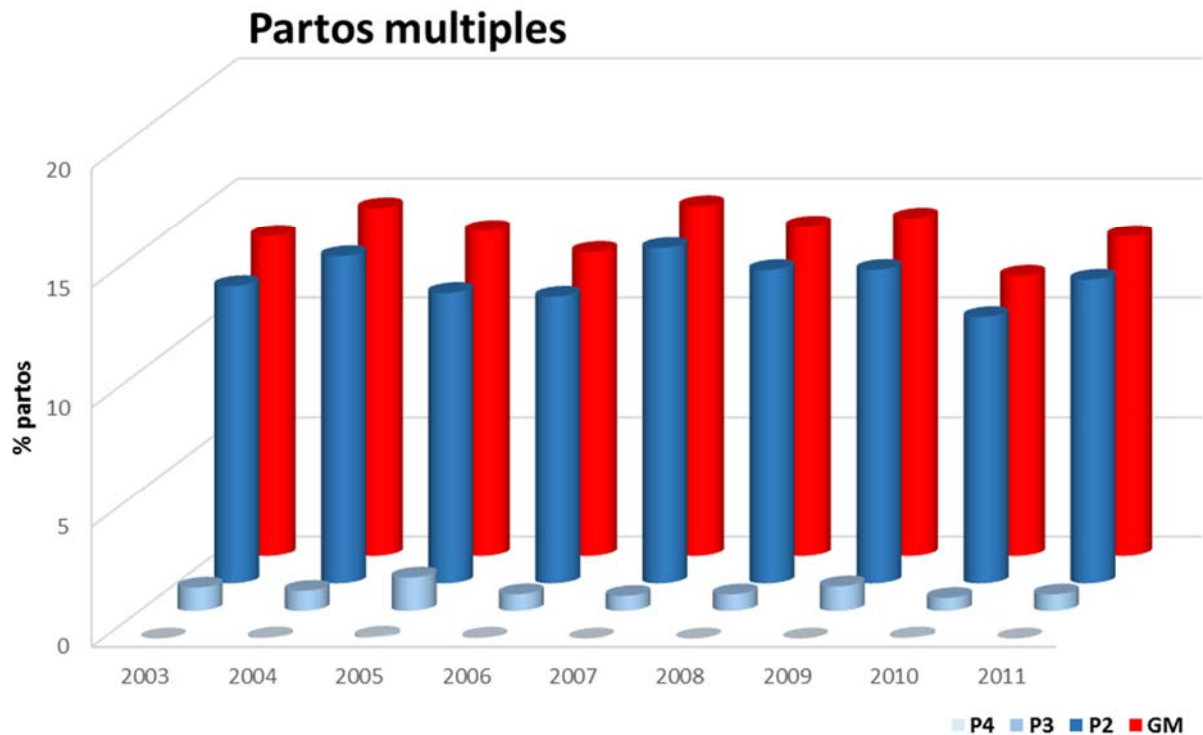
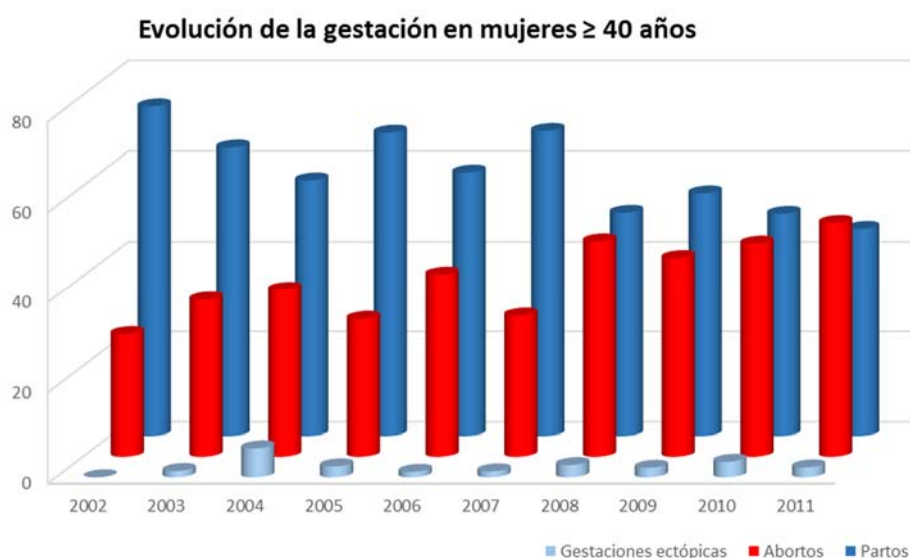


Figura 4.1.19

Evolución de los partos múltiples asociados a la IA durante el periodo 2002-2011. No se observaron diferencias significativas.

4.1.7 Análisis de tendencia en función de la edad de la mujer.

En relación a la edad de la mujer, la base de datos del registro discrimina solamente en relación a si la mujer es mayor o menor de 40 años. Cuando se analizan de forma separada estos dos grupos de mujeres durante estos 10 años (Figura. 4.1.20) se observa que en ambos se mantiene la tendencia general a incrementarse el porcentaje de abortos y disminuir el de partos (Mann-Kendall test, $p < 0,01$). No obstante, el incremento en abortos fue mucho más acusado en las mujeres mayores de 40 años como cabría esperar por su mayor edad ovocitaria. No se observó ningún cambio significativo en el porcentaje de gestaciones ectópicas.



Abortos

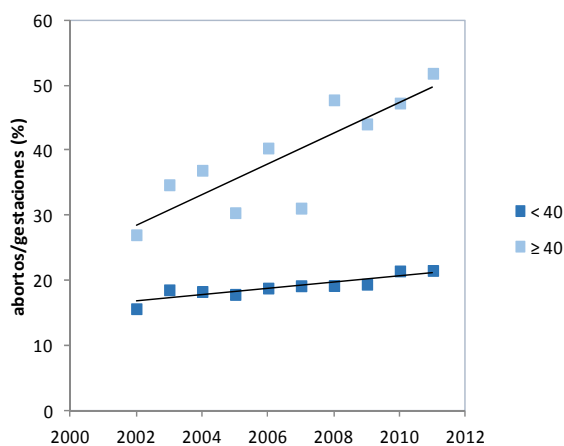


Figura 4.1.20

Evolución de la gestación asociada a IA durante el periodo 2002-2011 en función de la edad de la mujer. Ambas gráficas muestran una tendencia a incrementarse el número de abortos y disminuir el de partos (Mann-Kendall test, $p < 0,01$). El tercer panel muestra una comparativa de los abortos entre los dos grupos de edad, puede observarse como el incremento es más elevado en las mujeres mayores de 40 años.

Esta tendencia a incrementarse el número de abortos podría estar relacionada con un incremento en la edad media de las mujeres que realizan una IA en ambos grupos de edad, lo cual explicaría también el efecto más drástico en las mujeres del grupo ≥ 40 . No obstante, los datos del registro, al no recoger la edad precisa de la mujer, dificultan la comprobación de esta hipótesis.

La Tabla 4.1.1 resume el resultado del análisis de tendencia en el conjunto de mujeres que asistieron a IA en función de la edad según los datos del registro SEF. El test de Mann-Kendall encontró solamente tendencias significativas en función a la edad en el número de ciclos, habiendo un incremento porcentual en el número de ciclos realizados por mujeres menores de 40 años en el transcurso del periodo analizado (2002-2011). Este incremento en el número de ciclos aplicados a mujeres menores de 40 años puede estar relacionado con un incremento en la asistencia a las clínicas de mujeres en esta franja de edad, aunque también puede estar relacionado con un aumento en la edad media de la mujer que asiste a las técnicas IA. La tendencia a disminuir el porcentaje de los ciclos en las mujeres mayores de 40 años sería consecuencia del aumento en ciclos de las mujeres menores de 40 años, que suponen el 93% del conjunto de ciclos (cuando se observa el número de ciclos registrados, éstos aumentan en menores de 40 y se mantienen en las mayores de 40).

Variable	Valor p	Tendencia
Ciclos	0,024*	Incremento <40 Descenso ≥ 40
Gestaciones	0,185	
Partos	0,07	
Tasa de gestación	0,42	
Tasa de parto	0,21	

Tabla 4.1.1

La tabla muestra los resultados del análisis de tendencias mediante el test Mann-Kendall de las variables indicadas durante el periodo 2002-2011 en función de la edad de la mujer.

En cuanto a la gestación múltiple (figura 4.1.21), hay un descenso significativo durante el periodo 2002-2011 en el porcentaje de gestaciones múltiples en mujeres menores de 40 años (Mann-Kendall test, $p < 0,05$). Sin embargo, no se aprecia

ninguna tendencia estadísticamente significativa en mujeres mayores de 40 años ($p=0,10$), ni tampoco se observa ninguna tendencia en relación al porcentaje de partos múltiples, tanto en mujeres menores como mayores de 40 años ($p=0,21$ y $p=0,46$, respectivamente).

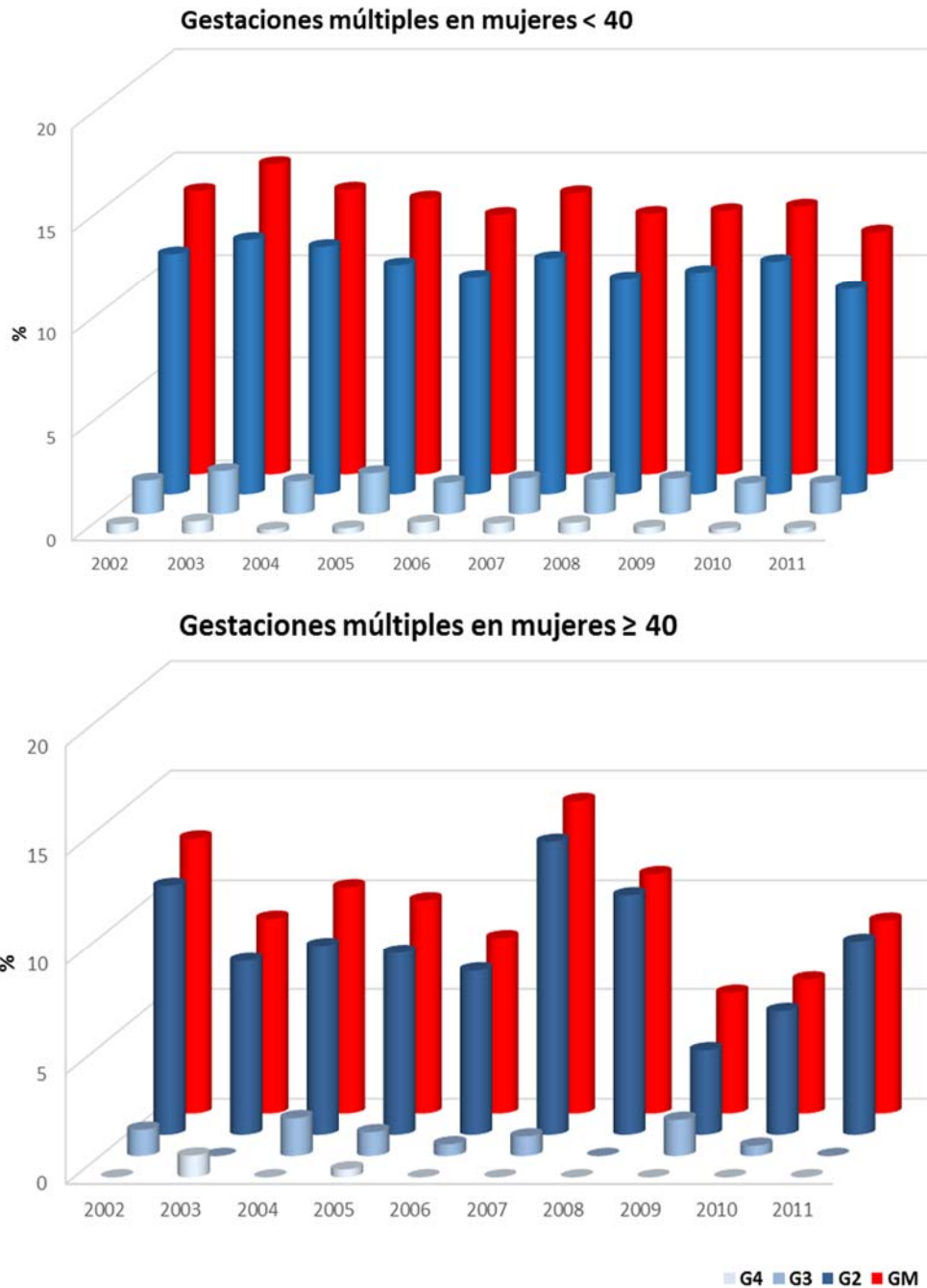


Figura 4.1.21

Evolución de la gestación múltiple asociada a IA durante el periodo 2002-2011 en función de la edad de la mujer. Se observa un descenso significativo durante el periodo 2002-2011 en el porcentaje de gestaciones múltiples en mujeres menores de 40 años (Mann-Kendall test, $p<0,05$).

4.1.8 Análisis de tendencia en función de IAC/IAD

No se encontró ningún cambio o tendencia significativa en ninguna de las variables en relación al origen del semen en el periodo 2002-2011.

El análisis de tendencias segmentando los datos por origen del semen y edad de la mujer tampoco desvela nuevas tendencias respecto a las observadas en relación a la edad de la mujer.

En cuanto a gestaciones y partos múltiples, sólo se observa una tendencia a disminuir el porcentaje de gestaciones múltiples en las mujeres menores de 40 años sometidas a IAC, no alcanzando diferencias significativas en el resto de grupos. Esta falta de significancia estadística puede estar muy relacionada con el tamaño muestral de estos grupos. La tabla 4.1.2 recoge los valores de p para el análisis de estas tendencias por el test de Mann-Kendall.

	IAC <40	IAD<40	IAC≥40	IAD≥40
Gestaciones múltiples	p<0,01 D	p=0,053	p=0,07	p=0,39
Partos múltiples	p=0,26	p=0,5	p=0,53	p=0,85

Tabla 4.1.2

La tabla muestra los resultados del análisis de tendencias mediante el test Mann-Kendall de las variables indicadas durante el periodo 2002-2011 en los casos segmentados por edad y origen del semen.

4.2 FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV/ICSI)

4.2.1 Análisis descriptivo de los datos de FIV/ICSI

Durante el periodo estudiado (2002-2011) el registro de TRA de la SEF reportó 457.962 ciclos iniciados para técnicas de fecundación in vitro (FIV/ICSI) y afines (ovocitos propios, ovocitos donados, criotransferencias, diagnóstico genético preimplantacional, ovocitos criopreservados), comprendiendo un total de 363.232 transferencias y resultando en 139.579 gestaciones. Del conjunto de datos de FIV/ICSI en estos diez años, en la mayoría de casos se realizó transferencia en fresco de embriones procedentes de ovocitos de la propia paciente (ver Figura 4.2.1).

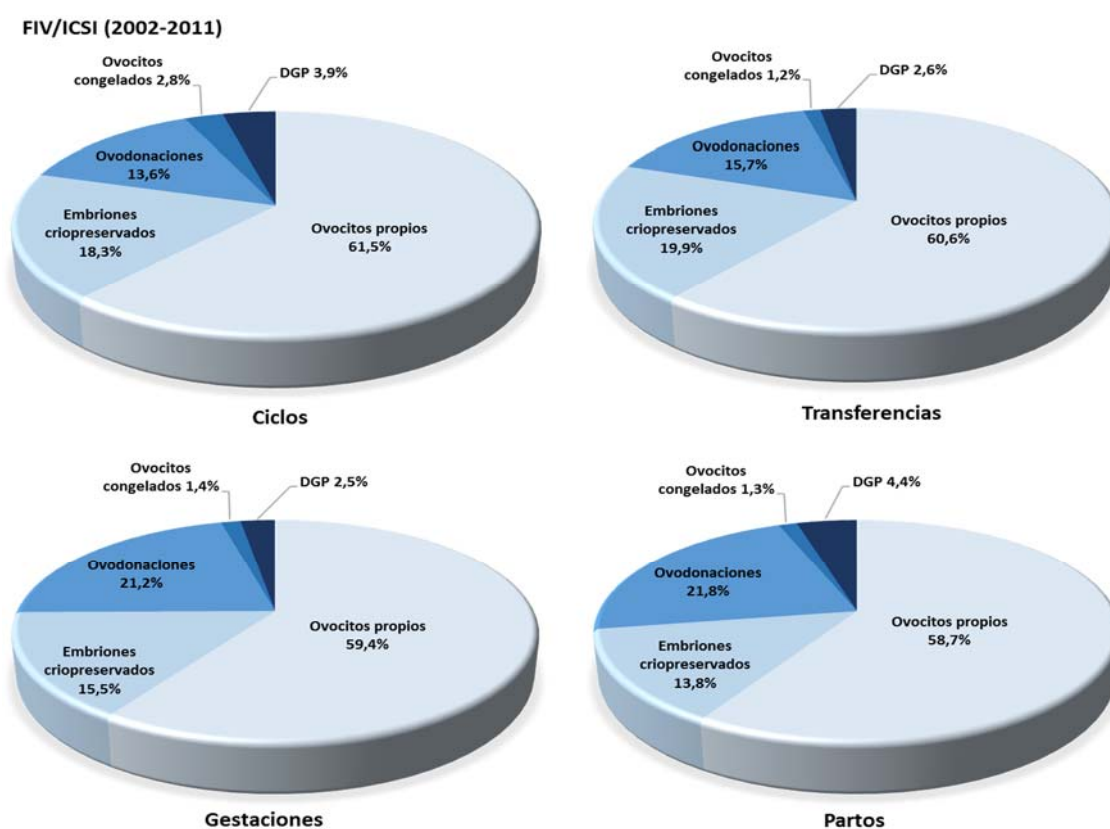


Figura 4.2.1

Distribución de los ciclos, transferencias, gestaciones y partos en relación a la FIV/ICSI durante el periodo 2002-2011. Ovocitos propios: transferencia de embriones en fresco obtenidos a partir de ovocitos de la paciente; ovodonaciones: transferencia de embriones en fresco obtenidos a partir de ovocitos de donante; embriones criopreservados: transferencias de embriones criopreservados obtenidos a partir de ovocitos propios o de donante; ovocitos congelados: ciclos de ovocitos criopreservados, y DGP: ciclos con diagnóstico genético preimplantacional.

Durante todo el periodo 2002-2011, las transferencias de embriones en fresco se registraron de manera separada en función de la procedencia del ovocito (propio o

de donante). Por el contrario, las criotransferencias de embriones no se registraron de manera separada en función del origen del ovocito hasta 2009, de manera que para el periodo 2002-2011 se presentan conjuntos todos los datos de criotransferencias independientemente del origen de los gametos.

Se registraron también de manera independiente los casos de DGP y los de ovocitos criopreservados.

Los ciclos con evolución desconocida fueron 36.880 (posiblemente debido a que los centros participantes no registran este tipo de dato y no realizan el seguimiento de la paciente una vez el embarazo y el parto son derivados al ginecólogo de cabecera), mientras que el resto se distribuyó tal y como se muestra en la Figura 4.2.2. Como en el caso de la IA, aquí se hablará de manera general de “partos”, dado que no se diferencia en la recogida de datos los que han sido vaginales o cesáreas.

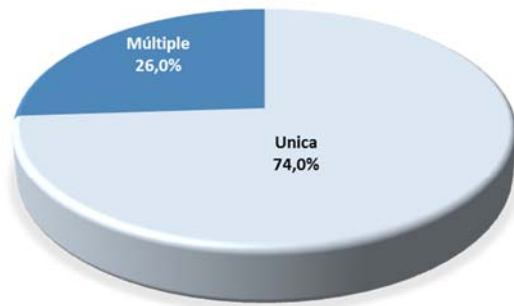
Evolución de las gestaciones en FIV/ICSI



Figura 4.2.2 Evolución de las gestaciones inducidas por FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados).

Por lo que respecta a la gestación múltiple, tal y como se observa en la Figura 4.2.3, las técnicas derivadas de FIV/ICSI condujeron en su conjunto a una tasa de embarazo y parto múltiple cercana al 26%, siendo esta tasa prácticamente el doble de la que se producía por las técnicas de IA (13%) y muy superior a la tasa de gestación o parto múltiple espontánea que se estima que es un 1-2% (Gratacós Solsona E, 2003). Las gestaciones y partos múltiples fueron principalmente gemelares.

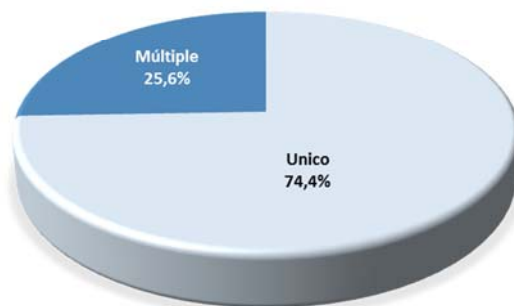
A Gestación única vs múltiple



B Gestaciones múltiples



C Parto único vs múltiple



D Partos múltiples

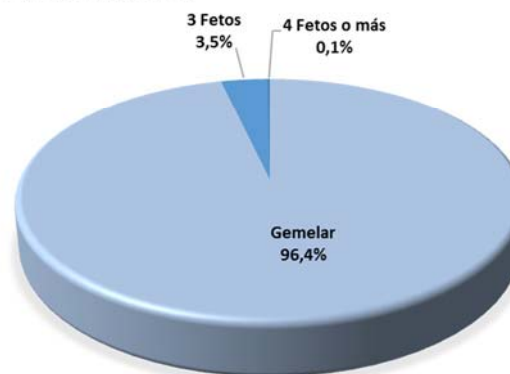


Figura 4.2.3

A) Porcentaje de gestaciones únicas y múltiples.

B) Distribución de las gestaciones múltiples en cuanto a número de sacos.

C) Porcentaje de partos únicas y múltiples.

D) Distribución de los partos múltiples en cuanto a número de fetos.

Cálculo a partir de todas las técnicas FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados).

La elevada tasa de gestación múltiple está condicionada por el número de embriones transferidos a la receptora (Bhattacharya S y Kamath MS, 2013). En la gráfica 4.2.4 se recogen los porcentajes de transferencia en función del número de embriones durante el periodo 2002-2011. En general, la mayor parte de las transferencias realizadas durante estos diez años han sido de 2 embriones, no obstante, esta pauta ha ido cambiando mucho durante este periodo de tiempo como se analizará más adelante.

Pueden existir varias complicaciones derivadas de la gestación múltiple como el mayor número de cesáreas, bajo peso o muerte neonatal y sobretodo la mayor tasa de prematuridad (Sunderam S et al, 2010) y por ello se debe intentar la disminución de este tipo de gestaciones.

Transferencias en FIV/ICSI

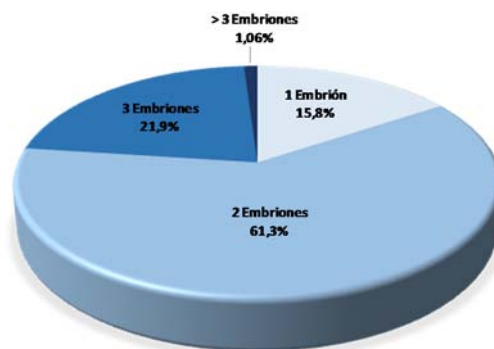


Figura 4.2.4.

Porcentaje del número de embriones transferidos durante el periodo 2002-2011 calculado a partir de todas las técnicas FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados).

En la Figura 4.2.5 se recogen los datos de partos en función del número de fetos gestados cuando éstos finalizan pre-término (≤ 36 semanas), a término (37-42 semanas) y post-término (> 42 semanas). Como puede observarse, la gestación múltiple conduce a un alarmante incremento en la prematuridad, la cual puede acarrear graves consecuencias físicas (Yang X et al, 2013) y psíquicas (D'Onofrio BM et al, 2013).

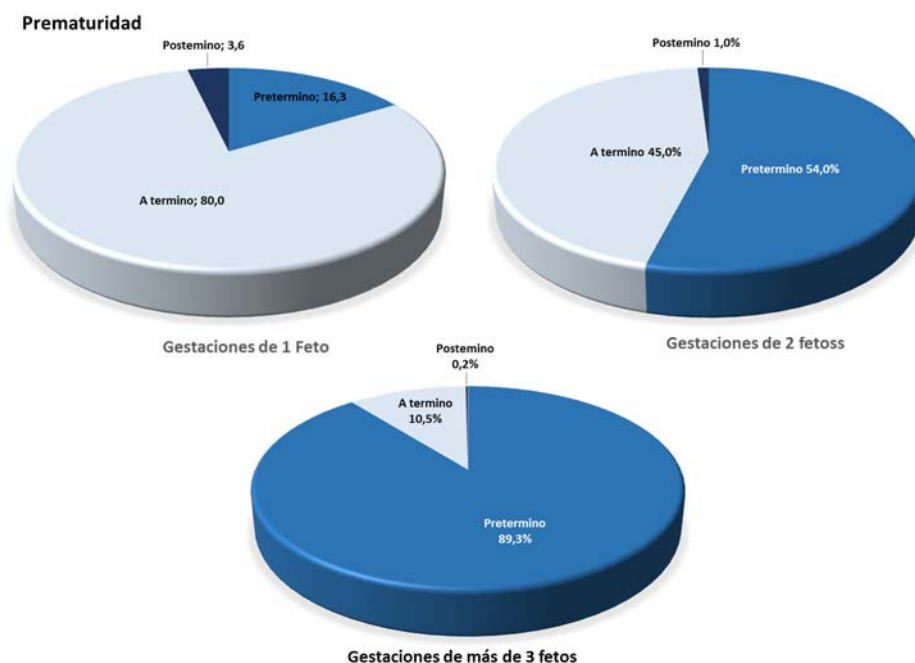


Figura 4.2.5

Porcentaje de gestaciones finalizadas pre-término (≤ 36 semanas), a término (37-42 semanas) o post-término (> 42 semanas) en función del número de fetos a partir de todas las técnicas derivadas de FIV/ICSI (ovocitos propios, donados y embriones criopreservados).

Factores importantes a tener en cuenta en el análisis de los resultados de las técnicas de FIV/ICSI son la edad de la mujer, su índice de masa corporal, la paridad, el diagnóstico de infertilidad de la pareja, el protocolo de estimulación, el recuento de folículos antrales o la dosis de gonadotropinas utilizadas (Eppsteiner EE et al, 2013). En el registro SEF se recogen los datos correspondientes a grupos de edad de las pacientes tratadas y sus causas de esterilidad.

La Figura 4.2.6 muestra los datos de edad de las mujeres tratadas que se han sometido a técnicas FIV/ICSI durante el periodo de tiempo estudiado.

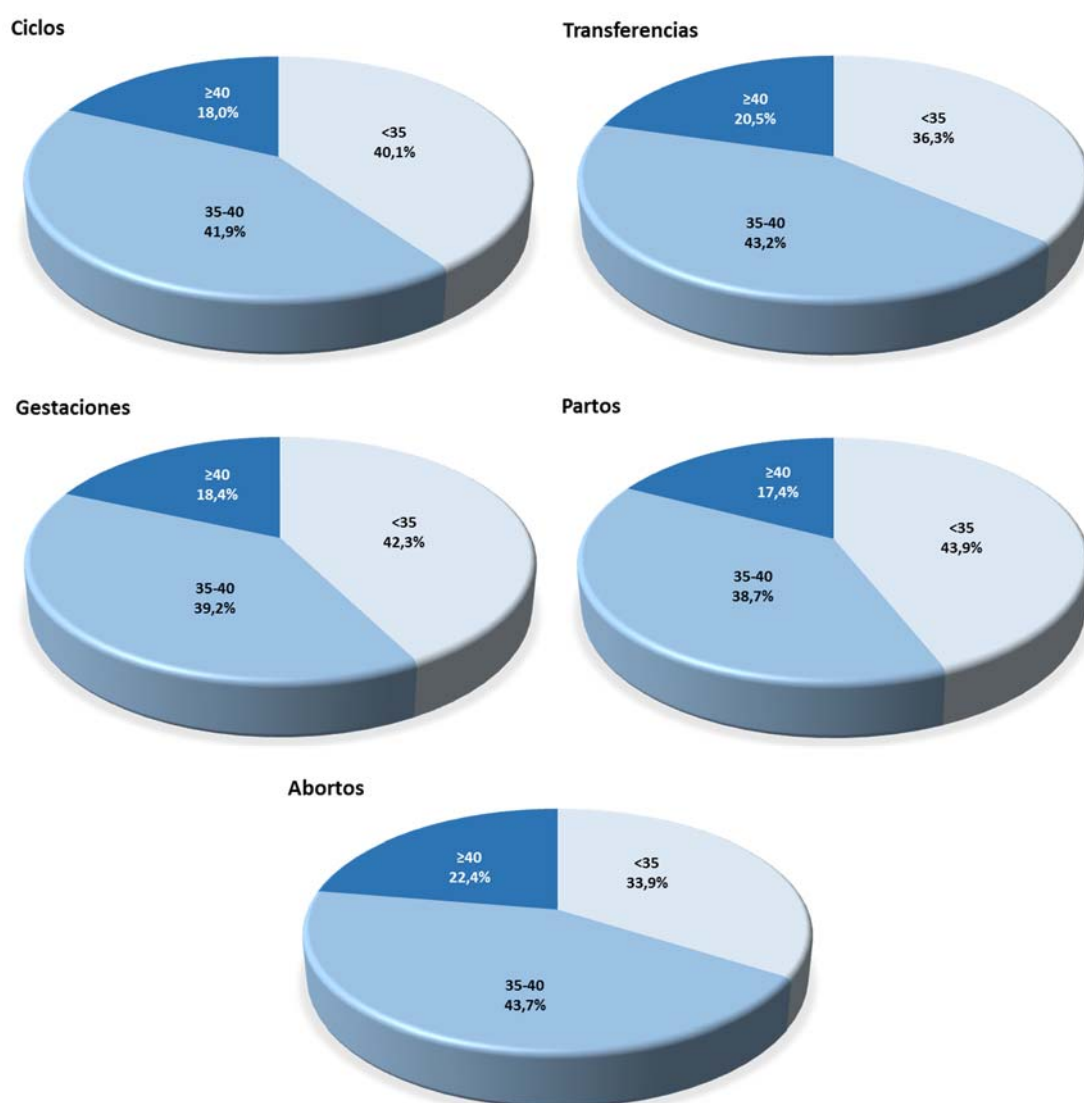


Figura 4.2.6

Distribución de los ciclos, transferencias, gestaciones, partos y abortos registrados en el periodo 2002-2011 en función de la edad de la mujer sometida a técnicas derivadas de FIV/ICSI (ovocitos propios, donados y embriones criopreservados).

Las causas de infertilidad que motivaron a las pacientes a realizar técnicas FIV/ICSI con ovocitos propios se muestran en la Figura 4.2.7 El factor de esterilidad más registrado fue el masculino (32,1% de los casos), seguido del factor mixto (24,9%) y del femenino (24,7%).

Causas de infertilidad en pacientes de FIV/ICSI

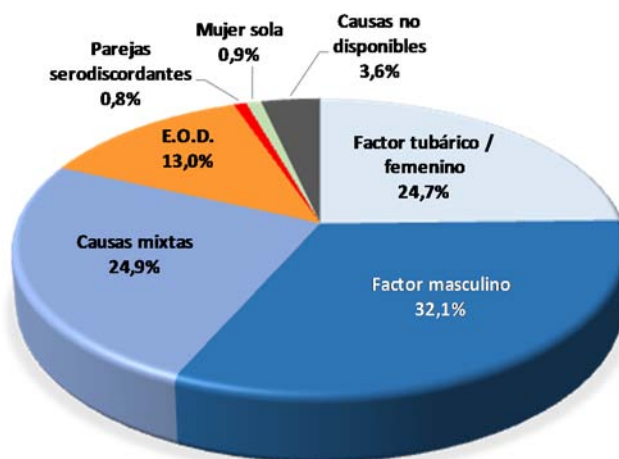


Figura 4.2.7

Distribución de las causas de infertilidad registradas en las pacientes que acudieron a las técnicas FIV/ICSI con ovocitos propios con transferencia en fresco durante el periodo 2002-2011. E.O.D.= Esterilidad de Origen Desconocido.

En ocasiones, las pacientes se someten a una TRA con FIV/ICSI no porque exista un problema de infertilidad, sino por un determinado defecto genético o cromosómico en uno o ambos miembros de la pareja. Entonces existe la posibilidad de realizar un diagnóstico genético preimplantacional (DGP) que, mediante el estudio del ADN del embrión (Munné S, 2012), nos permitirá seleccionar para la transferencia aquellos embriones que no presenten ese defecto y así tener una descendencia sana. En esta tesis no entraremos en la discusión de si la técnica está recomendada en casos de edad materna avanzada, fallos de implantación o abortos de repetición, pero éstas, además de la principal ya comentada, se registran como causas para la realización de un DGP y se muestran en la Figura 4.2.8 las correspondientes al periodo de 2002 a 2011. Como se puede observar en la dicha figura, las enfermedades citogenéticas y moleculares son responsables del 36,7 % de los DGP, seguidas de la edad de la mujer (24,4%) y los fallos de implantación y abortos recurrentes (20,5%).

Causas para el DGP

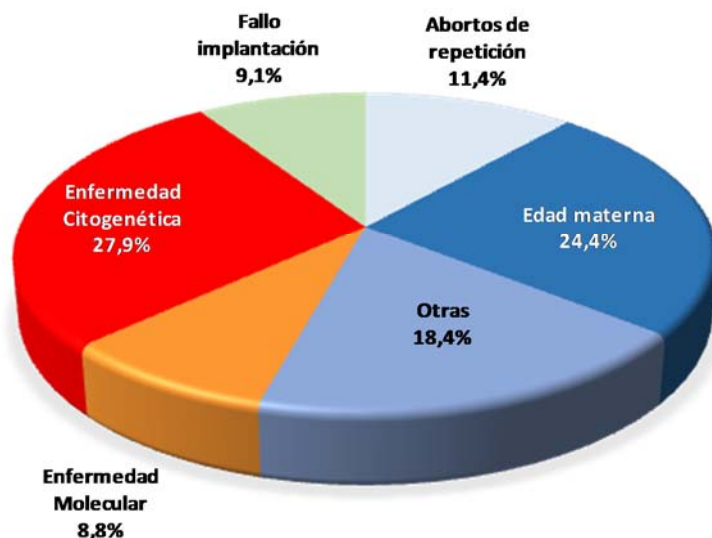


Figura 4.2.8

Principales causas registradas durante el periodo 2002-2011 para la realización de un DGP.

Entre las principales complicaciones de la FIV/ICSI (Figura 4.2.9) se encuentra el síndrome de hiperestimulación ovárica (58,4%) seguido de la reducción embrionaria (24,9%), la cual sigue siendo un valor bastante elevado considerando que casi siempre se realiza en caso de embarazos triples o de más fetos para disminuir los riesgos de este tipo de gestaciones (Evans MI et al, 2005).

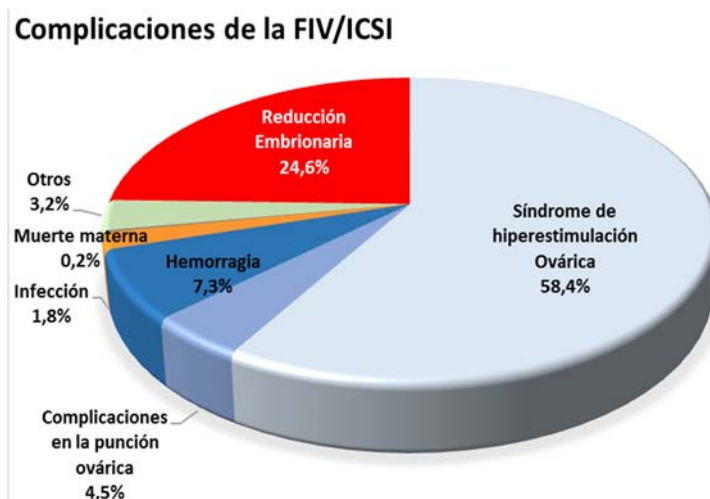
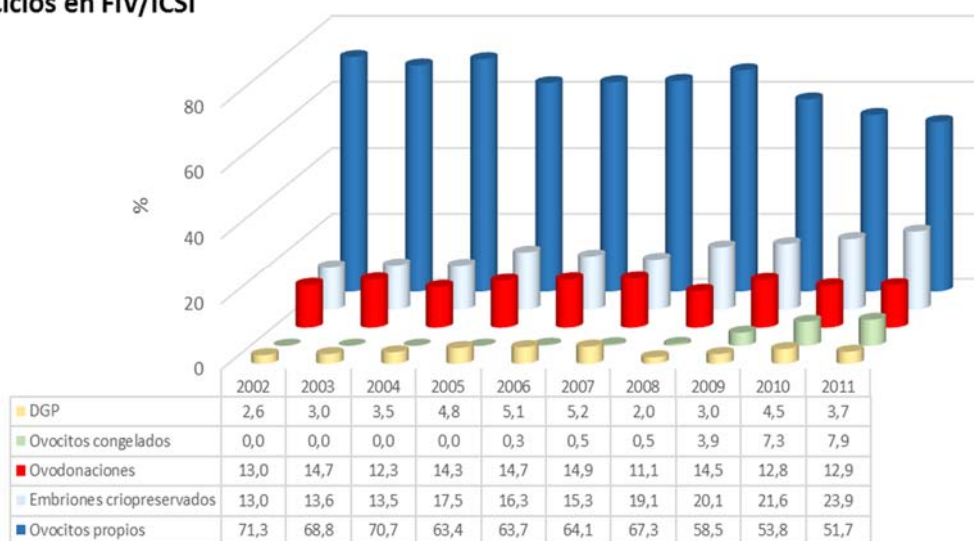


Figura 4.2.9 Principales complicaciones registradas en las técnicas de FIV/ICSI con ovocitos propios durante el periodo 2002-2011.

4.2.2 Evolución de los datos de FIV/ICSI durante el período 2002-2011

La Figura 4.2.10 muestra la evolución durante el periodo 2002-2011 de las distintas prácticas de FIV/ICSI en cuanto a porcentaje de ciclos y transferencias. Como puede observarse en las gráficas de dicha figura, la práctica mayoritaria es la transferencia en fresco de embriones procedentes de ovocitos de la propia paciente. Puede observarse en ambas gráficas de la Figura 4.2.10 una tendencia significativa a disminuir el porcentaje de transferencias en fresco de ovocitos propios, mientras que se incrementa el número total de criotransferencias (Mann-Kendall test, $p < 0,01$).

Ciclos en FIV/ICSI



Transferencias

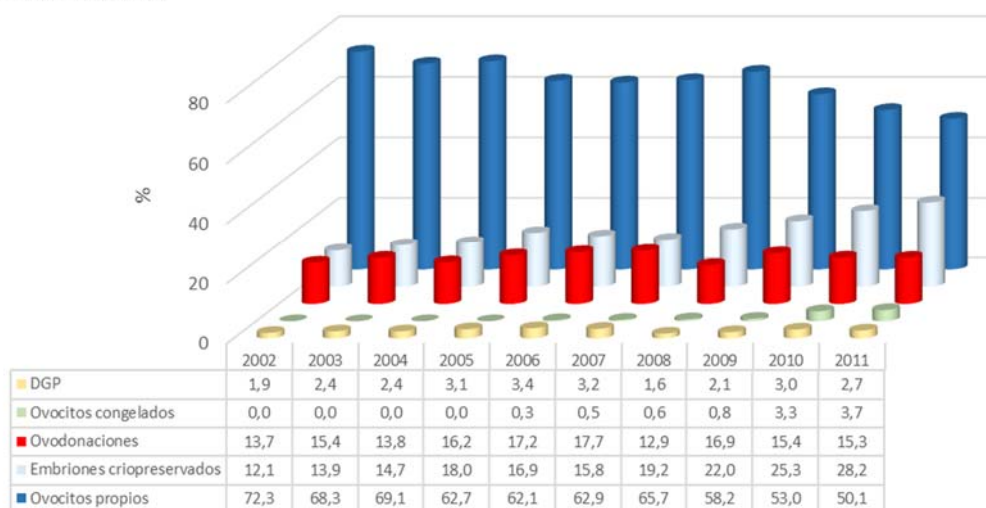


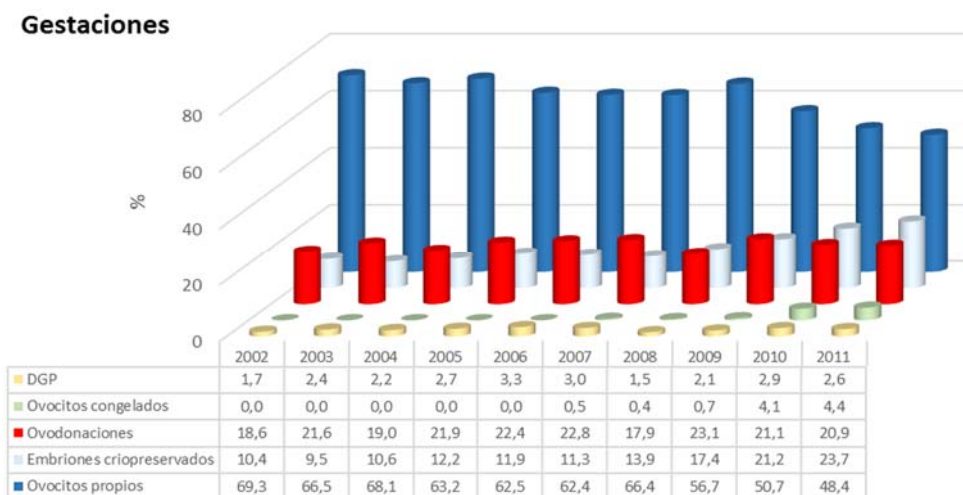
Figura 4.2.10

Evolución en el número de ciclos y transferencias en las distintas prácticas de FIV/ICSI a lo largo del periodo 2002-2011.

Las transferencias en fresco de embriones procedentes de ovocitos de donante y los DGP no muestran cambios a lo largo del periodo 2002-2011. No se dispone de suficientes datos para analizar la criopreservación de ovocitos ya que se viene registrando sólo desde el 2006, año en que la técnica se fue implementando en todas los laboratorios de reproducción del mundo gracias a la aparición y puesta a punto de la técnica de vitrificación (Kuwayama M et al, 2005).

Un dato cuya tendencia habrá que observar a partir de los próximos años será el número de ciclos con criopreservación de todos los embriones, es decir, sin realización de transferencia en fresco. La transferencia en diferido se realiza por diversas razones, como casos en los que la paciente puede desarrollar un SHO, o bien porque presenta un endometrio poco receptor a la hora de la transferencia, o porque se decide la acumulación de embriones para realizar un DGP. En cualquier caso, es una práctica de cada vez más extendida, por lo que el Registro SEF ha añadido este dato en las tablas hace pocos años.

En cuanto a las gestaciones y partos obtenidas a partir de cada técnica derivada de FIV/ICSI (Fig. 4.2.11) se observan tendencias similares a las observadas en ciclos y transferencias: se produce un descenso de gestaciones y partos debidos a los ciclos con ovocitos propios transferidos en fresco mientras que se incrementa el porcentaje de gestaciones y partos obtenidas a partir de criotransferencias, también por la mejora en las tasas de supervivencia y de embarazo de la técnica de criopreservación embrionaria (Kuwayama M, 2007).



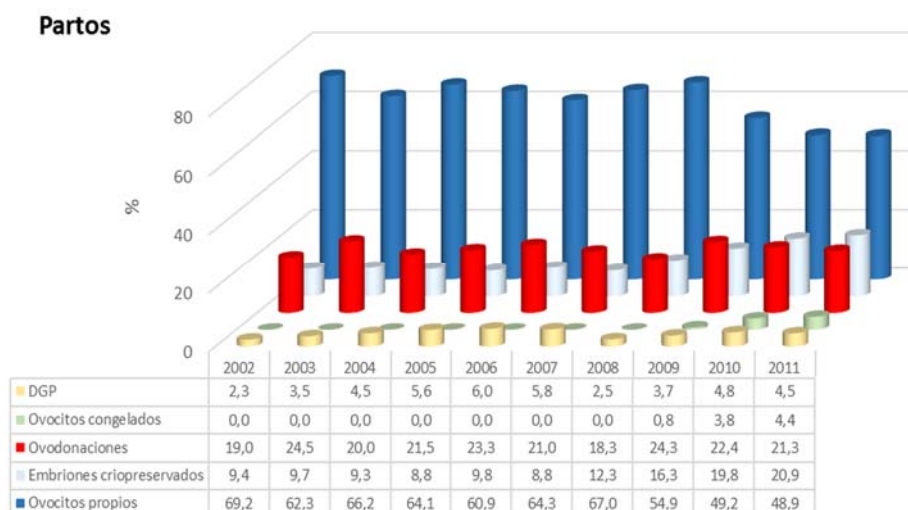


Figura 4.2.11 Porcentaje de gestaciones y partos obtenidos a partir de las distintas técnicas derivadas de FIV/ICSI a lo largo del periodo 2002-2011.

Destaca también el mayor porcentaje de gestaciones y partos cuando el embrión procede de ovocito de donante en comparación con el número de ciclos o de transferencias.

No se observó ninguna tendencia significativa mediante el test de Mann-Kendall en cuanto al porcentaje de gestaciones, abortos o gestaciones ectópicas producidas por todas las técnicas derivadas de FIV/ICSI durante el periodo 2002-2011 (ver figura 4.2.12).

Evolución de las gestaciones en FIV/ICSI

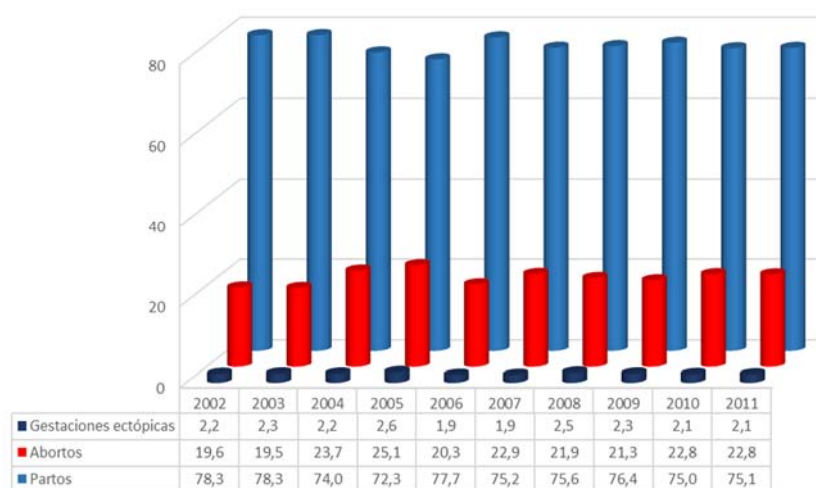


Figura 4.2.12

Evolución de las gestaciones tras técnicas FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados) durante el periodo 2002-2011.

En cuanto a las gestaciones múltiples (figura 4.2.13), existe un descenso significativo durante el periodo 2002-2011 (Mann-Kendall test, $p < 0,01$). Este descenso fue estadísticamente significativo para gestaciones de 3 o más fetos ($p < 0,001$) e incluso en las gestaciones gemelares ($p < 0,05$).

Los partos múltiples (figura 4.2.14) también mostraron un descenso significativo durante el periodo 2002-2011 (Mann-Kendall test, $p < 0,01$).

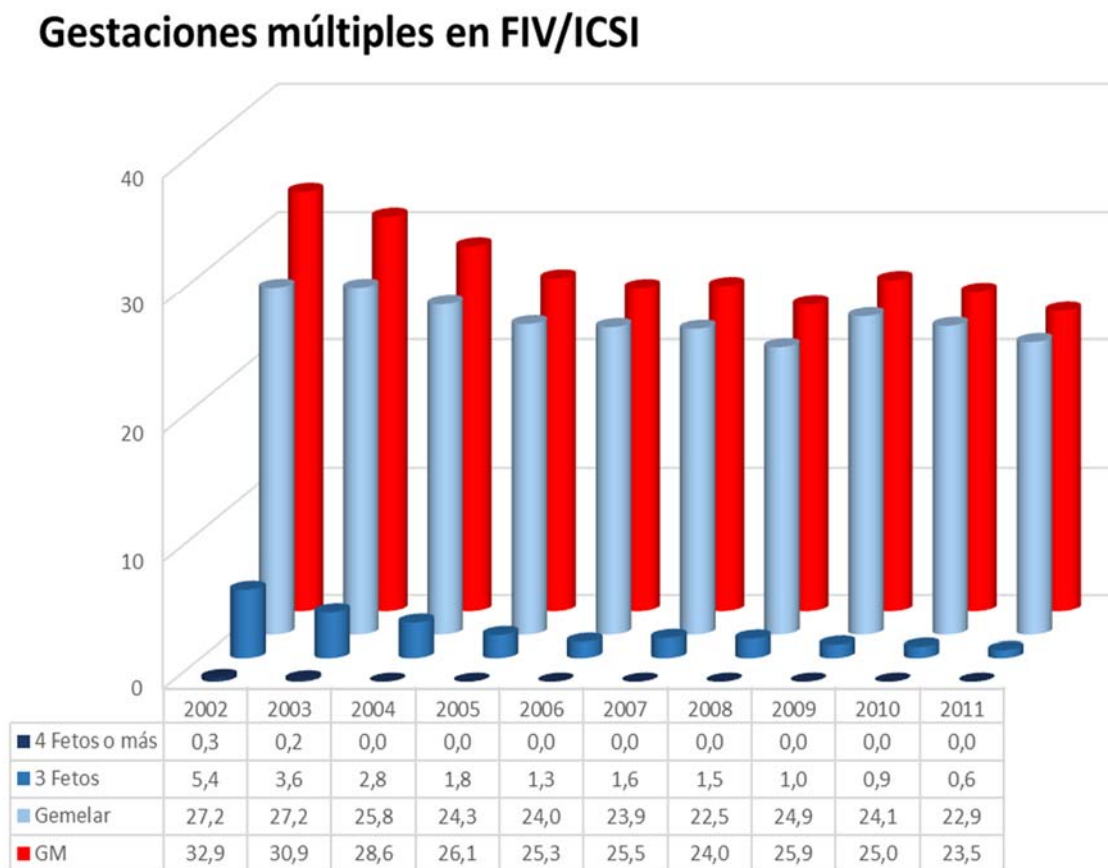


Figura 4.2.13

Gestaciones múltiples tras técnicas FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados) durante el período 2002-2011. GM= Gestación múltiple.

Partos múltiples en FIV/ICSI

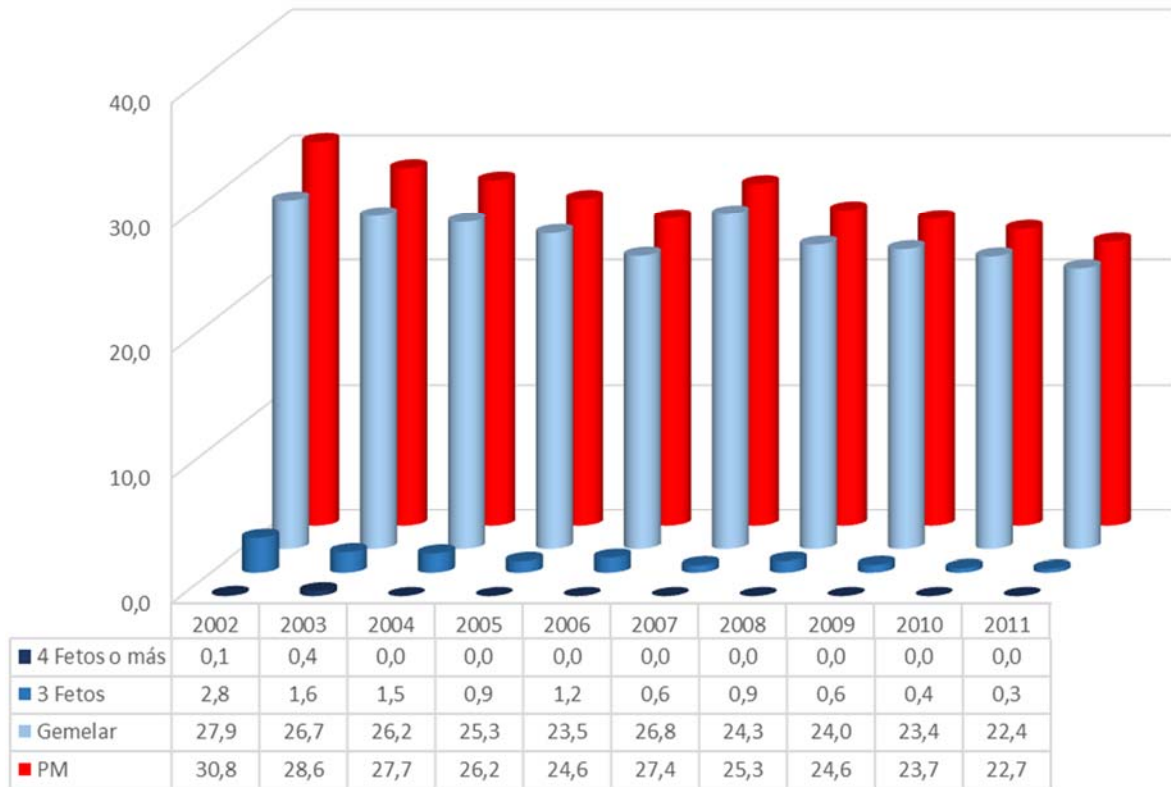
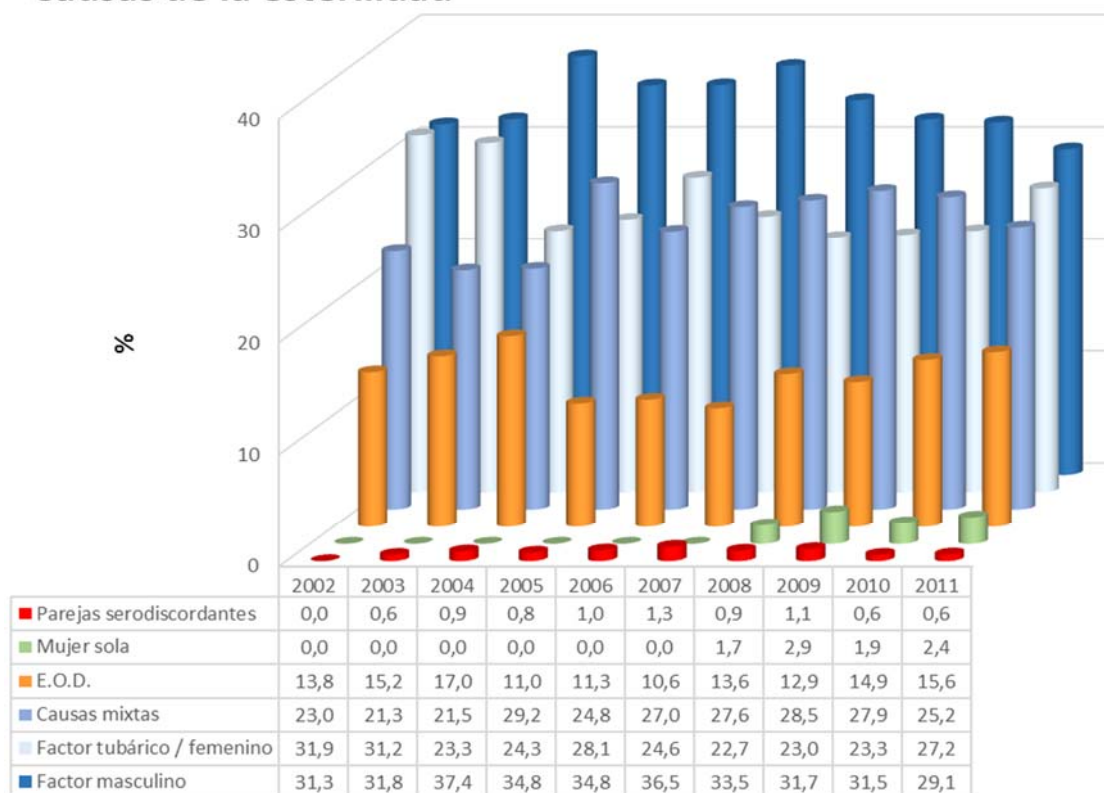


Figura 4.2.14

Partos múltiples inducidos por las técnicas FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados) durante el período 2002-2011. PM= parto múltiple

No se observó ninguna tendencia significativa a lo largo del periodo 2002-2011 en cuanto a las causas de infertilidad por las que asisten las pacientes a las técnicas de FIV/ICSI (Figura 4.2.15). Se debe puntualizar que los datos de mujeres sin pareja masculina se empezaron a recoger desde el registro del año 2008, dada la tendencia observada en las clínicas de reproducción a un incremento de este tipo de pacientes, pero esta causa para realizar una FIV/ICSI no implica que no tengan otro factor de esterilidad asociado, ya que de hecho, no están haciendo IAD, lo cual puede causar confusión a la hora de que los centros registren este dato.

Causas de la esterilidad



4.2.15

Principales causas de infertilidad de las pacientes/parejas que acudieron a técnicas FIV/ICSI durante el periodo 2002-2011. E.O.D.= Esterilidad de Origen Desconocido.

En la Figura 4.2.16 se muestra la evolución de las principales causas para la realización de DGP durante el periodo 2002-2011. Se observa una tendencia ascendente en el número de casos de enfermedad molecular (Mann-Kendall test, $p < 0,01$). En el número de casos por enfermedad citogenética se observa una tendencia bifásica: hubo un ascenso de 2002 a 2004, un estancamiento de 2005 a 2008, y un descenso brusco a partir del 2008. En cuanto a los abortos de repetición, también hay un comportamiento bifásico: descienden desde 2002 a 2007, habiendo un repunte en el 2008 y 2009.

Existe una clara tendencia ascendente en el número de DGP indicadas por causa de edad de la madre (test Mann-Kendall, $p < 0,05$), tal vez debida al incremento de la media de edad de la paciente que acude a la consulta de reproducción. Ha habido también un descenso significativo en el número de DGP realizadas por fallos de implantación ($p < 0,01$).

Causas para DGP

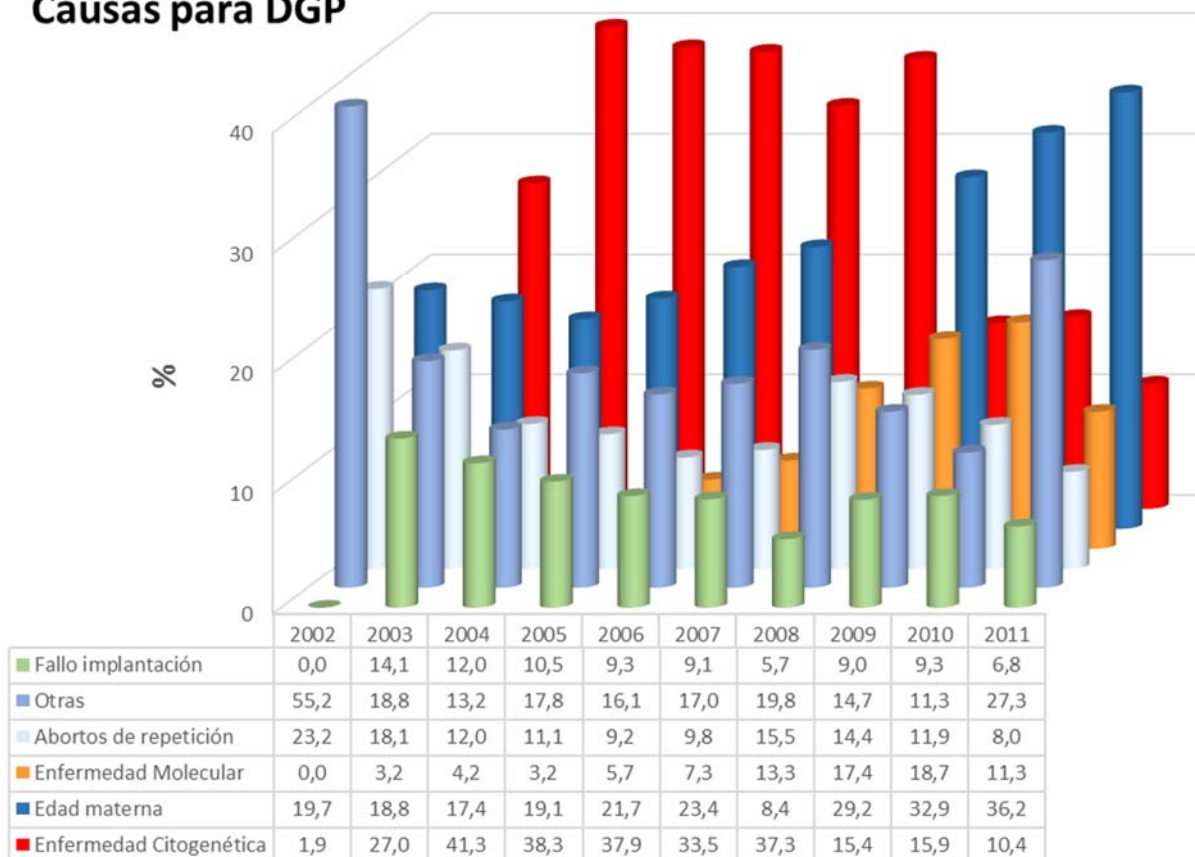


Figura 4.2.16

Principales causas para la realización del diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en los casos de FIV/ICSI registrados durante el periodo 2002-2011.

La Figura 4.2.17 muestra la evolución de las principales complicaciones derivadas de las técnicas de FIV/ICSI registradas durante el periodo 2002-2011. El perfil de la gráfica muestra cierta tendencia a incrementarse las complicaciones por síndrome de hiperestimulación ovárica, aunque no alcanza a ser estadísticamente significativa (Mann-Kendall test, $p=0,053$). Por otra parte se observa un descenso significativo en el número de reducciones embrionarias ($p<0,05$) que concuerda con el descenso significativo de gestaciones de 3 o más fetos. El resto de complicaciones no mostraron cambios de tendencia en el periodo 2002-2011.

Complicaciones de FIV/ICSI

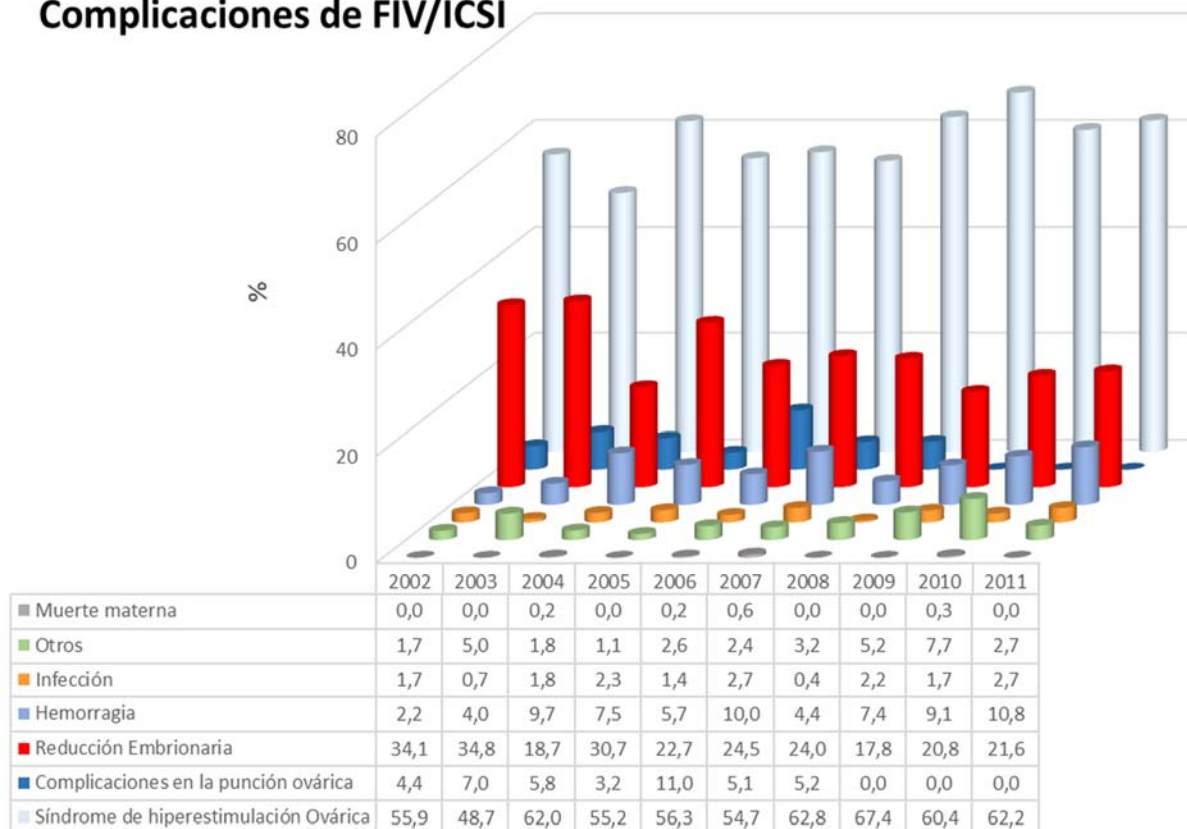


Figura 4.2.17

Principales complicaciones derivadas de las técnicas de FIV/ICSI durante el periodo 2002-2011.

Se puede observar un marcado cambio en la pauta del número de embriones que se transfieren en las técnicas de FIV/ICSI (Figura 4.2.18). En el 2002 la transferencia de tres o más embriones suponía más del 50% de los casos, pero a partir del cambio en la Ley de Reproducción Asistida que prohibía la fecundación y transferencia de más de 3 embriones y la redacción de unas directrices sobre el número de embriones a transferir por parte del grupo de interés de Salud Embrionaria de la Sociedad Española de Fertilidad (Cabello Y et al, 2010), la transferencia de más de 3 embriones y la de 3 embriones se ve reducida progresivamente a lo largo de los años, mientras que se incrementa sobre todo la transferencia de 2 embriones. En el 2011, el 70,4% de las transferencias ya fueron de 2 embriones. Todas estas tendencias fueron estadísticamente significativas (Mann-Kendall test, $p < 0,001$).

Número de transferencias en FIV/ICSI

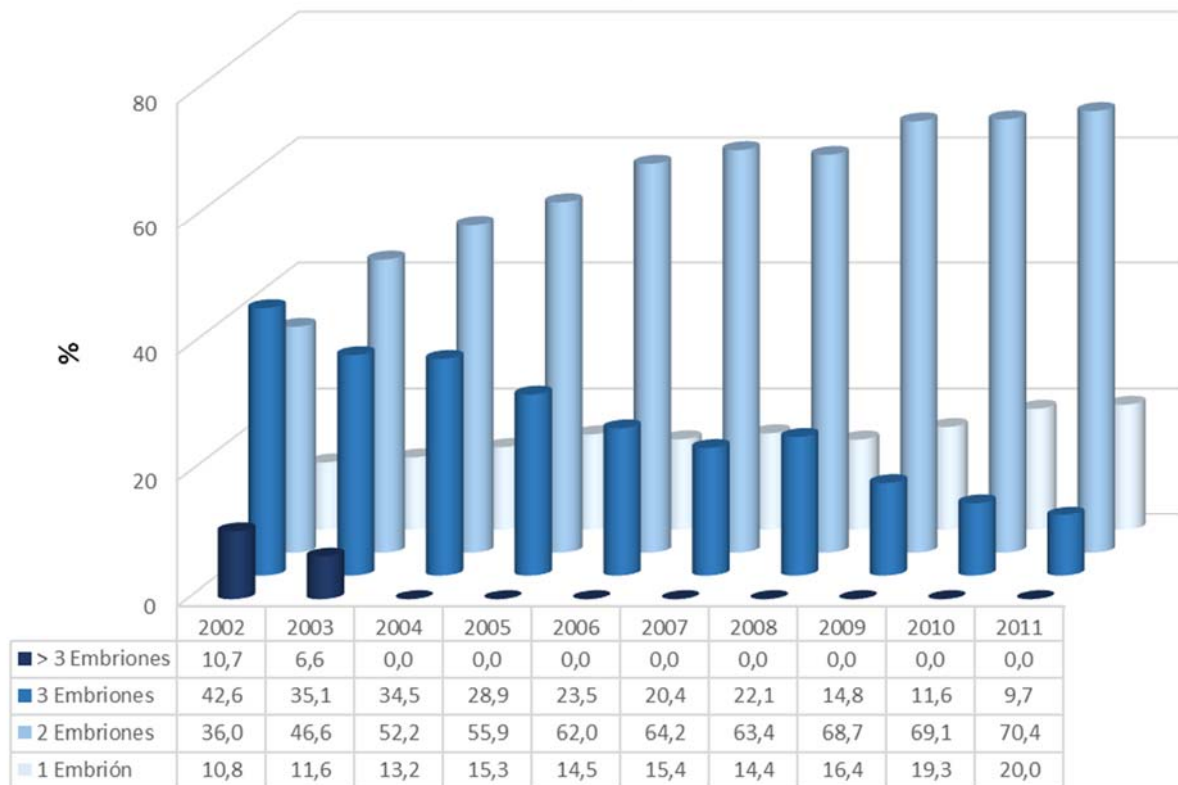
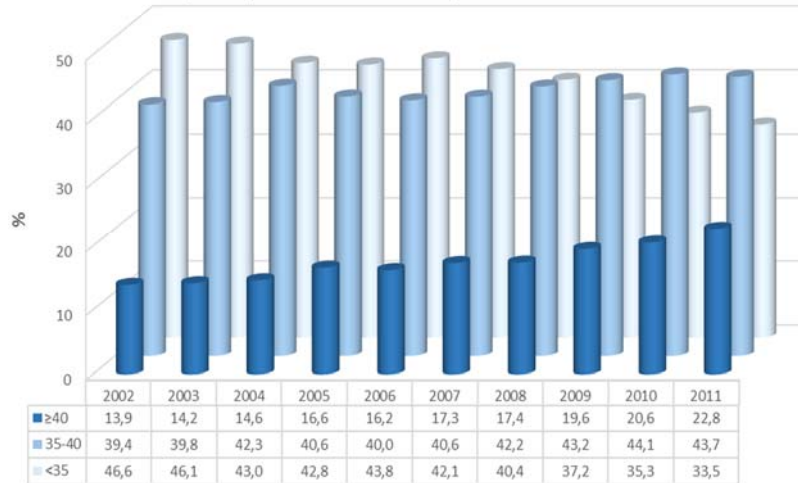


Figura 4.2.18

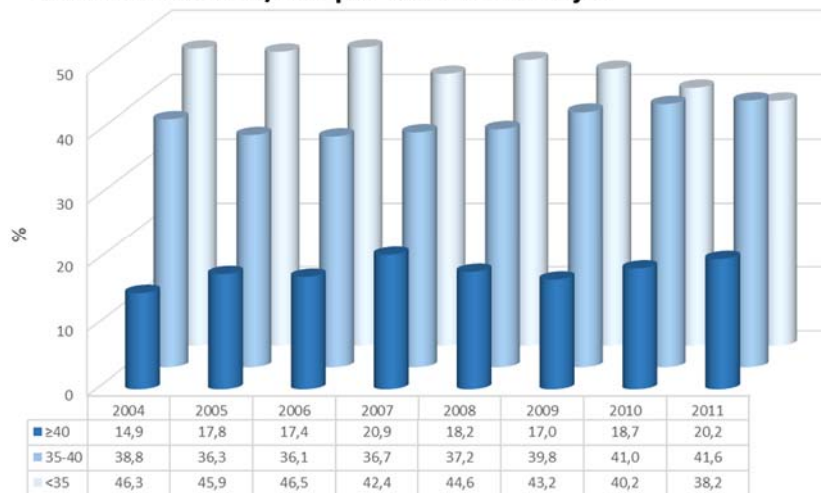
Evolución del número de embriones transferidos en las técnicas de FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados) durante el periodo 2002-2011.

Uno de los aspectos más importantes a destacar en cuanto a la evolución temporal en el periodo 2002-2011 es el cambio en el perfil de mujer que asiste a las TRA. En el caso de FIV/ICSI, el registro SEF nos reporta datos de los ciclos, transferencias, gestaciones, partos y abortos de las mujeres estratificadas por edad (Figura 4.2.19). Desafortunadamente, no se dispone de esta información para todos los años del periodo 2002-2011. Hemos representado en la figura aquellos datos para los que se dispone un seguimiento de al menos 5 años. Como podemos observar, con los años se produce un aumento progresivo en la edad media de la mujer que asiste a FIV/ICSI.

Ciclos en FIV/ICSI por edad de la mujer



Gestaciones en FIV/ICSI por edad de la mujer



Partos en FIV/ICSI por edad de la mujer

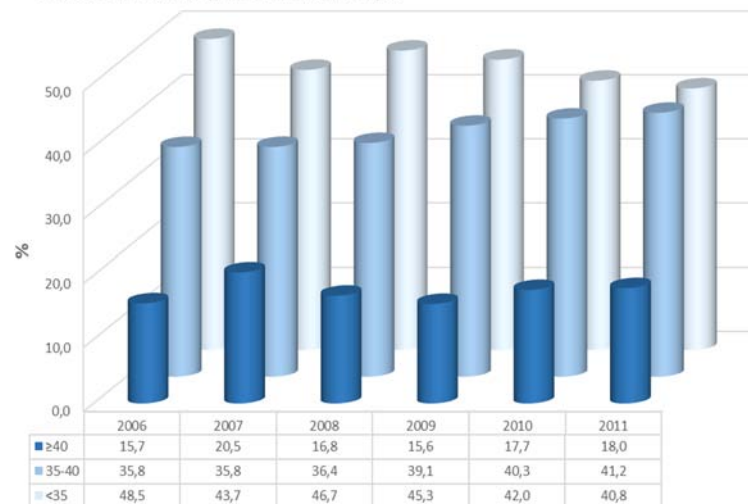


Figura 4.2.19

Ciclos, gestaciones y partos registrados para las técnicas de FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados) en relación a la edad de la mujer. Se muestran las series temporales que han sido registradas.

4.2.3 Análisis comparativo de los datos de FIV/ICSI en relación al tipo de técnica.

En la Figura 4.2.20 se muestran los datos de la evolución de la gestación recogidos durante el periodo 2002-2011 en función del tipo del origen del ovocito de los embriones transferidos en fresco, y también la evolución de las criotransferencias. Las diferencias entre las tres prácticas fueron estadísticamente significativas (prueba χ^2 , $p < 0,01$), principalmente debido a las criotransferencias, que causan más porcentaje de abortos.

Evolución de la gestación en transferencia de embriones

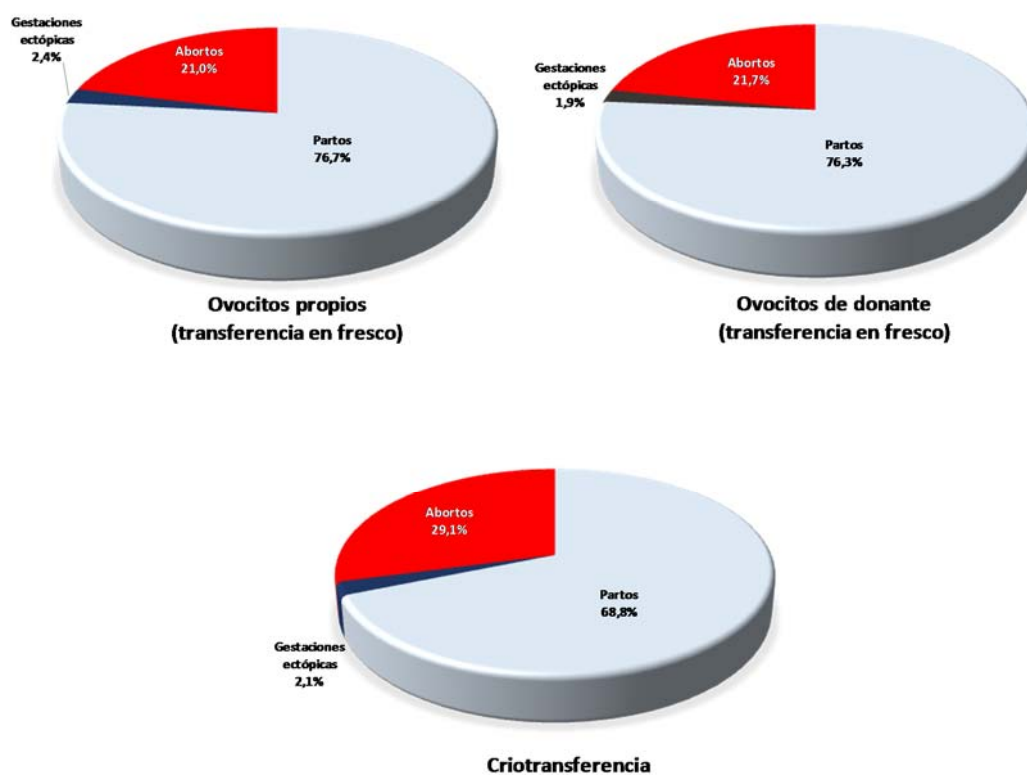


Figura 4.2.20

Evolución de la gestación inducida por técnicas FIV/ICSI en relación al origen del ovocito en transferencias en fresco y en criotransferencias en general durante el periodo 2002-2011.

En la Figura 4.2.21 se muestra el análisis comparativo de la distribución en cuanto a número de embriones transferidos, fetos gestados y neonatos en relación a la procedencia del ovocito utilizado para la fecundación. Como puede observarse, en el caso de los embriones procedentes de ovocitos de donante el número de transferencia de 2 embriones fue mayor que en el caso de ovocitos propios, sucediendo lo contrario para las transferencias de 3 embriones y de 1, las cuales en

la mayoría de casos son no electivas (prueba χ^2 , $p < 0,01$). Esto puede contribuir a explicar que haya ligeramente un mayor número de gestaciones de 2 embriones en las transferencias de embriones procedentes de ovocito de donante, y consecuentemente, un mayor número de partos de este tipo.



Figura 4.2.21

Transferencias, gestaciones y partos en relación a la procedencia del ovocito en ciclos de FIV/ICSI en fresco. P1=parto único; P2=parto gemelar; P3=parto triple; P4=parto cuádruple.

La Figura 4.2.22 refleja las transferencias, gestaciones y partos en relación a las transferencias de embriones en fresco o criopreservados. Como puede observarse

en las gráficas, aunque las transferencias de 2 embriones son las mayoritarias en ambos casos, de manera relativa, en las criotransferencias se realiza un mayor número de transferencias de un solo embrión que en las transferencias en fresco, tal vez porque no se criopreservaron más embriones en cada soporte o quizás porque no sobrevivían todos. Esto se traduce también en un menor número de gestaciones de 2 o más embriones, y en un número ligeramente menor de partos múltiples.



Figura 4.2.22

Transferencias, gestaciones y partos en relación al tipo de transferencia (en fresco o criotransferencia) de embriones procedentes de ovocitos propios. P1=parto único; P2=parto gemelar; P3=parto triple; P4=parto cuádruple.

4.2.4 Análisis de las tasas de gestación y parto en FIV/ICSI

Considerando todos los datos registrados durante el periodo 2002-2011 para el conjunto de técnicas de FIV/ICSI, se puede apreciar que la tasa de gestación de estas técnicas ha mejorado significativamente durante este periodo (ANOVA, $p < 0,01$), no observándose diferencias significativas en la tasa de parto ($p = 0,38$) (Figura 4.2.23). Por ello, cabe plantearse si podemos considerar que realmente han mejorado los resultados, teniendo en cuenta que el éxito de la técnica siempre tiene que ser la tasa de “niño único nacido sano en casa”, o simplemente se consigue la implantación de embriones que antes se detenían en estados más tempranos sin llegar a implantar por diferentes causas, debido probablemente a la mejora de los medios de cultivo o de las condiciones ambientales de los laboratorios de reproducción, por ejemplo.

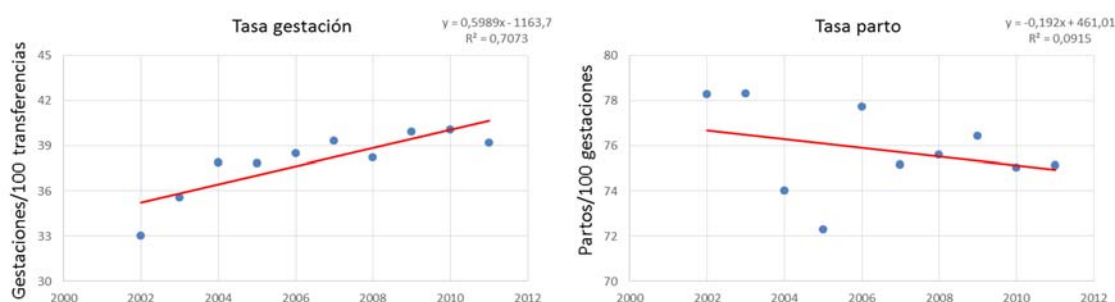


Figura 4.2.23.

Evolución de la tasa de gestación y parto en las técnicas FIV/ICSI (ovocitos propios, donados, DGP y embriones criopreservados) durante el periodo 2002-2011.

Esta evolución positiva de las tasas de gestación de las técnicas de FIV/ICSI a lo largo del tiempo se mantiene tanto para los datos segmentados en función del origen del ovocito (propios o de donante) así como para los casos de transferencia de embriones criopreservados (ver Figura 4.2.24). Concretamente, en el caso de los embriones procedentes de ovocitos propios, se observa que el aumento de la tasa de gestación se dio durante los primeros años (2002-2005), habiendo cierto estancamiento en la última mitad del periodo (2006-2011), tal vez por la mejora puntual de las condiciones del laboratorio de reproducción que hubo en el primer periodo o por el incremento que se ha observado en la edad de las pacientes que realizan tratamientos en el segundo. Cabe destacar la continuada mejora en la tasa de gestación en las transferencias de embriones criopreservados, como ya se ha

comentado, debida a la revolución de la técnica de criopreservación con mayores tasas de supervivencia y de embarazo.

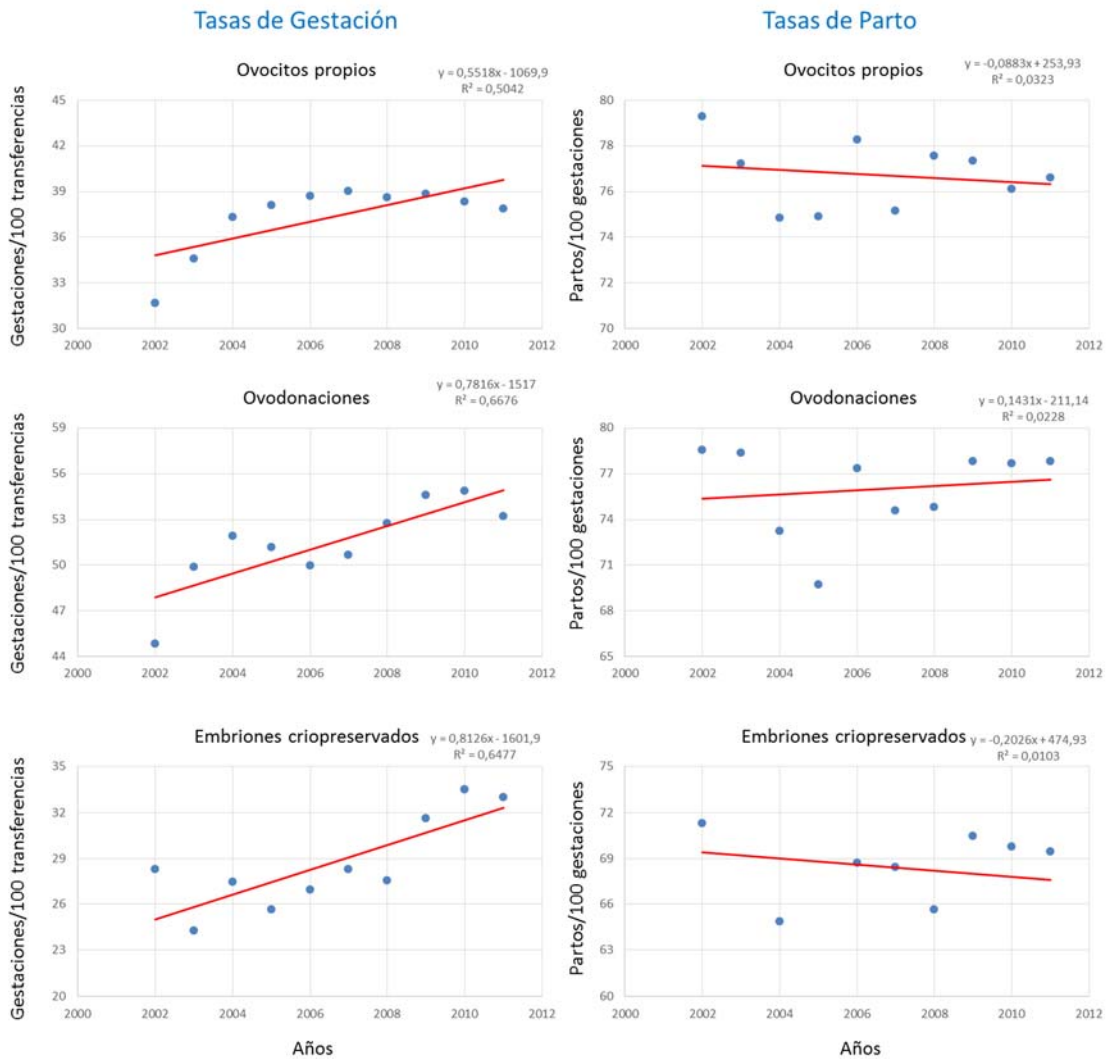


Figura 4.2.24

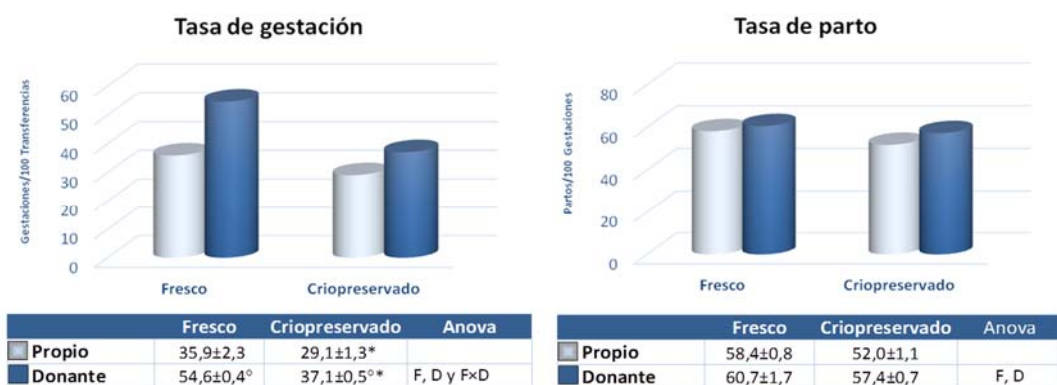
Evolución de la tasa de gestación y parto en las técnicas FIV/ICSI durante el periodo 2002-2011 en función de la procedencia del ovocito y en los embriones criopreservados.

4.2.5. Efecto de la edad, la ovodonación y la criopreservación sobre la tasa de gestación y parto en FIV/ICSI

Para poder realizar el análisis comparativo de las tasas de gestación y parto entre las distintas prácticas (ovocitos propios vs donados, transferencia en fresco vs criotransferencia) hemos tenido que centrarnos exclusivamente en el periodo 2009-2011 ya que son los únicos años en los que se registraron las criotransferencias de manera separada para embriones procedentes de ovocitos propios y de donante. Además, teniendo en cuenta los cambios que han sucedido, especialmente en la

tasa de gestación, durante el periodo 2002-2011, limitar el análisis a los últimos 3 años nos permitirá un análisis más aproximado al estado actual de la técnica.

En cuanto a la tasa de gestación, tanto la donación como la transferencia en fresco tienen efectos beneficiosos estadísticamente significativos, observándose incluso un efecto interactivo entre ambos factores. La tasa de gestación es mayor cuando la transferencia es en fresco y cuando el embrión procede de ovocito de donante, habiendo una sinergia positiva cuando se dan ambas condiciones (ver Figura 4.2.26). En el caso de la tasa de parto existe también un efecto estadísticamente significativo positivo de la donación y la transferencia en fresco, no obstante, la magnitud de estos efectos es mucho menor y no se observa el efecto sinérgico anteriormente comentado.



Figura

4.2.26.

Tasas de gestación y parto en transferencia de embriones en fresco o criopreservados procedentes de ovocitos propios o de donante.

Cuando se analiza el efecto de la edad y la donación conjuntamente sobre la tasa de gestación y parto, se observan también efectos interesantes. La Figura 4.2.27 nos muestra como la edad de la mujer tiene un efecto negativo sobre la tasa de gestación y parto cuando los ovocitos son propios, mientras que el uso de ovocitos de donante anula el efecto de la edad de la receptora.

En la Figura 4.2.28, se muestra el análisis del efecto de la edad de la mujer y el uso de embriones en fresco o criopreservados. Los datos indican claramente que la criopreservación, hasta hace pocos años, ha afectado negativamente a la tasa de gestación, aunque hayamos comprobado su tendencia al aumento, y en menor grado a la tasa de parto. La edad de la paciente también tiene un efecto negativo sobre la tasa de gestación y sobre la tasa de parto, el cual es sumativo sobre el

efecto negativo de la criopreservación, pero no se observa ningún tipo de efecto interactivo o sinérgico.

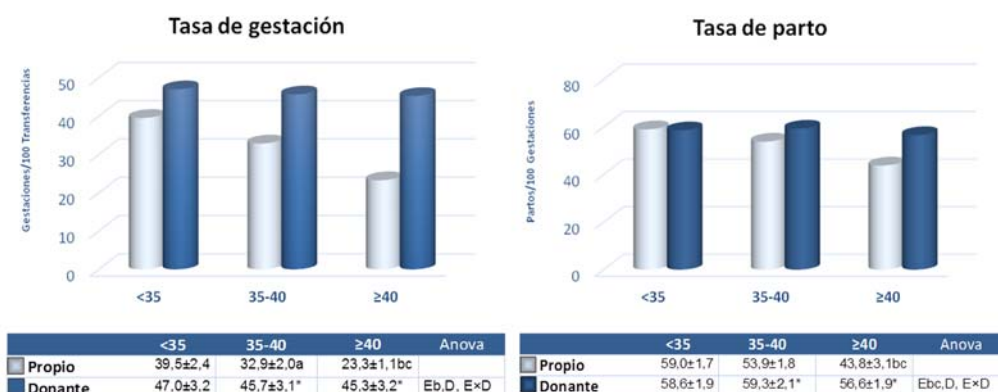


Figura 4.2.27

Tasas de gestación y parto en transferencia de embriones procedentes de ovocitos propios o de donante en relación a la edad de la paciente.

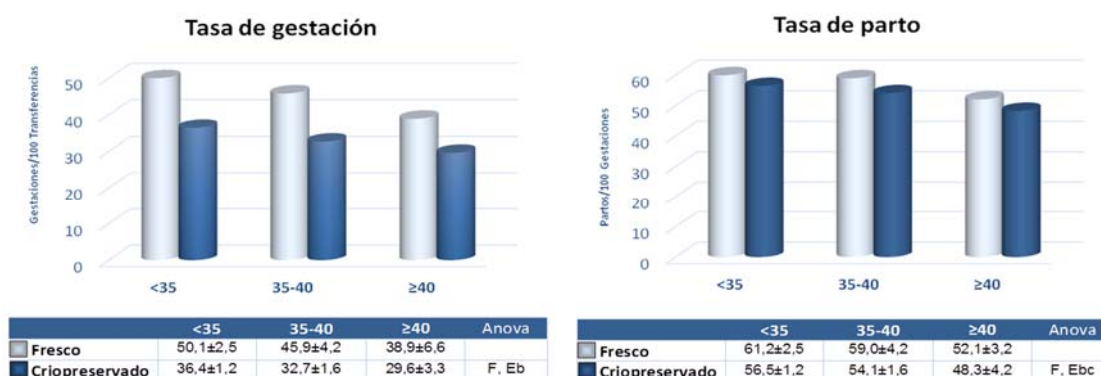


Figura 4.2.28

Tasas de gestación y parto en transferencias de embriones en fresco o criopreservados (con ovocitos propios y donados) en relación a la edad de la mujer.

A continuación se analiza el efecto de la edad, segmentando los datos en función del tipo de práctica. La Figura 4.2.29 muestra que el efecto de la edad y la donación sobre las tasas es similar tanto en el caso de transferencias en fresco como en criotransferencias. Como ya se sabe y se ha comentado, la edad tiene un efecto negativo que se ve contrarrestado cuando el ovocito es de donante.

Las del grupo de 35 a 40 años y todavía más en las de 40 años o más, tienen una menor tasa de parto, que se ve claramente en ovocitos propios, tanto frescos como criopreservados. Con donación de ovocitos el efecto en la tasa de parto no se observa. Aunque las tasas de gestación sean más elevadas en donación de ovocitos y la edad no tenga efecto en ese sentido, hay que tener en cuenta las

complicaciones obstétricas existentes, especialmente placenta *accreta* y la preeclampsia (Tranquilli AL et al, 2013) que pueden existir aun en los casos de donación de ovocitos (Shufaro Y y Schenker JG, 2014), a pesar de no haberse observado un efecto negativo de la edad sobre la tasa de parto en estas pacientes en nuestro estudio.

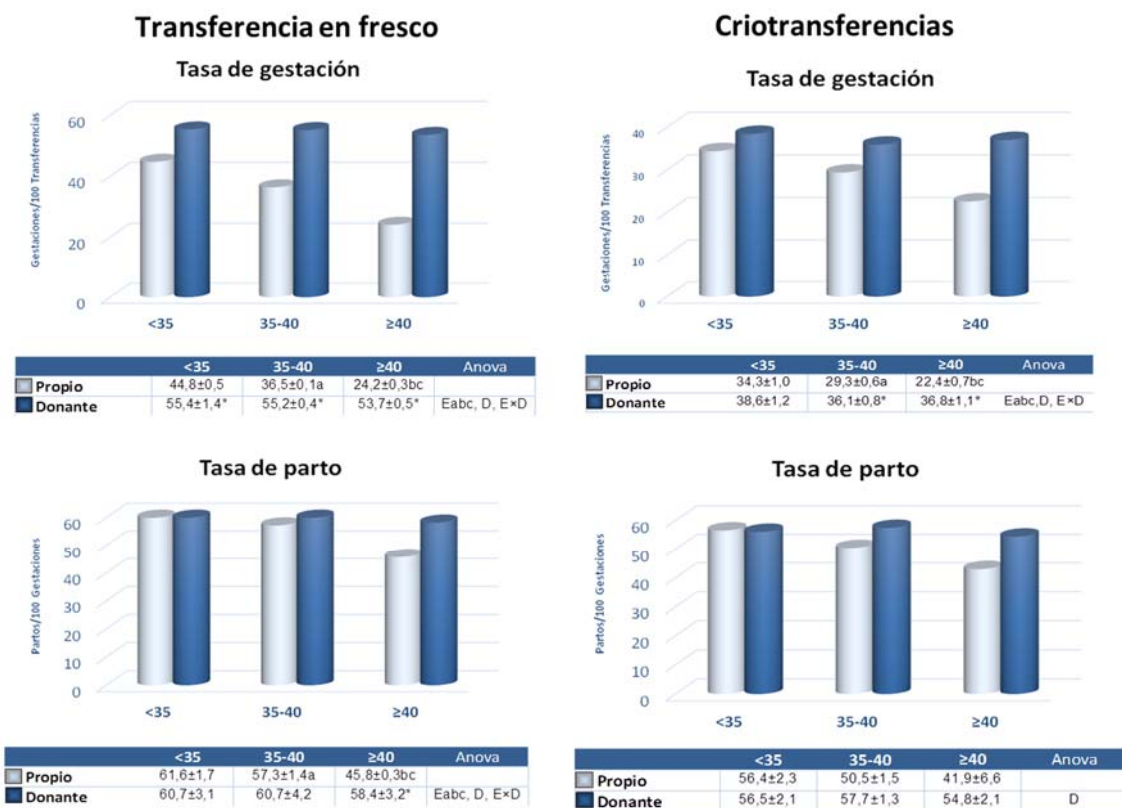


Figura 4.2.29.

Tasas de gestación y parto en transferencias de embriones procedentes de ovocitos propios o de donante en relación a la edad y el tipo de transferencia.

Sin embargo, la Figura 4.2.30 muestra como la edad presenta interacción con el efecto de la criopreservación sobre la tasa de gestación cuando se utilizan ovocitos propios, mientras que cuando son de donante, el efecto de la edad desaparece, quedando sólo el efecto “negativo” de la criopreservación. En las mujeres mayores de 40 años a las que se les transfiere en fresco un embrión de ovocito propio, la tasa de gestación es casi tan baja como si el embrión hubiese sido criopreservado. En otras palabras, el efecto negativo de la criopreservación se hace más patente en las mujeres jóvenes o en las mujeres transferidas con embriones procedentes de donante (puesto que en éstas las tasas de gestación son mayores), que no en las

mayores de 40 años cuyas tasas de gestación ya son bajas incluso cuando los embriones son transferidos en fresco.

En cuanto a la tasa de parto, la edad y la criopreservación afectan negativamente cuando se utilizan ovocitos propios, pero el efecto es menor que en el caso de la tasa de gestación. Cuando los ovocitos utilizados son de donante, no se observa efecto ni de la edad ni de la criopreservación sobre la tasa de parto, aunque en el caso de la criopreservación se observa una tendencia a disminuir (ANOVA test, $p=0,07$). Se deberá prestar atención a los datos de criopreservación en los siguientes años, ya que todo parece indicar que este efecto de la criopreservación va a cambiar, dadas las mayores tasas de supervivencia y de gestación observadas a partir de embriones criopreservados desde la aparición de la vitrificación.

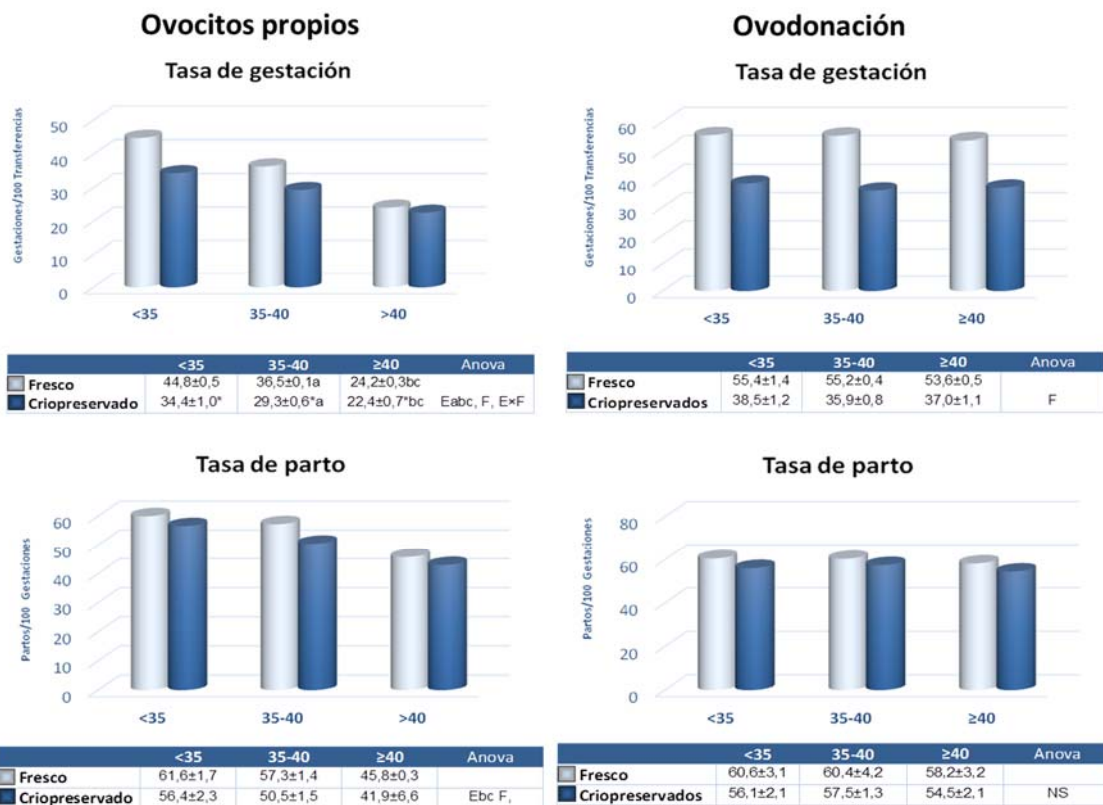


Figura 4.2.30

Tasas de gestación y parto en transferencias de embriones en fresco o criopreservados por edad y procedencia del ovocito.

5. Recapitulaciones

En esta tesis, el estudio de las técnicas de la reproducción asistida (TRA) en España entre los años 2002-2011 utilizando el Registro de la SEF, nos ha permitido realizar un retrato de cómo éstas han evolucionado, su eficacia y las complicaciones que su utilización ha tenido durante estos 10 años. El análisis de los datos, por la forma en la que éstos se recogen, ha resultado ser tedioso y complicado, dando dificultades, especialmente a la hora de identificar correctamente las causas de los cambios en las tendencias de embarazos y partos múltiples y en las tasas de gestación y de parto durante el periodo estudiado (2002-2011). Por otra parte, hay que tener en cuenta que la recogida de los datos durante estos diez años ha sido voluntaria y que éstos están agrupados por centro. Por el contrario, si esta recogida se hubiera realizado a través de un registro obligatorio y los datos hubieran sido registrados ciclo a ciclo, se hubiera podido realizar una mejor identificación de los cambios que han ido ocurriendo en las técnicas y sus consecuencias.

Si se compara un registro obligatorio ciclo a ciclo como es el FIVCAT.NET (Bosser R et al, 2009) con el Registro de la SEF cuyos datos han sido analizados en esta tesis, resulta que, a pesar de que no se conocen exactamente las razones de las diferencias halladas entre ambos registros, como ocurre en el caso de la FIV/ICSI ovocitos donados, la información basada en un registro voluntario resulta ser, al menos, una fuente satisfactoria para estimar el uso de los ciclos de reproducción asistida y la práctica clínica (Luceño F et al, 2010). Obviamente, es necesario seguir realizando una validación y monitorización de los datos del registro analizado, como se está llevando a cabo desde el año 2008, para mantener la calidad de los datos registrados, aunque sería interesante llegar al punto de que el Registro de la SEF fuera también obligatorio, y los resultados y complicaciones de estas técnicas se recogieran ciclo a ciclo.

El hecho de ser un registro voluntario implica además que la recogida de los datos esté expuesta a fluctuaciones debidas a los cambios en la legislación o en la política del registro de la SEF, el más importante ocurrido en el año 2008, donde se puede observar una disminución en el número de ciclos recogidos. Ello fue atribuido a la repercusión que tuvieron los cambios realizados en el registro a partir de ese año, en el que se firmó la colaboración entre la SEF y el Ministerio de Sanidad y Política Social, y que suponía que se consideraba útil el registro de la SEF mientras se

redactaba el Real Decreto que desarrollaría el registro oficial. Ello supuso la instauración de un procedimiento de monitorización de datos. Estas monitorizaciones, además de ser una petición del Ministerio de Sanidad y Política Social, habían sido una demanda reiterada desde el registro europeo (*European IVF Monitoring o EIM*) al no tratarse de un registro obligatorio caso a caso y se consideró un paso adelante, ya que así, se aportaría por fin credibilidad y fiabilidad al registro de la SEF. De esta manera, se empezó a poner a disposición de los pacientes y del Ministerio de Sanidad y Política Social la memoria habitual con los datos de todos los centros agregados y sus resultados centro a centro (tasas de embarazo, número de embriones transferidos, embarazos múltiples, etc.). Esta política permite actualmente a los usuarios identificar la calidad del centro por sus tasas de éxito. En ese primer año de publicación de datos, muchos centros no participaron en el Registro de la SEF, aunque algunos de ellos se han vuelto a reincorporar en años sucesivos.

Gracias al análisis de los datos de los registros de actividad de las clínicas de reproducción, se ha evidenciado que las TRA han tenido una influencia trascendental en el aumento de los embarazos y partos múltiples en nuestro país y en toda Europa. En España el porcentaje promedio de partos múltiples estos diez años estudiados es de un 13,5% en IA respecto a un 10,6% del último registro europeo publicado con datos de 2008 por la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) (Ferraretti AP et al, 2013) y un 25,7% en FIV/ICSI, que es algo superior a la tasa de parto múltiple del registro europeo (21,7% en 2008), ambos muy superiores a la tasa espontánea (1-2% Gratacós Solsona E, 2003).

Conociendo estos datos y las complicaciones que conllevan los embarazos múltiples (ya comentadas a lo largo de esta tesis), se han realizado varios intentos para disminuir este fenómeno. Se han redactado directrices o *guidelines* por parte de las sociedades científicas competentes, en nuestro país por parte del GISE de la SEF, que asesoran sobre el número de embriones a transferir dependiendo de las técnicas y características de la paciente (mostradas en el apartado de Introducción de esta tesis). También se han realizado cambios a nivel legislativo como la Ley de Reproducción Asistida de 2003, la cual no permitía ya la transferencia de más de 3 embriones. Ambas medidas, a pesar de no ser completa su implantación en los diferentes centros de reproducción asistida, han demostrado ser eficaces para lograr

disminuir los embarazos múltiples, principalmente los triples, derivados de las TRA, aunque todavía no han sido definitivas (Cabello Y et al, 2010).

De esta manera, durante los diez años estudiados se ha observado una ligera tendencia significativa a la disminución de los embarazos múltiples en IA. Este cambio podría venir determinado por cambios en el perfil de las pacientes que utilizan esta técnica, principalmente en cuanto al aumento de edad, y también por las estimulaciones mucho más suaves realizadas, la mayor cancelación de ciclos en los que se desarrollan 4 o más folículos (Dickey RP, 2009) y la posibilidad de reconversión de las IA en FIV si existe ese mayor número de folículos (Antman AM et al, 2002). Sin embargo, no ha disminuido el número de partos múltiples, probablemente por el mejor seguimiento de estas gestaciones por parte de los centros de reproducción asistida y la mejora de la medicina perinatal.

Por otra parte, en la IA se ha manifestado que la tasa de gestación, que en general no ha presentado grandes cambios o mejoras en estos diez años y se mantiene de media en un 14,7% por ciclo, sí está muy influenciada tanto por la edad como por la procedencia del semen, siendo mayor en el caso de las IAD (20,5%) que en las IAC (13,3%) y en las menores de 40 años respecto a las mayores (15,04±0,19 vs 11,01±0,39% respectivamente). Cabe destacar que en el caso de la IA con semen de donante, las diferencias entre grupos de edad no son tan importantes, tal vez porque muchas de ellas no sean pacientes subfértiles. Ello además, podría dar consistencia a la conocida capacidad del ovocito para reparar los espermatozoides con daños en su ADN (Smith TB et al, 2013), siendo menor en las mujeres de más de 40 años que se inseminan con sémenes de parejas de edades similares respecto a las mujeres de menos de 40 años o las mayores que usan sémenes de donante que no tendrían tantos daños a reparar en su ADN (Humm KC y Sakkas D, 2012). La estimación de la edad de las pacientes que realizan IA con los datos que dispone el registro tampoco es muy precisa, ya que sólo existen dos grandes grupos que engloban a las menores y a las mayores de 40 años. Por ello, no podemos estimar de manera precisa si la edad media de las pacientes que se someten a esta técnica ha aumentado a lo largo de estos diez años, aunque la percepción de los profesionales es de que sí lo ha hecho. Lo único que sabemos con certeza es que de las pacientes que realizan IA, las mayores de 40 años suponen el 7% del total de

ciclos y que el número de ciclos en estas pacientes no ha cambiado, mientras que el de menores de 40 se ha visto incrementado.

Son muchos los factores predictivos de embarazo o de la posibilidad de obtener una gestación múltiple o no en la IA (Merviel P et al, 2010), por lo que es más difícil realizar cambios para mejorar el éxito de la técnica. Por ello, se debe tener en cuenta caso a caso la edad de la mujer y/o pareja, la presencia de una infertilidad multifactorial y valorar coste-eficacia de las alternativas de tratamiento disponibles (Duran HE et al, 2002).

Se ha descrito que la estimulación ovárica en IA no beneficia a mujeres menores de 40 años, mientras que las mayores sí presentan tasas de embarazo superiores cuando han recibido algún tipo de estimulación (Gomez R et al, 2013) pero en el registro SEF no se recoge el tipo de tratamiento que han seguido las pacientes de IA, por lo que no podemos confirmarlo con nuestros datos.

Lo que parece claro es que si no existen factores tales como dos o tres folículos inducidos por estimulación, un alto porcentaje de espermatozoides móviles, una duración de la infertilidad menor a 3 años (Ibérico G et al, 2004) y la paciente tiene menos de 40 años, se debe plantear si realmente vale la pena la realización de una IA o sin embargo se debe aconsejar el pasar directamente a la FIV/ICSI. También hay que tener en cuenta que en el registro no se diferencia si se realiza una IA por reconversión de una FIV/ICSI con baja respuesta, lo cual también se ha demostrado que tiene menores tasas de nacido vivo que si se sigue adelante con la técnica cancelada (Reichman DE et al, 2013).

Si nos centramos en la evolución de las gestaciones en las IA, en general, existe un 20,1% de tasa de aborto y un 1,8% de gestaciones ectópicas, con un 78,1% de partos durante los diez años estudiados. En cuanto a la procedencia del semen, hubo una ligera diferencia dentro del grupo de edad de menores de 40 años, ya que la tasa de aborto en menores de 40 años fue un 20,6% en IAC y un 19,7% en IAD, pero en mayores de 40 años no se observó tal diferencia (41,3% vs un 41,4% respectivamente). Se ha demostrado que los daños en la cadena simple del ADN de los espermatozoides permiten predecir el potencial de fertilización y los de cadena doble pueden estar relacionados con el riesgo de aborto, posiblemente debido a la inexistencia de reparación por parte del ovocito y por tanto, es esencial contar con

una buena calidad del mismo cuando el varón presenta este tipo de daños (Ribas-Maynou J et al, 2012; Absalan F et al, 2012). Observando sólo los grupos de edad sin distinguir la procedencia del semen, sí existen diferencias entre mujeres menores o mayores de 40 años en cuanto a tasa de aborto (20,4% vs 41,3%, prueba χ^2 , $p < 0,01$).

En resumen, la tendencia en estos diez años en la IA ha sido un aumento en el número de abortos, que podría atribuirse al aumento de edad de los/las pacientes y a los factores de infertilidad por los que acuden a las TRA.

En el caso de la FIV, se ha podido observar una disminución significativa de gestaciones múltiples de un 32,9% en 2002 a un 23,5% en 2011, atribuible tanto a la disminución de gestaciones de 3 o más fetos, que ha pasado de un 5,7% a un 0,6%, como de gestaciones dobles, que ha pasado de un 27,2% a un 22,9% en los mismos años. Ello es debido a la disminución del número de embriones transferidos, siendo en general las transferencias de un embrión un 15%, las de dos un 59,5% y las de 3 un 1,2% de todas las transferencias, habiendo desaparecido ya las de 4 o más embriones. En el caso de los partos múltiples, los resultados siguieron un perfil similar pasando de un 30,8% a un 22,7% en el mismo periodo de tiempo.

Esta disminución en el número de embriones transferidos en cada transferencia, incluso en los casos de transferencia electiva de embrión único (eSET), parece no afectar a la tasa de embarazo en determinados grupos de edad (Yilmaz N et al, 2013) y/o seleccionando bien las pacientes por su posible viabilidad embrionaria en relación a su receptividad endometrial teniendo en cuenta su factor de infertilidad (Gianaroli et al, 2013). Además, se ha demostrado que en pacientes menores de 35 años que se someten a una FIV/ICSI con buen pronóstico, la mejor posibilidad de tener un buen resultado perinatal está asociado a la transferencia de eSET con grado de evidencia II (Kissin DM et al, 2014). La implantación de esta política de transferencia en pacientes de menos de 35 años en las que se obtienen al menos dos embriones de buena calidad, no cambia su tasa de parto pero sí disminuye estadísticamente el número de embarazos múltiples comparado con la transferencia de dos embriones (Béraud E et al, 2013).

Con la mejora de las tasas de supervivencia y de gestación que existen en criopreservación embrionaria, en pacientes de buen pronóstico y menores de 40

años se habla de tasas acumulativas de embarazo similares comparando una eSET en fresco más otra de embrión único criopreservado con la transferencia electiva de dos embriones en el primer ciclo en fresco, medida adoptada desde hace tiempo en los países nórdicos, donde se sigue como tratamiento de elección pensando también en los costes de los tratamientos y resultar así más baratos (Veleva Z et al, 2009). Por ello, se han elaborado recomendaciones por parte de sociedades científicas de algunos países, las cuales valoran también el coste de un embarazo múltiple para la sanidad pública (Min JK et al, 2010). Se ha observado en España en estos diez años de estudio una tendencia al aumento del número de criotransferencias en detrimento de las transferencias en fresco con ovocitos propios, quizás también por esta razón.

A pesar de la mayor edad de las pacientes, el número de partos múltiples disminuyó algo menos que las gestaciones (las gestaciones cayeron un 9,4% y los partos un 8,1%) quizás por las mismas razones que en la IA, mejor seguimiento del embarazo y la mejora de la medicina perinatal.

Si comparamos los resultados de la media de los diez años de estudio en nuestro país en cuanto a multiplicidad de partos, respecto a los del registro ESHRE 2008 (Ferraretti AP et al, 2013), encontramos unas tasas de parto único de 74 vs 78,3%, parto gemelar de 24,6% vs 20,7% y parto triple 1,1% vs 1%, siendo las tasas de embarazo por transferencia un 32,5% en FIV y un 31,9% en ICSI en el registro de la ESHRE y un 34,6% de FIV e ICSI combinadas de media de los diez años del registro nacional de la SEF.

La tasa de gestación de FIV/ICSI es muy superior a la de IA sin tener en cuenta edad de la mujer o procedencia del semen en ambos casos. Dentro de las diferentes opciones que permite la FIV/ICSI, esta tasa de embarazo varía. Así, es más alta para los embriones frescos (37,3%) que para los criopreservados (28,6%) y mayor en los embriones procedentes de ovocitos de donante (51,4%) que los propios. Estas tasas han ido cambiando a lo largo de estos años, aumentando las obtenidas a partir de transferencia de embriones criopreservados a partir del año 2005 (28,3% en 2002 y 32,9% en 2011), debido al cambio de técnica de criopreservación como ya se ha comentado en el apartado de resultados y discusión, mientras que en transferencias de embriones frescos hubo un aumento importante durante los tres primeros años (de 31,7% en 2002 a 38,1% en 2005), estabilizándose los siguientes

(38,7% en 2006 a 37,8% en 2011). Las tasas de embarazo con ovodonación a lo largo del periodo estudiado también han aumentado (de 44,8% en 2002 a 53,2% en 2011).

Los datos del registro de la SEF indican que la edad de la mujer influye en la tasa de gestación sólo en el caso de utilizar embriones propios, mientras que no influye para el caso de la recepción de ovocitos de donante. Si suponemos que las pacientes mayores acuden a realizarse un tratamiento con varones de su misma edad (al no registrarse la edad del varón ni en IA ni en FIV/ICSI, no se puede asegurar que sea así), se podría considerar más importante la calidad del ovocito que la del espermatozoide. Es conocido que la edad del varón afecta empeorando los parámetros seminales que en ocasiones podrían ser responsables de fallos de FIV incluso en el caso de ovocitos de donante (Girsh E et al, 2008) o de menores tasas de nacido vivo (Robertshaw I et al, 2013), aunque algunos autores no han podido correlacionar la edad del varón con peores tasas de implantación y gestación o mayor tasa de aborto (Bellver J et al, 2008).

Según los datos del registro de la SEF, la tasa de parto también se ve más influenciada en el caso de mujeres mayores de 40 años que utilizan ovocitos propios, pero no en el caso de la ovodonación. Hay que tener en cuenta que las consecuencias de la avanzada edad materna y paterna no sólo son relevantes por el riesgo de la concepción natural o asistida, sino que también influyen en el resultado del embarazo. El impacto del retraso en tener un hijo desde un punto de vista público debería tenerse en cuenta en las políticas sanitarias en los próximos años dado el retraso de la paternidad que existe (Balasch J et al, 2012).

Por las tasas de embarazo obtenidas en pacientes de más de 40 años en donación de ovocitos respecto a las de FIV/ICSI con ovocitos propios, habría que plantearse en cada caso el factor de esterilidad de la mujer o de la pareja a tratar para recomendar el paso directo a la donación de ovocitos o el número de intentos de FIV/ICSI con sus propios ovocitos que se recomiendan dependiendo de la respuesta en el primer ciclo, ya que como es conocido, existe un factor psicológico importante a la hora de dar ese paso. Existen trabajos que defienden que como la mayoría de embarazos se dan en los primeros 3 ciclos, las pacientes hasta 44 años deberían realizarse ese número de ciclos con ovocitos propios, pero que a partir de los 45 años ya deberían acceder a ovocitos de donante directamente (Cetinkava MB et al,

2013), pero existen otros artículos que hablan de que la probabilidad de tener un hijo genéticamente propio a partir de los 40 años concebido espontáneamente es un 1% y un 10% si se realiza una FIV/ICSI con ovocitos propios (De Brucker M et al, 2013). Tal vez la realidad de nuestros pacientes no sea tan exagerada como estos dos extremos, pero lo importante es saber aconsejar y orientarlos sobre las complicaciones asociadas a la edad de ambos miembros de la pareja tanto para concebir como para posibles problemas de la futura descendencia (Cheung AP et al, 2011) para que puedan tomar la mejor decisión para conseguir su objetivo, un bebé sano en casa. Por ello, podrían desarrollarse modelos predictivos de éxito de cada técnica (te Velde ER et al, 2014).

En FIV/ICSI, en general, tenemos un 22,1% abortos, un 2,2% de ectópicos y un 75,7% de partos, datos no son muy diferentes a los de IA, sólo ligeramente inferiores en cuanto a partos (la tasa de partos era 78,1%), lo cual podría explicarse por la mayor edad de las mujeres que acuden a realizar este tipo de técnicas, ya que muchas de ellas provienen de intentos de IA fallidos o de causas de infertilidad diferentes que ya no les hacen candidatas a la técnica de IA.

Una de las complicaciones más importantes, una vez conseguida la gestación evolutiva, es la prematuridad que se da en gran medida en las gestaciones múltiples, siendo del 45% para las gestaciones de 2 fetos y casi del 90% para la 3 fetos o más. En cuanto a la edad, hay que tener en cuenta que los embarazos en mujeres de mayores de 45 años tienen mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales y están asociados a mayor tasa de partos pre-término (Laskov I et al, 2012).

El registro de datos, ha resultado ser un instrumento muy valioso para conocer la evolución de las técnicas de reproducción asistida en nuestro país y su estado actual y además permite detectar complicaciones surgidas y poder darles una solución temprana. Este tipo de registro voluntario tiene sus limitaciones, por lo que sería interesante el fomentar la implantación de un registro obligatorio.

Es importante que cada país registre los ciclos de TRA que se realizan, así como de qué tipo, para saber el impacto que tienen sobre nuestra sociedad actual y poder medir sus consecuencias. Según el último registro de la ESHRE (Ferraretti AP et al, 2013), la media de ciclos por millón de habitantes fue de 947, aunque este dato puede no ser del todo fidedigno al participar en el registro europeo países que

recogen el 100% de sus ciclos y otros donde el registro es voluntario como en el caso de España. Asimismo, se puede estimar el porcentaje de niños nacidos a partir de TRA, que va desde un 0,5% en Turquía a un 4,6% en Dinamarca.

Además de que las unidades de reproducción humana asistida deben adaptarse a los conocimientos y avances que continuamente se producen en este campo, es necesario tener un sistema de control de calidad con unos indicadores de éxito de cada técnica que bien pueden ser las tasas obtenidas a través del registro nacional.

Es necesario asesorar y aconsejar a los pacientes o mujeres solas que acuden a la consulta con deseo gestacional sobre cuál es la mejor TRA en cada caso en función de su edad y características. Ello debe ir acompañado de una información detallada sobre tasas de éxito (nacido vivo) y las complicaciones asociadas a cada una de las técnicas, desde el punto de vista de la técnica en sí misma, del desarrollo del embarazo y de las consecuencias para el recién nacido y la madre, tanto físicas como psicológicas.

De los resultados de este estudio estadístico retrospectivo, se puede extraer que las técnicas de inseminación artificial tienen resultados estables, mientras que las asociadas a la fecundación in Vitro han ido mejorando, por lo que ya estamos en el punto de poder reducir el número de embriones a transferir en casos de buen pronóstico para mantener unas tasas de éxito aceptables evitando la principal complicación que es el embarazo múltiple.

6. Conclusiones

1. Sería muy recomendable la implementación de un registro de técnicas de reproducción asistida obligatorio y ciclo a ciclo para realizar un mejor seguimiento e identificación de las causas de éxito y fracaso, así como de las complicaciones asociadas a cada técnica.
2. Una nueva variable que resultaría interesante registrar, sería la edad del varón para poder determinar su influencia sobre las tasas de éxito tanto en IA como en FIV.
3. Las tasas de gestación de la Inseminación Artificial no han sufrido cambios durante el periodo de 2002-2011 en España, aunque ha aumentado el número de mujeres mayores 40 años usuarias de la técnica, lo cual ha podido repercutir en el aumento del número de abortos.
4. La donación de semen en IA tiene efectos positivos sobre la tasa de gestación (gestaciones/por ciclo), pero en menor medida sobre la tasa de parto (partos/gestación).
5. A pesar del descenso en estos diez años en el porcentaje de gestaciones múltiples, no se observan cambios significativos en el porcentaje de partos múltiples o partos únicos en la IA.
6. La transferencia de embriones en fresco tiene mejores resultados que la transferencia de embriones criopreservados, aunque la eficacia de esta última técnica se ha incrementado de manera notable en los últimos años debido a la mejoras de las técnicas de criopreservación.
7. La gestación múltiple provoca el aumento de la prematuridad, alcanzándose una incidencia del 54% en gestaciones gemelares y del 90% en los embarazos de 3 o más fetos, con la importante trascendencia que ello supone debido al elevado número de complicaciones perinatales que lleva asociada.
8. La Ley de reproducción asistida de 2003 que limitaba el número de embriones transferidos tuvo efectos notorios en los primeros años, reduciéndose el número de partos múltiples y complicaciones de la FIV. No obstante, en los últimos años su impacto se ha visto reducido tanto por los avances de las distintas técnicas como por la mejora en la medicina perinatal.
9. Deberían existir nuevas restricciones sobre el número de embriones a transferir en determinadas técnicas derivadas de la FIV (donación de ovocitos) o en grupos de edad de buen pronóstico (menores de 35 años) para lograr disminuir más las gestaciones múltiples, ya que se han estabilizado durante los últimos 5 años, al tiempo que han ido mejorando las técnicas, lo cual ha supuesto una mayor tasa de gestación.

7. Bibliografía

Absalan F, Ghannadi A, Kazerooni M, Parifar R, Jamalzadeh F, Amiri S. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortion. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Jan;29(1):11-4. doi: 10.1007/s10815-011-9647-0. Epub 2011 Oct 19.

Absalan F, Ghannadi A, Kazerooni M. Reproductive outcome following thawed embryo transfer in management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Reprod Infertil.* 2013 Jul;14(3):133-7.

Aletebi F. High-response intrauterine insemination cycles converted to low-cost in vitro fertilization. *J Multidiscip Healthc.* 2011;4:119-24. doi: 10.2147/JMDH.S19569. Epub 2011 May 10.

Antman AM, Politch JA, Ginsburg ES. Conversion of high-response gonadotropin intrauterine insemination cycles to in vitro fertilization results in excellent ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2002 Apr;77(4):715-20.

Balasz J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;24(3):187-93. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283517908.

Ballesteros A, Idrobo J, Landeras J, Cano F, Sagastegui C; Pellicer A, Remohí J. Estudio de la pareja estéril. *Reproducción Humana*, 2ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2002.

Bellver J, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Meseguer M. Influence of paternal age on assisted reproduction outcome. *Reprod Biomed Online.* 2008 Nov;17(5):595-604.

Béraud E, Brugnol F, Gremeau AS, Dejou L, Pons H, Janny L, Boyer C, Pouly JL. Reduction of multiple pregnancies in ART with large SET procedures over the period 2001-2010. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013 Jan;41(1):20-6. doi: 10.1016/j.gyobfe.2012.09.025. Epub 2013 Jan 3.

Bhattacharya S, Kamath MS. Reducing multiple births in assisted reproduction technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Dec 4. pii: S1521-6934(13)00160-0. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.11.005.

Bonsel-Helmreich O, Al Mufti W. Zygosité et déterminisme des grossesses gemellaires et multiples. In Papiernik-Berkhauer E, Pons JC ed. Les grossesses multiples. Paris: Doin, 1991: 9-26).

Bonilla-Musoles F et al. Reproducción asistida: abordaje en la práctica clínica. Panamericana, 2009.

Bortolus R, Parazzini F et al. The epidemiology of multiple births. Hum Reprod Update, vol 5; 2 : 179-187. 1999.

Bosser R, Gispert R, Torné M, Calaf J. Status of human assisted reproduction in Spain: results from the new registry of Catalonia. Reprod Biomed Online 2009;19:727 – 733.

Bucket W, Bentick B. The epidemiology of infertility in a rural population. Acta Obstet Gynecol Scand. Vol 76:233-37. 1997.

Cabello Y, Gómez-Palomares JL, Castilla JA, Hernández J, Marqueta J, Pareja A, Luceño F, Hernández E, Coroleu B. Impact of the Spanish Fertility Society guidelines on the number of embryos to transfer. Reprod Biomed Online. 2010 Nov;21(5):667-75. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.05.020. Epub 2010 Jun 16.

Cetinkaya MB, Siano LJ, Benadiva C, Sakkas D, Patrizio P. Reproductive outcome of women 43 years and beyond undergoing ART treatment with their own oocytes in two Connecticut university programs. J Assist Reprod Genet. 2013 Jun;30(5):673-8. doi: 10.1007/s10815-013-9981-5. Epub 2013 Mar 22.

Cheung AP, Sierra S, AlAsiri S, Carranza-Mamane B, Case A, Dwyer C, Graham J, Havelock J, Hemmings R, Lee F, Liu K, Murdock W, Senikas V, Vause TD, Wong BC. Reproductive Endocrinology and Infertility Committee; Family Physicians Advisory Committee; Maternal-Fetal Medicine Committee; Executive and Council of the Society of Obstetricians, Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. J Obstet Gynaecol Can. 2011 Nov;33(11):1165-75.

De Brucker M, Camus M, Haentjens P, Verheyen G, Collins J, Tournaye H. Assisted reproduction using donor spermatozoa in women aged 40 and above: the high road

or the low road? *Reprod Biomed Online*. 2013 Jun;26(6):577-85. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.02.008. Epub 2013 Feb 24.

De Brucker M, Tournaye H, Haentjens P, Verheyen G, Collins J, Camus M. Assisted reproduction counseling in women aged 40 and above: a cohort study. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Nov;30(11):1431-8. doi: 10.1007/s10815-013-0085-z. Epub 2013 Aug 28.

Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, et al. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for IVF and ET. *Fertil Steril*. Vol 5: 1313-5. 1993).

Dickey RP. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):1-17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.008. Epub 2008 Oct 29.

D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, Larsson H, Långström N, Lichtenstein P. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry*. 2013 Nov;70(11):1231-40. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2107.

Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update*. 2002 Jul-Aug;8(4):373-84.

Eppsteiner EE, Sparks AE, Liu D, Van Voorhis BJ. Change in oocyte yield in repeated in vitro fertilization cycles: effect of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2013 Dec 11. pii: S0015-0282(13)03212-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.049.

Evans MI, Ciorica D, Britt DW, Fletcher JC. Update on selective reduction. *Prenat Diagn*. 2005 Sep;25(9):807-13.

Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe Andersen A; European IVF-monitoring (EIM); Consortium, for The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers

by ESHRE. Hum Reprod. 2013 Sep;28(9):2318-31. doi: 10.1093/humrep/det278. Epub 2013 Jul 9.

Gardner DK, Vella P, Lane M, et al. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. Fertil Steril. Vol 69: 84-88, 1998.

Gianaroli L, Magli MC, Gambardella L, Giusti A, Grugnetti C, Corani G. Objective way to support embryo transfer: a probabilistic decision. Hum Reprod. 2013 May;28(5):1210-20. doi: 10.1093/humrep/det030. Epub 2013 Mar 5.

Girsh E, Katz N, Genkin L, Girtler O, Bocker J, Bezdin S, Barr I. Male age influences oocyte-donor program results. J Assist Reprod Genet. 2008 Apr;25(4):137-43. doi: 10.1007/s10815-008-9215-4.

Gomez R, Schorsch M, Steetskamp J, Hahn T, Heidner K, Seufert R, Skala CE. The effect of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination. Arch Gynecol Obstet. 2014 Jan;289(1):181-5. doi: 10.1007/s00404-013-2952-3. Epub 2013 Jul 14.

Gratacós E, Romeu A. Gestación múltiple. Problemáticas actuales en Medicina Reproductiva y Perinatología. Editorial Médica. 2004.

Gratacós Solsona E. Embarazo múltiple. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo 1. SEGO. Editorial Panamericana. 2003.

Groeneveld E, Lambers MJ, Stakelbeek ME, Mooij TM, van den Belt-Dusebout AW, Heymans MW, Schats R, Hompes PG, Hoek A, Burger CW, van Leeuwen FE, Lambalk CB; OMEGA-project group. Factors associated with dizygotic twinning after IVF treatment with double embryo transfer. Hum Reprod. 2012 Oct;27(10):2966-70. Epub 2012 Jul 10.

Haimov-Kochman R, Daum H, Lossos F, Aizenman E, Werner M, Yagel S, Laufer N, Simon A, Hurwitz A. Monozygotic multiple gestation after intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. Fertil Steril. 2009 Dec;92(6):2037.e11-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.002. Epub 2009 Oct 12.

Humm KC, Sakkas D. Role of increased male age in IVF and egg donation: is sperm DNA fragmentation responsible? *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):30-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.024. Review.

Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, Bernabeu R. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004 May;81(5):1308-13.

Iliodromiti S, Lan VT, Tuong HM, Tuan PH, Humaidan P, Nelson SM. Impact of GnRH agonist triggering and intensive luteal steroid support on live-birth rates and ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2013 Dec 26;6(1):93. doi: 10.1186/1757-2215-6-93.

Kawachiya S, Bodri D, Shimada N, Kato K, Takehara Y, Kato O. Blastocyst culture is associated with an elevated incidence of monozygotic twinning after single embryo transfer. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2140-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.018. Epub 2011 Jan 7.

Kissin DM, Kulkarni AD, Kushnir VA, Jamieson DJ; for the National ART Surveillance System Group Number of Embryos Transferred After In Vitro Fertilization and Good Perinatal Outcome. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan 7.

Kleppe M, van Hooff MH, Rhemrev JP. Effect of total motile sperm count in intrauterine insemination on ongoing pregnancy rate. *Andrologia*. 2014 Jan 6. doi: 10.1111/and.12212.

Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2005 Sep;11(3):300-8.

Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the Cryotop method. *Theriogenology*. 2007 Jan 1;67(1):73-80. Epub 2006 Oct 20. Review.

Lamarche C, Lévy R, Felloni B, de Mouzon J, Denis-Belicard E, Huss M, Maubon I, Aknin I, Seffert P. [Assisted reproductive techniques in women aged 38 years or more]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 May;35(5):420-9. Epub 2007 Apr 24.

Laskov I, Birnbaum R, Maslovitz S, Kupfermanc M, Lessing J, Many A. Outcome of singleton pregnancy in women \geq 45 years old: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Nov;25(11):2190-3. doi: 10.3109/14767058.2012.684108. Epub 2012 May 11.

Leitao VM, Moroni RM, Seko LM, Nastri CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2013 Dec 18. pii: S0015-0282(13)03258-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.005.

Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE núm. 126. Sábado 27 de mayo de 2006. Sec. 1. Pág. 19947-19955. <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-9292>.

Ley 45/2003, de 21 de noviembre, sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE núm 280. <http://www.boe.es/boe/dias/2003/11/22/pdfs/A41458-41463.pdf>

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE Núm 298. <http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>

Luceño F, Castilla JA, Gómez-Palomares JL, Cabello Y, Hernández J, Marqueta J, Herrero J, Vidal E, Fernández-Shaw S, Coroleu B. Comparison of IVF cycles reported in a voluntary ART registry with a mandatory registry in Spain. *Hum Reprod.* 2010 Dec;25(12):3066-71. doi: 10.1093/humrep/deq267. Epub 2010 Oct 13.

Marqueta J. et al. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2001. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* Vol 33: 237-48. 2005

Mascarenhas MN, Cheung H, Mathers CD, Stevens GA. Measuring infertility in populations: constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. *Popul Health Metr.* 2012 Aug 31;10(1):17. doi: 10.1186/1478-7954-10-17.

Matorras R. Hernández J. Esterilidad general I. Concepción natural. Definiciones de esterilidad. (p3-7). Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Sociedad Española de Fertilidad. Ed. Adalia. 2007.

Matorras R, Hernández J, Molero D. Tratado de reproducción humana para enfermería. Sociedad Española de Fertilidad. Ed. Medica Panamericana. 2008.

Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):79-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.058.

Min JK, Hughes E, Young D, Gysler M, Hemmings R, Cheung AP, Goodrow GJ, Senikas V, Wong BC, Sierra S, Carranza-Mamane B, Case A, Dwyer C, Graham J, Havelock J, Lee F, Liu K, Vause T; Joint Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada-Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guidelines Committee. Elective single embryo transfer following in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Apr;32(4):363-77.

Mohamed EE, Mohamed MA. Effect of sperm chromatin condensation on the outcome of intrauterine insemination in patients with male factor infertility. *J Reprod Med*. 2012 Sep-Oct;57(9-10):421-6.

Munné S. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy and translocations using array comparative genomic hybridization. *Curr Genomics*. 2012 Sep;13(6):463-70. doi: 10.2174/138920212802510457.

Oron G, Tulandi T. A pragmatic and evidence-based management of ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. Vol 4: 446-54. 2013

Orozco I, Segura A, Prados F, Buxaderas R, Hernández J, Marqueta J, Cabello Y, de los Santos MJ, Vidal E, Herrero J, Zamora S, de Andrés M, Castilla JA. Evolución del método de fecundación in vitro en España: 1993-2010. *Rev Int Androl*. 2013;11(2):48-53.

Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2.011. Informe estadístico final elaborado por el Comité del Registro. https://www.registrosef.com/public/docs/sef2011_IAFIV.pdf

Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2.011. https://www.registrosef.com/public/docs/sef2011_IAFIV.pdf

Reichman DE, Gunnala V, Meyer L, Spandorfer S, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. In vitro fertilization versus conversion to intrauterine insemination in the setting of three or fewer follicles: how should patients proceed when follicular response falls short of expectation? *Fertil Steril.* 2013 Jul;100(1):94-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.049. Epub 2013 Apr 20.

Ribas-Maynou J, García-Peiró A, Fernandez-Encinas A, Amengual MJ, Prada E, Cortés P, Navarro J, Benet J. Double stranded sperm DNA breaks, measured by Comet assay, are associated with unexplained recurrent miscarriage in couples without a female factor. *PLoS One.* 2012;7(9):e44679. doi: 10.1371/journal.pone.0044679. Epub 2012 Sep 17.

Robertshaw I, Khoury J, Abdallah ME, Warikoo P, Hofmann GE. The Effect of Paternal Age on Outcome in Assisted Reproductive Technology Using the Ovum Donation Model. *Reprod Sci.* 2013 Oct 17.

Russell PH, Lyaruu VH, Millar JD, et al. The potential transmission of infectious agents by semen packaging during storage for artificial insemination. *Animal Reproduction Sciences.* Vol 47: 337-42. 1997

Savare J, Norup P, Thomsen SG, et al. Heterotopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer-a Danish survey. *Human Reproduction.* Vol 8: 116. 1993

Sciarra J. Infertility: an international health problem. *International journal of Gynaecology and Obstetrics,* Vol 46: 155-63. 1994.

Shufaro Y, Schenker JG. The risks and outcome of pregnancy in an advanced maternal age in oocyte donation cycles. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jan 8.

Smith TB, Dun MD, Smith ND, Curry BJ, Connaughton HS, Aitken RJ. The presence of a truncated base excision repair pathway in human spermatozoa that is mediated

by OGG1. *J Cell Sci.* 2013 Mar 15;126(Pt 6):1488-97. doi: 10.1242/jcs.121657. Epub 2013 Feb 1.

Speyer BE, Abramov B, Saab W, Doshi A, Sarna U, Harper JC, Serhal P. Factors influencing the outcome of intrauterine insemination (IUI): age, clinical variables and significant thresholds. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Oct;33(7):697-700. doi: 10.3109/01443615.2013.810199.

Strickler RC, Keller DW, Warren JC. Artificial insemination with fresh donor semen. *N Engl J Med.* 1975 Oct 23;293(17):848-53.

Sullivan EA, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, de Mouzon J, Nygren KG, Adamson GD. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2004. *Human Reproduction*, Vol 28(5):1375-90 2013.

Sunderam S, Kissin DM, Crawford S, Anderson JE, Folger SG, Jamieson DJ, Barfield WD; Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC. Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2010. *MMWR Surveill Summ.* 2013 Dec 6;62(9):1-24.

te Velde ER, Nieboer D, Lintsen AM, Braat DD, Eijkemans MJ, Habbema JD, Vergouwe Y. Comparison of two models predicting IVF success; the effect of time trends on model performance. *Hum Reprod.* 2014 Jan;29(1):57-64. doi: 10.1093/humrep/det393. Epub 2013 Nov 15.

Tomlinson M, et al. Prognostic indicators for uterine insemination. *Hum Reprod*, 1996; 11:p. 1892-1896.

Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J Androl.* 2012 Jan;14(1):103-8. doi: 10.1038/aja.2011.65. Epub 2011 Dec 19.

Tranquilli AL, Biondini V, Talebi Chahvar S, Corradetti A, Tranquilli D, Giannubilo S. Perinatal outcomes in oocyte donor pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Sep;26(13):1263-7. doi: 10.3109/14767058.2013.777422. Epub 2013 Mar 21.

van Beijsterveldt CE, Bartels M, Boomsma DI. Comparison of naturally conceived and IVF-DZ twins in the Netherlands Twin Registry: a developmental study. *J Pregnancy*. 2011;2011:517614. doi: 10.1155/2011/517614. Epub 2011 Nov 3.

Vandekerckhove P, O'Donovan PA, Liford RJ, Harada TW. Infertility treatment: from cookery to science. The epidemiology of randomised controlled trials. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Vol 100: 1005-1036. 1993

Vanrell JA, Creus M. Infertilidad: etiología, pautas diagnósticas y conducta a seguir. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Tomo 2. SEGO. Editorial Panamericana. 2003.

Vanrell JA. Calaf J, Balasch J, Viscasilla P. Fertilidad y esterilidad humanas (Tomo I). Cap. Esterilidad, subfertilidad e infertilidad: definición, frecuencia y etiología. Barcelona, Masson: 1-9, 1999.

Veleva Z, Karinen P, Tomás C, Tapanainen JS, Martikainen H. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2009 Jul;24(7):1632-9. doi: 10.1093/humrep/dep042. Epub 2009 Mar 24.

Yang X, Li Y, Li C, Zhang W. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China. *Fertil Steril*. 2013 Nov 20. pii: S0015-0282(13)03163-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.017.

Yilmaz N, Engin-Üstün Y, Inal H, Gorkem U, Bardakci Y, Gulerman C. The impact of single embryo transfer policy on pregnancy outcomes after legislative change. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Jun;29(6):600-2. doi: 10.3109/09513590.2013.788629.

8. Anexo

1. Cabello Y, Gómez-Palomares JL, Castilla JA, Hernández J, Marqueta J, Pareja A, Luceño F, Hernández E, Coroleu B. Impact of the Spanish Fertility Society guidelines on the number of embryos to transfer. *Reprod Biomed Online*. 2010 Nov;21(5):667-75. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.05.020. Epub 2010 Jun 16.
2. Castilla JA, Hernandez J, Cabello Y, Lafuente A, Pajuelo N, Marqueta J, Coroleu B; Defining poor and optimum performance in an IVF programme. Assisted Reproductive Technology Register of the Spanish Fertility Society. *Hum Reprod*. 2008 Jan;23(1):85-90. Epub 2007 Nov 13.
3. Castilla JA, Hernandez E, Cabello Y, Navarro JL, Hernandez J, Gomez JL, Pajuelo N, Marqueta J, Coroleu B. Assisted reproductive technologies in public and private clinics. *Reprod Biomed Online*. 2009 Dec;19(6):872-8.
4. Luceño F, Castilla JA, Gómez-Palomares JL, Cabello Y, Hernández J, Marqueta J, Herrero J, Vidal E, Fernández-Shaw S, Coroleu B. Comparison of IVF cycles reported in a voluntary ART registry with a mandatory registry in Spain. *Hum Reprod*. 2010 Dec;25(12):3066-71. doi: 10.1093/humrep/deq267. Epub 2010 Oct 13.
5. Ricciarelli E, Bruna I, Verdú V, Torrelló MJ, Herrer R, Gris JM, Arroyo G, Pérez-Millán F, Del Río F, Fernández-Sánchez M, Cabello Y, Ardoy M, Fernández-Shaw S. Impact of assisted reproduction treatments on Spanish newborns: report of 14,119 pregnancies. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jul;30(7):897-905. doi: 10.1007/s10815-013-0023-0. Epub 2013 Jun 19.
6. Orozco I, Segura A, Prados F, Buxaderas R, Hernández J, Marqueta J, Cabello Y, de los Santos MJ, Vidal E, Herrero J, Zamora S, de Andrés M, Castilla JA. Evolución del método de fecundación in vitro en España: 1993-2010. *Rev Int Androl*. 2013;11(2):48-53.

7. Cabello Y, García-Enguídanos A, López Fernández C, Ramírez MA, Sánchez M, Martín J, Loroño A, Eibes P, Domínguez R, Santaolaya A. Influencia del tiempo de incubación en la dinámica diferencial de la fragmentación del ADN espermático en muestras de semen en IAC e IAD. Premio iCIRA Merck Serono a la mejor imagen en Reproducción Asistida 2008/2009.

8. Marqueta J, Cabello Y, Roca P. Epidemiología del Embarazo Múltiple. Gestación múltiple. Problemáticas actuales en Medicina Reproductiva y Perinatología. Ed. Médica. P. 9-18. 2004.

9. Cabello Y. Influencia de la calidad ovocitaria y espermática sobre el fallo de implantación. Fallo de implantación en reproducción asistida. Sociedad Española de Fertilidad. Editorial Panamericana. P. 3-12. 2013.