

INFLUENCIA DE LA RESERVA OVÁRICA Y LA EDAD DE LA MUJER EN LOS RESULTADOS DE REPRODUCCION ASISTIDA

Bárbara Romero Guadix, M^a Teresa Maroto Martin, Rocío Sánchez Ruíz, Ana Belén Casas Marcos, Laura De la Fuente Bitaine, Luis Martínez Navarro

INTRODUCCION

La probabilidad de tener un hijo sano a partir de los 30 años disminuye un 3,5% cada año, de modo que la probabilidad a los 35 años es la mitad que a los 25 años. En cuanto a las técnicas de reproducción asistida (TRA), la edad está relacionada con la calidad ovocitaria, y ésta influye significativamente sobre las tasas de fecundación, la calidad embrionaria, la implantación, las tasas de embarazo y las de aborto, considerándose la edad como uno de los factores más influyentes en el éxito de las TRA.

EDAD MATERNA

El envejecimiento reproductivo femenino se debe fundamentalmente a la disminución gradual de la cantidad y calidad de los ovocitos de los folículos presentes en la corteza ovárica¹. Se produce por tanto una disminución de la reserva folicular y un aumento de aneuploidías.

Aunque no hay una definición clara de *edad reproductiva avanzada* de las mujeres, los estudios poblacionales han señalado reiteradamente que la tasa de fertilidad comienza a disminuir a partir de los 30 años y es más acusado a partir de los 35. Normalmente estos estudios no suelen tener en cuenta factores no reproductivos, como el deseo de evitar el embarazo, la frecuencia del coito, la edad de la pareja y otras condiciones médicas que pueden afectar a las tasas de recién nacidos vivos, como puede ser la presencia de miomas o el desarrollo de endometriosis, que son más frecuentes a medida que aumenta la edad de la paciente².

RESERVA OVARICA

El término *reserva ovárica* (RO) se utiliza para describir la capacidad funcional de los ovarios, y hace referencia al número y calidad de los ovocitos que quedan en el ovario en un momento determinado.

Como se ha comentado anteriormente el envejecimiento reproductivo femenino es un proceso en el que con el paso del tiempo los ovocitos disminuyen en cantidad y calidad y no se regeneran. El número máximo de ovogonias se alcanza a la semana 20 de gestación, cuando el ovario contiene entre 6-7 millones (Baker, 1963). Al nacimiento existen entre 1-2 millones de ovogonias y menos de 400 000 al inicio de la pubertad, de las cuales menos de 500 están destinadas a ovular (Peters1978). A lo largo de la vida reproductiva de la mujer los folículos no dominantes sufren atresia, de manera que hacia la pubertad sólo posee 300.000 folículos y cuando comienza la menopausia menos de 1.000 folículos³. El pool de folículos primordiales en el ovario determina su reserva y por tanto su potencialidad de fertilidad. La disminución del número de folículos produce gradualmente en la mujer infertilidad, esterilidad, ciclos cortos, alteraciones menstruales y finalmente menopausia. Después de los 31 años disminuye gradualmente la fecundidad, a los 41 años se produce el fin de la fertilidad natural, a los 46 años se producen irregularidades menstruales para finalizar con la menopausia sobre los 51 años.

El interés de estudiar la RO en reproducción asistida es *“predecir la respuesta ovárica a la estimulación”*, habiéndose desarrollado una serie de marcadores entre los que destacan el recuento de folículos antrales (RFA) y la hormona antimülleriana (AMH). El RFA es un marcador de bajo coste, facilidad de realización y elevado rendimiento, aunque puede variar en función a la experiencia del ecografista y en función al ciclo. La AMH es independiente del observador y por tanto más objetivo, y se mantiene constante a lo largo del ciclo. Algunos estudios igualan su eficacia como marcador de respuesta ovárica al RFA⁴.

Sin embargo, es importante reconocer que un pobre resultado de las pruebas de RO no significa una incapacidad absoluta para concebir y no deben ser los únicos criterios considerados para limitar o negar el acceso a TRA, ya que aunque se

utilizan estas pruebas para evaluar la cantidad de ovocitos y la calidad, el mejor marcador indirecto de calidad de los ovocitos es la edad^{5,6}.

Así, las mujeres más jóvenes con menor RO demuestran un menor número de ovocitos, pero pueden tener ovocitos de buena calidad, mientras que mujeres mayores con RO normal pueden tener un buen número de ovocitos, pero un descenso apropiado para la edad en la calidad de los ovocitos, con la consecuente menor tasa de hijo sano, tal y como se observa en el conocido estudio de Sunkara y cols⁷.

EDAD, RESERVA OVÁRICA Y POBRE RESPUESTA OVÁRICA

La edad materna avanzada, una AMH y RFA disminuidos suponen un factor crítico para prever una baja o pobre respuesta ovárica (POR) a un ciclo de estimulación o una menor calidad embrionaria.

Para hablar de POR, según los criterios de Bologna de la ESRHE⁸, deben haberse producido dos episodios de baja respuesta después de la estimulación máxima o bien deben cumplirse al menos dos de las siguientes características:

- Edad materna avanzada (≥ 40 años) o cualquier otro factor de riesgo para una respuesta ovárica pobre (endometriosis, un solo ovario);
- Una baja respuesta en un ciclo anterior (≤ 3 ovocitos con un protocolo de estimulación convencional);
- Una prueba de reserva ovárica alterada (ORT) por ejemplo RFA $< 5-7$ o AMH $< 0.5-1.1$ ng/ml.

Tiene una incidencia del 9-24% (50% en mujeres > 40 años) y la tasas de embarazo reportadas en estas pacientes no supera el 20%⁹. Además, precisan más recursos (mayores dosis de medicación, terapias adyuvantes, varios ciclos de tratamiento...), por lo que la intervención en estas mujeres es actualmente de dudosa rentabilidad¹⁰. En este sentido, en Noviembre de 2014 se publicó en el Boletín Oficial del Estado la orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el procedimiento para su actualización y en el que se establecen unos criterios generales de acceso a las TRA y unos criterios específicos para

cada técnica, siendo la ausencia de evidencias de mala reserva ovárica uno de los criterios que se deben cumplir en el caso de la fecundación in vitro con gametos propios.

TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD RELACIONADA CON LA EDAD Y LA RESERVA OVÁRICA

Lamentablemente ni la edad materna avanzada ni la baja reserva ovárica son modificables, por lo que el tratamiento más eficaz sería la “prevención” recomendando a tiempo a las pacientes no retrasar la maternidad, y a los ginecólogos preservar la fertilidad en determinadas situaciones especiales como por ejemplo durante la cirugía ovárica. Actualmente las pacientes con POR siguen siendo un reto y son motivo de múltiples publicaciones que describen nuevas estrategias para optimizar el escaso potencial de este subgrupo de pacientes.

Incluso el protocolo de estimulación que debemos utilizar en estas pacientes es controvertido, inclinándose hacia el uso de antagonistas de la GnRH, dosis máxima de 300 UI de FSH y la utilización de gonadotropinas con efecto LH/hMG (hMG-HP).

La utilización de derivados androgénicos (testosterona, inhibidores de la aromatasas y DHEA) se plantea como una opción útil en mujeres con POR, pero se necesitan más estudios prospectivos, randomizados y bien diseñados para llegar a conclusiones desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, y además precisan una planificación con suficiente antelación antes del comienzo de las gonadotropinas¹¹.

También se ha observado beneficio reduciendo el estrés oxidativo con dieta, ejercicio, y el uso de fármacos que teóricamente mejorarían la calidad ovocitaria como la suplementación con mioinositol y melatonina, pero su uso es muy reciente y aún no está extendido.

Con el objetivo de seleccionar los embriones adecuados para la implantación, se ha introducido en el laboratorio el estudio de la morfocinética embrionaria mediante sistemas de time-lapse, aunque no ha demostrado una correlación entre la morfocinética embrionaria y la euploidia. En este sentido, el screening de

aneuploidias embrionarias (PGS) parece obviar en buena medida el problema de la edad materna, aunque su uso rutinario aún sigue siendo controvertido.

Sin embargo, la donación de ovocitos se considera el único tratamiento eficaz para la infertilidad relacionada con la edad y la disminución de la calidad de los ovocitos. Las tasas de embarazo con donación de ovocitos dependen de la edad de la donante, no del receptor, sin embargo, el uso de óvulos de donantes para las mujeres después de los 50 años es motivo de controversia, debido al aumento de complicaciones obstétricas y maternas con el aumento de la edad materna, incluyendo la muerte, hipertensión, prematuridad, muerte fetal y neonatal, y parto operatorio⁹.

CONCLUSIONES:

El envejecimiento reproductivo femenino es una causa común de infertilidad de las mujeres y está perfectamente establecido que la edad materna es una de las variables más importantes que predicen el resultado de una TRA.

Los profesionales sanitarios deben orientar a las mujeres sobre las realidades del reloj biológico y garantizar que tengan expectativas realistas acerca de las tasas de fecundidad natural y asistida si optan por retrasar la procreación en sus años reproductivos posteriores

Partiendo de la premisa de que se rechaza hacer TRA a mujeres mayores de 40 años en el Sistema Nacional Público por su baja probabilidad de gestación, en este sistema no debemos hacer TRA en ninguna situación clínica que ofrezca probabilidades de éxito iguales o menores. Por ello, en el Sistema Público parece razonable emplear los criterios de Bologna para diagnóstico y plan de actuación en mujeres con baja respuesta ovárica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30:465-93.
2. Balach J. Ageing and infertility: an overview. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:

855-60.

3. Endocrinología de la reproducción. En: Cunningham G, Williams Ginecología. 21ª ed. México: Mc Graw Hill; 2009. p.330-361.
4. Estevez M. ¿Cuáles son los principales marcadores de la reserva funcional ovárica? En: Bruna I, Coroleu B, coordinadores. Lo esencial en medicina reproductiva. Ediciones Mayo; 2012. p.31-38.
5. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fert Steril. 2012;98(6):1407-15.
6. Ovarian reserve testing. Committe Opinion. Am C Obst Gynt. 2015; 618:1-6.
7. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Asociation between the numbers of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400135 treatment cycles. Hum Reprod. 2011;26(7):1768-74.
8. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011;26(7):1616-24.
9. Advanced reproductive age and fertility. SOGC Clinical practice guideline. J Obst Ginecol Canada. 2011;1165-75.
10. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, Candiani M, Somigliana E. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in por responders according to the Bologna criteria. Hum Reprod 2015;30(2):315-22
11. Meldrum DR, Casper RF, Diez-Juan A, Simon C, Domar AD, Frydman R. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: can we intervene? Fertil Steril 2016 Jan 23