

# FERTILIDAD DESPUÉS DE LOS 40 AÑOS

DR. EMILIO FERNÁNDEZ O.  
DR. DIEGO MASOLI I.  
UNIDAD DE MEDICINA REPRODUCTIVA.  
DEPARTAMENTO OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA  
CLÍNICA LAS CONDES.  
efernandez@clc.cl

## RESUMEN

*El artículo expone el dilema actual de la postergación de la maternidad en la sociedad actual, con la consecuente pérdida progresiva de la capacidad de la mujer de quedar embarazada. Con el aumento de la edad materna, se produce una disminución de las tasas de implantación y de embarazo y un aumento de la tasa de aborto espontáneo. Estos problemas se observan tanto en el embarazo espontáneo como en el uso de técnicas de reproducción asistida. El embarazo de la mujer mayor de 40 años de edad no está exento de riesgos, con mayor incidencia de anomalías cromosómicas en los recién nacidos y de patología materna como hipertensión y diabetes durante éste.*

## SUMMARY

*This article exposes the present dilemma of maternity delay in the actual society, and the consequent progressive loss of woman's ability to achieve pregnancy. Together with advancing maternal age, a decline in implantation and pregnancy rates and a rise in spontaneous abortion rate is noted. This problems are seen when attempting a spontaneous pregnancy and with the use of assisted reproductive technologies. Pregnancy in women older than 40 years carries an increased risk of chromosomal abnormalities in newborns and maternal pathology such as hypertension and diabetes.*

*Key words: reproductive ageing, infertility, delayed childbearing, obstetric outcome.*

## INTRODUCCIÓN

Desde fines de los años 60 se ha venido produciendo un cambio demográfico importante en cuanto a la disminución del número de nacimientos y a un retraso de la maternidad a edades más tardías, principalmente en países desarrollados, incluido Chile. Este cambio, producto de la

edad moderna, la incorporación de la mujer a la vida laboral gracias al desarrollo de métodos efectivos de control de la natalidad que le han permitido decidir el momento de intentar su primer embarazo, la cantidad de hijos o distanciar el nacimiento entre uno y otro, ha llevado a una disminución de la natalidad y ha conducido a un envejecimiento de la población. Esto está dado por un menor número de niños nacidos y a una menor tasa de mortalidad en mayores de 60 años.

Las mujeres que deciden aplazar su maternidad pueden encontrarse con dificultades producto de una disminución de la fecundidad, que ocurre normalmente en edades más tardías. En condiciones naturales, luego de un año, el 75% de la mujeres que intentan concebir a los 30 años tendrán un nacido vivo, el 66% a los 35 y un 44% a los 40 años (1). La probabilidad de que una pareja no pueda tener hijos aumenta proporcionalmente según la edad a la que contraen matrimonio. Así, al casarse entre los 20 y los 34 años la proporción de parejas que queda sin hijos es de 5,7 a 15,5%. Entre los 35 y 39 años es de 29,6% y 63,5% entre los 40 y 45 años de edad (2) (Tabla 1). A pesar de que la menopausia se ha considerado tradicionalmente como la edad a la que se suspende el proceso reproductivo, estudios longitudinales han mostrado que la pérdida de la fertilidad ocurre alrededor de 10 años antes del cese de las menstruaciones (3).

Se podría pensar que la disminución de la frecuencia coital que puede suceder con la edad podría influir en las tasas de fertilidad. Sin embargo, en un trabajo francés (4) en que se inseminó con semen de donante a más de 2000 mujeres nulíparas, parejas de hombres azoospermicos, se observó que la tasa de embarazo disminuía progresivamente con la edad de la mujer, dejando fuera el factor conductual.

Este mismo panorama se aprecia en los tratamientos de reproducción asistida [fecundación in vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática de espermios (ICSI)]; tanto la tasa de implantación por embrión, como las tasas de embarazo y nacidos vivos disminuyen drásticamente desde los 37-38 años en adelante (RLA, 2005). Basado en 30.102 ciclos de FIV/ICSI realizados en centros de Latino América que reportan a la Red, la edad de la mujer es el factor determinante, más importante del éxito del procedimiento; las tasas de implantación caen de 18,6% en mujeres <35 años a 8,2% en >39 años y las tasas de nacidos vivos caen de

ARTÍCULO RECIBIDO: 03-11-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 15-12-08

**TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE MUJERES FÉRTILES POR CADA GRUPO DE EDAD Y PROBABILIDAD DE PERMANECER SIN HIJOS SEGÚN EDAD AL CONTRAER MATRIMONIO**

Edad (años)	% Infertilidad	Probabilidad de no tener hijos (%)
20 - 24	7	6
25 - 29	9	9
30 - 34	15	15
35 - 39	22	30
40 - 44	29	64

Adaptado de Menken J et al (2). *Age and Infertility. Science, 1986.*

31,4% a 11,3%, respectivamente, en estos grupos de edad. La declinación de la fertilidad relacionada a la edad de la mujer responde a dos factores: el primero, es la disminución de la probabilidad mensual de embarazarse (fecundabilidad) y el segundo, el aumento de la probabilidad de que el embrión se pierda antes de la implantación o después de ésta (embarazo bioquímico o aborto clínico espontáneo). Ambos casos se deben al proceso de envejecimiento de la función ovárica y/o a la aparición de patologías de los órganos reproductivos. En el hombre, se pueden observar anomalías numéricas y estructurales de los espermios que se incrementan con el paso de la edad. Las anomalías genéticas que se observan tienen una mayor probabilidad de terminar en una falla de la fecundación o en aborto temprano, que dar como resultado el nacimiento de un hijo enfermo (6). Los estudios han mostrado que con la edad se produce una disminución del volumen seminal, del porcentaje de espermios móviles y de la proporción de espermios con morfología normal (7). Aún no está clara la importancia clínica ya que

estas alteraciones se producen gradualmente, pero en estudios recientes en que se elimina el factor de edad de la mujer mediante ovodonación, se vio que en los hombres sobre los 50 años de edad existe un efecto significativo sobre la disminución de la tasa de embarazo y de formación de blastocistos, y un aumento de la tasa de aborto (8). De esta forma, se ha cuestionado el concepto de que la gónada masculina no envejece.

**EL ENVEJECIMIENTO OVÁRICO**

El ovario no está exento de los efectos del envejecimiento que ocurre en cada órgano de nuestro cuerpo. A diferencia de lo que ocurre en la gónada masculina, en que la producción de espermatozoides es continua a lo largo de la vida, en la gónada femenina un número finito de oogonias se establece en la vida fetal y/o neonatal temprana, luego de lo cual no hay formación de nuevas células germinales. Entre el cuarto y sexto mes de la vida fetal se completa la mitosis de oogonias y el mesénquima ovárico se organiza alrededor de los oocitos como células de pregranulosa para formar los folículos primordiales. En este momento, el oocito queda detenido en la etapa de dictioteno de la primera profase meiótica y se mantiene así hasta avanzadas etapas de la foliculogénesis, previo a la ovulación. Es así como los oocitos ovulados después de los 35 años, llevan la misma cantidad de tiempo expuestos a diferentes noxas. Al nacer, el pool de folículos es de aproximadamente 1 millón. De ahí en adelante, el número de folículos disminuye exponencialmente, con una declinación más marcada desde los 37 años. Al comenzar la pubertad el pool oocitario es de aproximadamente 300.000 folículos y, subsecuentemente, cientos de ellos desaparecen cada mes, incluyendo períodos en los que no hay ovulación (premenarquia y embarazo), por un fenómeno de atresia o muerte celular programada (9). Alrededor de los 37,5 años, cuando el pool oocitario es de aproximadamente 25.000, aumenta en forma importante su desaparición, concluyendo la fertilidad al quedar aproximadamente 10.000 y llegando a la menopausia cuando quedan ± 1000 folículos/oocitos (Figura 1) (10).

**FIGURA 1. LA DECLINACIÓN DEL POOL OOCITARIO / FOLÍCULOS SEGÚN FADDY ET AL. (1992) Y LOS CORRESPONDIENTES EVENTOS REPRODUCTIVOS**

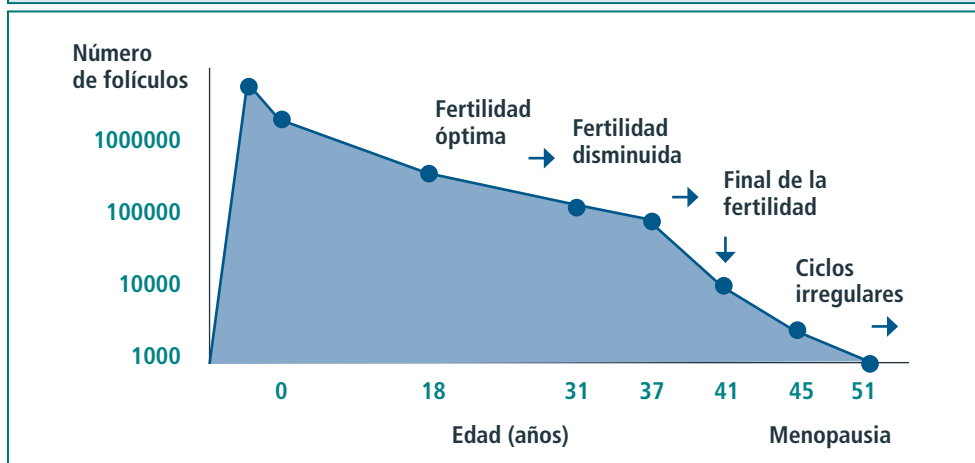


Figura 1: El pool oocitario disminuye progresivamente con la edad causando, sobre los 35 años de edad, una disminución de la fertilidad que se hace más acentuada a los 37 años. El final de la fertilidad sobreviene alrededor de 10 años previo a la menopausia.

En la medida que avanza la edad de la mujer, también se observa una disminución en la calidad oocitaria. Después de un período de óptima fertilidad entre los 18 y los 30 años, la calidad oocitaria disminuye en forma paralela a la progresiva pérdida de su número. El considerable aumento de aneuploidias que se aprecia en los embriones de mujeres mayores, contribuye a su inhabilidad para tener un hijo al incrementar tanto la falla en la implantación como la pérdida del embarazo (11). La incidencia de aneuploidias en humanos varía tremendamente dependiendo del momento del desarrollo que se examine: en recién nacidos vivos es de 0,3%, en mortinatos es de 4%, en abortos clínicos es 35% y en abortos retenidos tempranos es de 67-75% (12, 13). En relación a la edad, la incidencia de aneuploidias es de 2% en embarazos clínicos en mujeres <25 años y cerca de 35% en mujeres >40 años, con una gran cantidad de embriones cromosómicamente anormales a pesar de tener morfología normal (14). Una fertilidad normal depende, por tanto, de la calidad oocitaria, la que está determinada principalmente por la genética del oocito y de elementos contribuyentes como: maduración oocitaria, formación del huso mitótico, aporte energético, singamia, desarrollo embrionario temprano y procesos epigenéticos; todos ellos, factores que con mayor probabilidad se pueden alterar con la edad. La ocurrencia de la mayoría de las aneuploidias embrionarias se explica principalmente por el mecanismo de no disyunción meiótica oocitaria, pero también por no disyunciones mitóticas en etapas tempranas del desarrollo embrionario (15). Battaglia y cols. (16), en 1996, publicaron un artículo en el que demostraban que los husos meióticos de oocitos de mujeres >40 años, comparados con los de mujeres jóvenes de 20 a 25 años, son más difusos, con falta de polaridad y con los cromosomas adheridos irregularmente y en distintos lugares (79% versus 17%). Estas observaciones sugieren que el proceso de disyunción y segregación cromosómica, estaría menos controlado en los oocitos de mujeres mayores que de mujeres jóvenes.

Entonces estos dos factores, depleción del número de oocitos y disminución de la calidad oocitaria son los que influyen en una menor fertilidad en mujeres mayores o con reserva ovárica disminuida, tanto en la dificultad para iniciar un embarazo, como para continuar exitosamente el embarazo hasta el término.

Otro factor determinante en la fertilidad de la mujer de mayor edad es la tasa de aborto espontáneo que aumenta exponencialmente con la edad. En estudios longitudinales de tratamientos de reproducción asistida, se observa que mientras la tasa de aborto es de 9,9% en mujeres menores de 33 años, aumenta a 11,4% entre los 33 y 34 años, 13,7% entre 35 y 37 años, 19,8% para mujeres de 38 a 40 años, 29,9% para mujeres de 41 a 42 años y 36,6% en mujeres mayores de 42 años (17). La gran mayoría de estas pérdidas reproductivas obedecen a alteraciones cromosómicas, generalmente numéricas y de origen materno (oocitarias). Cuando no se produce el aborto o muerte fetal *in utero* de los embriones aneuploides, ocurre el nacimiento de niños con alteraciones cromosómicas, siendo las más frecuentes la trisomía 21 o Síndrome de Down, trisomías 18 y 13, y monosomía XO (Síndrome de Turner). La probabilidad de dar a luz un recién nacido con alteraciones cromosómicas numéricas aumenta exponencialmente con la edad (18). Así, la tasa de anomalías citogenéticas clínicamente significativas en nacidos vivos

aumenta de alrededor de 1/500 en mujeres menores de 30 años a 1/270 a los 30 años, 1/80 a los 35 años, 1/60 a los 40 años, y 1/20 a los 45 años de edad (Tabla 2).

Las mujeres jóvenes con reserva ovárica disminuida tienen una alteración en el número de oocitos más que en la calidad oocitaria. En investigacio-

**TABLA 2. EL RIESGO DE TENER UN RECIÉN NACIDO CON ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS AUMENTA PROPORCIONALMENTE CON LA EDAD**

Edad materna (años)	Riesgo Sd. Down	Riesgo total de anomalías cromosómicas
20	1/1667	1/526
25	1/1250	1/476
30	1/952	1/385
35	1/378	1/192
40	1/106	1/66
41	1/82	1/53
42	1/63	1/42
43	1/49	1/33
44	1/38	1/26
45	1/30	1/21
46	1/23	1/16
47	1/18	1/13
48	1/14	1/10
49	1/11	1/8

Adaptado de Hecht CA and Hook EB (18) y *Maternal Fetal Medicine: Practice and Principles*. Creasy and Resnick, eds. W.B. Saunders, Philadelphia, PA. 1994.

nes donde se ha estudiado grupo de mujeres jóvenes con reserva ovárica disminuida comparado con un grupo de mujeres mayores con reserva ovárica aparentemente normal, se ha visto que las mujeres jóvenes tienen mejores tasas de embarazo, demostrando que en la mujer mayor hay una caída en la calidad de los oocitos incluso antes que una caída en su número (19, 20). En la mujer de 40 o más años de edad, se conjugan ambos factores, dando lugar a malos resultados reproductivos.

#### EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

La reserva ovárica (RO) describe el potencial reproductivo de una mujer en relación al número de folículos y la calidad de los oocitos en los ovarios y su medición permite hacer una predicción del éxito de los tratamientos de fertilidad en una pareja. Una RO disminuida debe conside-

rarse como una alerta para resolver pronto un problema de fertilidad. La medición de estradiol y hormona folículo estimulante (FSH) en la fase folicular temprana del ciclo (día 3º) es frecuentemente usada para determinar indirectamente la reserva ovárica. Niveles elevados de FSH y estradiol (FSH  $\geq 10$  mUI/mL y Estradiol  $\geq 80$  pg/mL) son los criterios comunes para determinar una RO alterada y son factores predictores independientes de pobre pronóstico en mujeres mayores (21). En mujeres mayores con RO disminuida, la FSH se encuentra aumentada en fase folicular temprana probablemente debido a bajos niveles de Inhibina B en un momento del ciclo en el que los efectos inhibitorios de estradiol son mínimos (22), este aumento se presenta cuando el pool folicular ha caído a aproximadamente un décimo de su valor original (10).

El Test de Citrato de Clomifeno (CC) se ideó como un test dinámico para medir RO y consiste en medir FSH y estradiol basal, administrar CC 100 mg vía oral del día 5 al 9 día del ciclo repitiendo la medición de FSH el día 10 (23). El test es anormal si la medición de FSH el día 10 es sobre 10 mUI/mL. Se ha demostrado que, en pacientes menores de 37 años de edad con FSH de tercer día normal, alrededor de 30% tiene FSH elevada al día 10 al hacer el Test de CC y las tasas de embarazo, luego de efectuar inseminación intrauterina (IIU), caen a la mitad comparando con las pacientes con test normal (24). Si La FSH basal es mayor a 10 mUI/mL, los resultados son tan bajos como con el Test de CC alterado, por lo que en ese caso no se recomienda efectuarlo.

Las mujeres con niveles anormales de estradiol y FSH basal o un Test de CC alterado tienen menores tasas de nacidos vivos luego de inducción de la ovulación e IIU y, cuando son sometidas a IVF/ICSI, tienen menor respuesta a la hiperestimulación de la ovulación, requieren dosis mayores de gonadotropinas, tienen mayores tasas de cancelación de ciclo por baja respuesta y tienen menores tasas de embarazo (25).

Existen otras pruebas en estudio, no completamente estandarizadas aún, para medir la RO que incluyen los niveles circulantes de Inhibina B, niveles de Hormona Anti-Mülleriana (AMH), el recuento de folículos antrales y el volumen ovárico a la ecografía (26). Las pacientes con respuesta disminuida a las gonadotropinas pueden tener niveles plasmáticos de Inhibina B bajos incluso antes de que se alteren los niveles de FSH (27). Los niveles de AMH han mostrado ser un excelente marcador de envejecimiento ovárico a la respuesta a gonadotropinas (28, 29) y su secreción, en contraste con la de FSH, estradiol e Inhibina B, se mantiene constante a lo largo del ciclo, al depender de los folículos preantrales y antrales pequeños y no del folículo dominante. Una correlación positiva de  $-0,7$  se ha encontrado entre el número de folículos antrales detectados a la ultrasonografía y la edad cronológica en un gran grupo de voluntarias con ciclos regulares y fertilidad probada (30). De esta forma, el recuento de folículos antrales es útil para predecir una pobre respuesta ovárica en pacientes que serán sometidas a tratamientos de reproducción asistida (31). Como la mayoría de la masa que compone el ovario está dada por folículos antrales, en ausencia de un cuerpo lúteo, el volumen total del ovario ha sido relacionado directamente con los folículos antrales totales por algunos autores (32) y los niveles de inhibina B y AMH se asocian bien con el recuento de estos.

El problema de todos estos marcadores es que hacen mediciones indirectas o mediante las cuales se puede extrapolar un cálculo aproximado

de la cantidad de folículos/oocitos remanentes en los ovarios y ninguno aporta información acerca de la calidad oocitaria contenida en esos folículos, por lo que solamente se pueden utilizar para tener una idea de la respuesta que una paciente añosa va a tener al someterse a tratamiento. El marcador más importante sigue siendo la edad cronológica de la mujer (20).

## OTROS ASPECTOS DEL ENVEJECIMIENTO REPRODUCTIVO

La prevalencia de patología uterina como miomas y pólipos también aumenta con la edad como lo han mostrado estudios de histeroscopias diagnósticas en grandes grupos de mujeres de distintas edades (33). Sin embargo, aún no existe evidencia sólida que concluya que estos factores uterinos tienen un impacto significativo en la infertilidad relacionada a la edad. La endometriosis, por otro lado, es una enfermedad crónica y progresiva si no es tratada, por lo que a mayores edades se puede encontrar mayor cantidad de alteraciones estructurales o anatómicas producidas por inflamación y fibrosis, disminuyendo el potencial reproductivo de la mujer.

A pesar de la existencia de todos estos factores de senescencia uterina, se ha visto que el endometrio no es un factor limitante para obtener un embarazo exitoso en mujeres de edad materna avanzada. Estudios de perfil de expresión génica con microensayo han evidenciado que el endometrio consiste en alrededor de 19 tipos celulares y técnicas nuevas y sofisticadas de investigación como la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica, no han tenido éxito en dilucidar el enigmático proceso de implantación embrionaria y endometrio (34). Existe amplia evidencia de que, más allá de la edad de la mujer o estado menopáusico, el útero, o al menos el endometrio, preserva su competencia y soporta la implantación y embarazo temprano si es bien preparado (35). En más de 15.000 ciclos de ovodonación efectuados entre 1996 y 2005, reportados a la Red Latino Americana de Centros de Reproducción, se observa que la tasa de implantación se mantiene relativamente constante a medida que aumenta la edad de la mujer receptora, lo que indica que no hay una mayor limitación a nivel uterino para lograr un embarazo y que la edad de la mujer donante es el factor más determinante en la calidad embrionaria y el logro de un exitoso embarazo de término (36).

Sin embargo el útero es un órgano que, como cualquier otro órgano del cuerpo está sometido a cambios vasculares que suceden con la edad, lo que, en el caso de un embarazo, se puede ver afectado ya que implica mayores demandas al organismo materno para mantener una buena circulación uterina y placentaria que garanticen adecuado aporte de nutrientes y oxígeno al feto en desarrollo. En mujeres perimenopáusicas embarazadas gracias a una ovodonación se han descrito tasas de hipertensión inducida por el embarazo de hasta 40%, siendo más frecuente que en mujeres jóvenes (37, 38).

En un estudio con más de 24.000 embarazos en mujeres mayores de 40 años, al compararlas con controles de 26 a 29 años, se observó mayor incidencia de asfisia al nacer (6 versus 4%), restricción de crecimiento intrauterino (2.5 versus 1,4%), distocia (11 versus 6%), diabetes gestacional (7 versus 1,7%) y operación cesárea (47 versus 23%). Para los recién nacidos, hubo una mayor probabilidad, en hijos

de madres de edad reproductiva avanzada, comparadas con madres jóvenes, de parto de pretérmino (18 y 8% antes de 37 semanas), bajo peso al nacer (11 y 4% menos de 2500 gr.) y admisión a UTI neonatal (7 y 4%) (39, 40).

### CONCLUSIONES

Existe una tendencia creciente a aplazar la maternidad en la sociedad actual, priorizando el desarrollo académico, profesional y económico lo que ha llevado a una reducción del número de hijos.

El menor número de oocitos y la disminución de la calidad oocitaria causa una marcada declinación en la fecundidad, la cual se hace clínicamente relevante en las mujeres desde los 35 años de edad en adelante. Desafortunadamente, los procedimientos de reproducción asistida no son capaces de compensar el 30-50% de fecundidad que se pierde al retrasar los intentos de embarazo.

La tasa de aborto también incrementa con la edad, llegando hasta un 30% sobre los 40 años.

En mujeres embarazadas después de los 40 años existen más complicaciones como diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, RCIU y parto prematuro.

En mujeres con la reserva ovárica severamente disminuida, las tasas de recién nacido vivo son muy bajas, tanto espontáneamente como con procedimientos de reproducción asistida y la ovodonación es una alternativa importante a considerar para ellas.

En mujeres mayores de 35 años que no han podido concebir, la evaluación y el tratamiento de infertilidad se deben efectuar con rapidez, sin aplazar conductas que pueden resultar decisivas en el futuro reproductivo de la pareja.

### BIBLIORAFÍA

1. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and Ageing. *Hum Reprod Update* 2005;11(3):261-276.
2. Menken J, Trussell J and Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986;233:1389-1394.
3. Wood JW. Fecundity and natural fertility in humans. *Oxf Rev Reprod Biol* 1989;11:61-109.
4. Schwartz D and Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982;306:404-406.
5. Zegers-Hochschild F, Schwarz JE, Galdames V. Assisted reproductive technology in Latin America: an example of regional cooperation and development. In: Ombelet W, Devroey P, Gianaroli L and teVelde E, eds. *ESHRE Monograph. Hum Reprod* 2008;July:42-47.
6. Kühnert B and Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing

male. *Hum Reprod Update* 2004;10:327-339.

7. Kidd SA, Eskenazi B and Wyrobek J. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 2001;75:237-248.
8. Frattarelli J, Miller K, Miller B, Elkind-Hirsch K and Scott R. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2008;90:97-103.
9. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond* 1963;158:417-433.
10. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ and Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-1346.
11. Munné S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J and Cohen J. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995;64:382-391.
12. Ferro J, Martinez MC, Lara C, Pellicer A, Remohi P and Serra V. Improved accuracy of hysteroembryoscopic biopsies for karyotyping early missed abortions. *Fertil Steril* 2003;80:1260-1264.
13. Phillip T, Phillip A, Beer F and Kalousek DK. Embryoscopic and cyto genetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18:1724-1732.
14. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP and Munné S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing IVF with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999;72:837-844.
15. Wells D and Delhanty JD. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genomic amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod* 2000;6:1055-1062.
16. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA and Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996;11:2217-2222.
17. Farr SL, Schieve LA and Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology. United States 1999-2002. *Am J Epidemiol* 2007;165:1380-1388.
18. Hecht CA and Hook EB. Rates of Down syndrome at livebirth by one-year maternal age intervals in studies with apparent close to complete ascertainment in populations of European origin: a proposed



revised rate schedule for use in genetic and prenatal screening. *Am J Med Genet* 1996;62:376-385.

19. van Rooij IAL, Bancsi LFJ, Broekmans FJM, Looman CWN, Habbema JDF and te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated FSH levels differ in poor response rate and embryo quality in IVF. *Fertil Steril* 2003;79:482-488.

20. Abdalla H and Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than a qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004;19:893-898.

21. Buyalos RP, Daneshmand S and Brzechffa PR. Basal estradiol and FSH predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertil Steril* 1997;68:272-277.

22. Klein KA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC and Soules MR. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1946-1951.

23. Navot D, Rosenwaks Z and Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-647.

24. Magendzo A, Schwarze JE, Diaz de la Vega C, Altieri E, Zegers-Hochschild F and Balmaceda JP. Clomiphene citrate challenge test predicts outcome of intrauterine insemination in women aged under 37 years. *Reprod Biomed Online* 2006;12:423-427.

25. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Norman N and Abyholm T. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated FSH levels. *Fertil Steril* 1992;57:819-824.

26. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA and Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74:512-517.

27. Seifer DB, Scott RT, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CL et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 FSH. *Fertil Steril* 1999;72:63-65.

28. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCI, Bancsi LFJ, de Jong FH et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2000;17:3065-3071.

29. Fanchin R, Schaunaver LM, Righini C, Frydman N, Frydman R and Taich J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003;18:328-332.

30. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW and te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999;72:845-851.

31. Bancsi LFJ, Broekmans FJM, Looman CW, Habbema JDF and te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing IVF. *Fertil Steril* 2004;81:35-41.

32. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, McNeilly AS and Anderson RA. Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. *Hum Reprod* 2003;18:35-44.

33. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H and Magos A. 2500 outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol* 1996;88:900-901.

34. Christian M, Mak I, White JO and Brosens JJ. Mechanisms of decidualization. *Reprod Biomed Online* 2002;4(suppl 3):24-30.

35. Paulson RJ, Thornton MH, Francis MM and Salvador HS. Successful pregnancy in a 63-year-old woman. *Fertil Steril* 1997;67:949-951.

36. Zegers-Hochschild F, Masoli D, Schwarze JE, Iaconelli A, Borges E and Pacheco IM. Reproductive performance in oocyte donors and their recipients. Comparative analysis from implantation to birth and lactation. Submitted for publication.

37. Abdalla HI, Billet A, Kan AKS et al. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:332-337.

38. Antinori S, Gholami GH, Versaci C, Cerusico F, Dani L, Antinori M et al. Obstetric and prenatal outcome in menopausal women: a 12-year clinical study. *Reprod Biomed Online* 2002;6:257-261.

39. Gilbert WM, Nesbitt TS and Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999;93:9-14.

40. Dulitzki M, Soriano D, Schiff E, Chetrit A, Mashiach S and Seidman DS. Effect of very advanced maternal age on pregnancy outcome and rate of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998;92:935-939.

LOS AUTORES DECLARAN NO TENER CONFLICTOS DE INTERÉS CON LOS LABORATORIOS.