



## SIMPOSIO: FERTILIDAD ASISTIDA EN MAYORES DE 38 AÑOS

### SYMPOSIUM: ASSISTED REPRODUCTION IN WOMEN OLDER THAN 38 YEARS

# RESULTADOS EN MUJERES MAYORES DE 40 AÑOS

## Resumen

La maternidad, hoy en día, tiende a ser desplazada hacia los últimos años de la vida reproductiva. No obstante, muchas mujeres no son conscientes de que su tasa de fertilidad disminuye drásticamente con el tiempo en los últimos años de edad fértil. Cuando las parejas no logran un embarazo a término, recurren a las técnicas de reproducción asistida; estas llegan a ser aún más costosas cuando la edad de la pareja es mayor. Los factores que conllevan a la infertilidad aún no son conocidas con claridad; sin embargo, varios estudios apuntan a variaciones en los niveles de apolipoproteínas en el líquido folicular y a la variación en los niveles de la hormona foliculo estimulante (FSH). De acuerdo a los investigadores en causas de la infertilidad, las variaciones del nivel de las apolipoproteínas y FSH y el número de embriones transferidos pueden ser utilizados como otros estándares, con el fin de lograr un mejor resultado del tratamiento con reproducción asistida.

**Palabras clave:** Mujer mayor de 40 años, reproducción asistida.

**CARLOS DUARTE<sup>1</sup>, DIEGO FLORIÁN JOSEH<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Embriólogo

<sup>2</sup> Estudiante de Biología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Correspondencia:

Carlos Duarte Santa María

Coordinador de Laboratorio

Clínica Miraflores - I.G.F.

Teléfono: 6109696 Anexo 206

Directo: 6109683 Celular: 994202909

*Rev Per Ginecol Obstet.* 2012; 58: 31-34

## Outcomes in women over 40 years old

### ABSTRACT

Nowadays, motherhood tends to be shifted to the later years of reproductive life. However, many women are not aware that their fertility rate decreases dramatically over time in the latest years of fertility. When couples do not achieve a pregnancy to term, they turn to assisted reproductive techniques, which become even more costly when the couple's age is higher. Factors leading to infertility are not clearly understood; nevertheless, several studies aim to variations in apolipoprotein levels in follicular fluid and serum variations of follicle stimulating hormone (FSH). According to researchers in clues to infertility, variations in apolipoprotein and FSH levels and number of embryos transferred may be used as standards in order to obtain better results with assisted reproduction.

**Key words:** Women over 40 years old, assisted reproduction.

Hoy en día existe una nueva tendencia de la concepción con respecto a la del pasado: las mujeres, en su gran mayoría de países desarrollados, tienden a postergar la maternidad hasta los últimos años de su vida reproductiva. Sin embargo, no todas las mujeres logran tener una maternidad exitosa, debido a los problemas que se asocian al decrecimiento de la tasa de fertilidad con la edad.

Para lograr el éxito en la maternidad, se recurre a las técnicas de reproducción asistida (TRA), las cuales aumentan las probabilidades de un embarazo. Las TRA son utilizadas de igual manera en mujeres con problemas de ferti-

lidad de edad joven o avanzada. Estudios recientes sugieren que el factor edad es trascendental en el éxito de la TRA utilizada.

Se sabe que la tasa de fertilidad de la mujer disminuye drásticamente a partir de los 40 años de edad (tabla 1); los motivos aún no se les conoce con claridad, sin embargo, existen ciertos factores que se piensa estarían involucrados.

Un estudio conducido por Tiffany Von Wald y col. propone que la variación de los niveles de diferentes apolipoproteínas en el líquido folicular influencia en la maduración de los ovocitos y el potencial de fertilidad. Los datos obtenidos registran una caída de los niveles la apolipoproteína A1



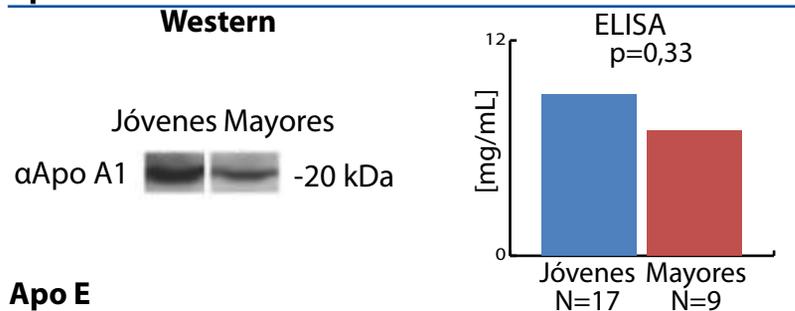
Tabla 1. Variación de parámetros en mujeres jóvenes y mayores con respecto a la variación de las apolipoproteínas.

Variable clínica	Mujeres jóvenes (DE)	Mujeres mayores (DE)	P
<b>Edad</b>	<b>30,2(3,5)</b>	<b>41,3(1,3)</b>	<b>&lt;0,001(a)</b>
Número de ciclos	2,3(1,3)	2,9	0,38
Masa corporal	25,6(4,2)	24,4(4,0)	0,31
DC3 FSH	5,4(1,8)	7,9(2,1)	0,01(a)
Dosis total (UI)	2148,9(738,3)	3957,2(1818,4)	0,0001(a)
<b>Óvulos maduros (OM)</b>	<b>11,6(6,2)</b>	<b>7,6(4,8)</b>	<b>0,03 (a)</b>
Embriones transferidos	2,0(0,8)	3,2(1,7)	0,02(2)
% Fecundación OM	69,6(21,2)	76,2(17,1)	0,31
<b>% Tasa de embarazo</b>	<b>59,1</b>	<b>37,5</b>	<b>0,19</b>

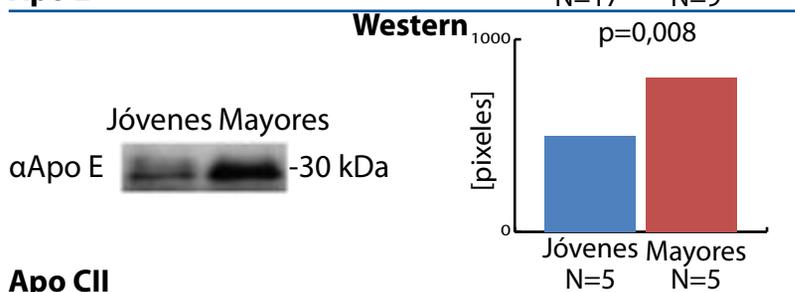
DC3 FSH: Estimulación día 3 del ciclo; DE: Desviación estándar; (a): significancia estadística

Gráfica 1. Niveles de las apolipoproteínas en mujeres jóvenes y mayores: Western Blot y ELISA.

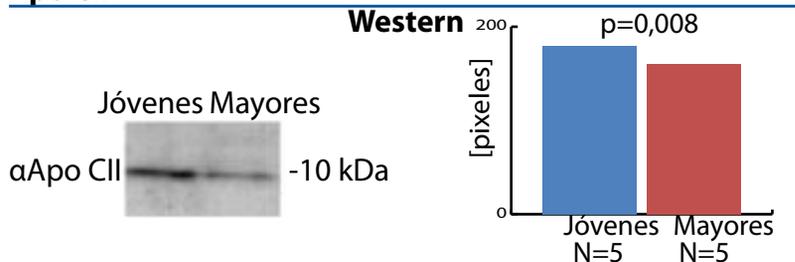
**Apo A1**



**Apo E**



**Apo CII**



(valor no significativo) y de la apolipoproteína CII, y un incremento en los niveles de la apolipoproteína E, en el líquido folicular de mujeres de más de 40 años con respecto a las menores de 40 (gráfica 1) <sup>(1)</sup>. En sangre, los roles de las apolipoproteínas están bien definidos, pero en el líquido folicular aún no. Sin embargo, esta información brindaría evidencia de que la variación de las apolipoproteínas está directamente asociada con la infertilidad por la edad <sup>(1)</sup>.

Algunas investigaciones indican que los niveles altos de la hormona foliculo estimulante (FSH) en mujeres disminuyen la tasa de fertilidad, debido a la baja reserva ovárica. Por consiguiente, a estas mujeres se les recomienda seguir algún tratamiento de fertilización in vitro. Por otro lado, otras investigaciones nos indican que las mujeres jóvenes con niveles altos de FSH muestran una tasa de embarazo razonable con o sin TRA. Pero, el caso no es el mismo en mujeres mayores de 40 años de edad que tienen niveles altos de FSH. Los resultados obtenidos por Van Rooij y col <sup>(2)</sup> indicarían que las mujeres menores de 41 años que presentan niveles elevados de FSH tienen una mayor probabilidad de cancelación de ciclo debido a una falta de respuesta ovárica, pero una mayor tasa de de implantación si se puede recoger óvulos y transferencia embrionaria (ET). En contraste, las mujeres mayores de 40 años con niveles de FSH menores a 15 IU/L presentan una menor tasa de cancelación, pero una menor tasa de implantación por ET. Los datos encontrados sugerirían que los niveles altos de FSH estarían asociados con la cancelación de ciclo debido a la falta de respuesta, mientras que la edad cronológica estaría asociada con la tasa baja de implantación por la baja calidad de los ovocitos (tabla 2) <sup>(2)</sup>.

Cuando se realiza una fertilización in vitro (FIV) y se obtiene



Tabla 2. Comparación entre mujeres de 41 años en adelante con niveles basales de FSH menores de 15 IU/L y mujeres menores de 41 años con niveles de basales de FSH mayores de 15 IU/L.

Características	>41 años; FSH<15UI/L (n=50)	<41 años; FSH>15UI/L (n=36)	P
<b>Tamizaje</b>			
Edad	42,7 (41,2-45,5)	35,7(22,3-40,9)	NA
Nivel FSH (UPL)	7,8(1,7-14,8)	18,1(15,1-44,0)	NA
Fóliculos antrales	7,0(2,0-20,0)	5,0(0,0-17,0)	0,03 (a)
<b>Infertilidad (%)</b>			
Tubárica	22	3	0,03 (b)
Factor masculino	34	36	
Inexplicable	44	61	
Infertilidad primaria (%)	28	64	<0,01 (b)
Duración de infertilidad (meses)	24,0(12,0-240,0)	34,0(12,0-108,0)	0,19 (a)
<b>Tratamiento y embarazo</b>			
Respuesta ovárica (%)			
No crecimiento folicular (cancelados)	8	31	<0,01 (b)
< 2 folículos	12	36	<0,01 (b)
< 3 folículos	26	39	0,21 (b)
< 4 folículos	44	58	0,19 (b)
< 5 folículos	54	67	0,24 (b)
< 4 folículos o ciclo cancelado*	46	67	0,06 (b)
Nivel de E2 en aspiración (pmol/L)	2904,4 (100,0-14200,0)	1488,5 (100,0-12200,0)	<0,01 (a)
Ovocitos	4,0 (0,0-25,0)	30,0 (0,0-17,0)	<0,01 (a)
Tasa de implantación por embrión	11	34	0,003 (c)
Tasa de embarazo por ciclo	10	25	0,08 (c)
Tasa de implantación por transferencia	13	40	0,01 (c)

NA: No aplicable; (a): prueba de Mann Whitney; (b) prueba X2; (c): prueba exacta de Fisher

varios óvulos fecundados, se debe saber el número que deben ser transferidos para evitar embarazos múltiples, en especial en mujeres mayores de 40 años de edad. De acuerdo a una investigación realizada por Stern y col<sup>(3)</sup> las tasas de partos y de embarazos múltiples tienen su pico máximo cuando 2 blastocistos son transferidos en mujeres de 38 y 39 años de edad; una transferencia de mayor número no aumentaría estas tasas. Por otro lado, en pacientes mayores de 39 años, la

transferencia de hasta 3 blastocistos aumentaría ligeramente las tasas de partos y embarazos múltiples (gráfica 2)<sup>(3)</sup>.

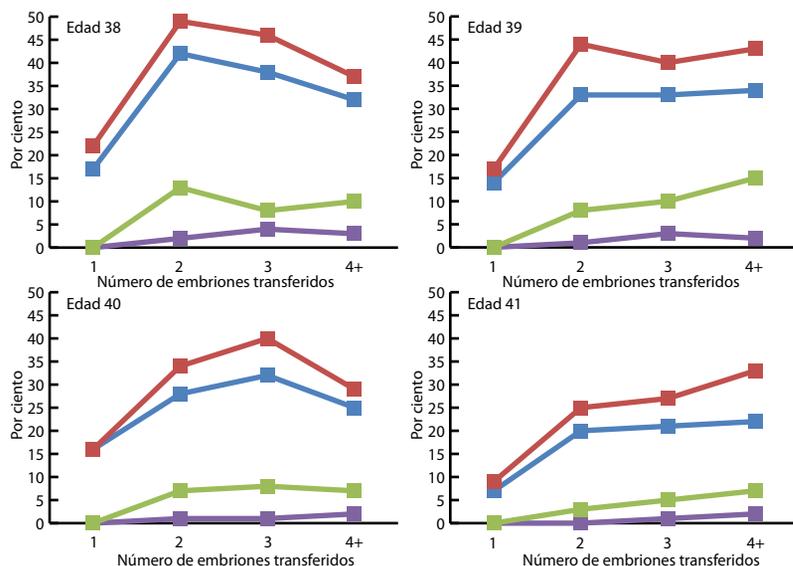
Un estudio realizado en Canadá en 360 mujeres, estudiantes de pre grado de diferente edad, el 88,9% señaló el deseo de ser madre. Entre las preguntas realizadas a las encuestadas se encontraban las probabilidades de quedar embarazada a diferentes edades y el porcentaje de parejas que experimentarían infertilidad

si la mujer fuera mayor de 40 años. Los resultados obtenidos indicaron que las mujeres subestimaron la edad de la mujer sobre la tasa de concepción y, además, sobreestimaron la tasa de fertilidad de la raza humana, dándose cuenta, muy tarde, de sus reales posibilidades<sup>(4)</sup>.

Con los adelantos científicos y el mayor conocimiento de la fisiología de la reproducción es que se está logrando aumentar las posibilidades de tener hijos



**Gráfica 2. Variación de tasas en mujeres de 38 y 39 años y en mujeres mayores de 29 años de acuerdo a número de embriones transferidos. Tasa de embarazo (rojo), bebe en casa (azul), tasa de gemelos (verde), embarazo múltiple (morado).**



a mayor edad. Así pues, hoy en día, la probabilidad de lograr un embarazo a término a los 40 años es de aproximadamente 27,6%, mientras que si se empieza a los 41 años, este aún está por encima del 20%; y si se empieza a los 43 años, la probabilidad es casi 10%; se observa que la posible nueva edad límite de para concebir por TRA es 43 años, mientras que en años anteriores se consideraba edades muy por debajo<sup>(5)</sup>.

Un punto importante que no podemos dejar de resaltar es que

mientras mayor sea la edad de la mujer que desee concebir, mayor será el presupuesto requerido (tabla 3)<sup>(6)</sup>.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Von Wald T, Monisova Y, Hacker MR, Yoo SW, Penzias AS, Reindollar RR, Ushewa A. Age-related variations in follicular apolipoproteins may influence human oocyte maturation and fertility potential. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2354-61
2. Van Rooji IAJ, Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Looman CWN, Habemma JF, te Velde R. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(3):482-8.
3. Stern JE, Goldman MB, Hatasaka H, MacKenzie TA, Racowsky C, Surrey ES; Society for Assisted Reproductive Technology Writing Group. Optimizing the number of blastocyst stage embryos to transfer on day 5 or 6 in women 38 years of age and older: a Society for Assisted Reproductive Technology database study. *Fertil Steril.* 2009;91(1):157-66.
4. Bretherick KL, Fairbrother N, Avila L, Harbord SH, Robinson WP. Fertility and aging: do reproductive-aged Canadian women know what they need to know? *Fertil Steril.* 2010;93(7):2162-8.
5. Klipstein S, Regan M, Ryley DA, Goldman MB, Alper MM, Reindollar RH. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. *Fertil Steril.* 2005;84(2):435-45.
6. Maheshwari A, Scotland G, Bell J, McTavish A, Hamilton M, Chattacharya S. Direct health services costs of providing assisted reproduction services in older women. *Fertil Steril.* 2010;93(2):527-36.

**Tabla 3. Presupuestos de técnicas de reproducción asistida a diferentes edades, en libras esterlinas.**

	Edad			
	< 30 años	30 a 34 años	35 a 39 años	> 40 años
Costo total del ciclo	885 802	1 910 541	1 753 577	459 544
Costo por embarazo	7 444 (6 579 - 8 600)	7 129 (6 516 - 7 887)	7 624 (6 898 - 8 530)	14 361 (11 095 - 20 792)
Costo por embarazo temprano o SHEO	60 400	114 187	99 681	15 087
Costo embarazo en curso (11 semanas)	10 513	10 330	11 300	31 642
Costos en el embarazo	522 648	1 090 603	882 246	95 0214
Costo por nacido vivo	26 503 (14 789-18 866)	16 058 (14 836 - 17 609)	17 096 (15 635 - 18 937)	40 320 (27 105 - 65 036)