



Revista Internacional de Andrología

www.elsevier.es/andrologia



ORIGINAL

Evolución del método de fecundación *in vitro* en España: 1993-2010

Inmaculada Orozco^a, Ana Segura^{b,c}, Fernando Prados^d, Rosario Buxaderas^e, Juana Hernández^f, Javier Marqueta^g, Yolanda Cabello^h, María J. de los Santosⁱ, Esther Vidal^j, Julio Herrero^k, Sandra Zamora^l, Montserrat de Andrés^m y José A. Castilla^{a,l,n,*}

^a Unidad de Reproducción, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Unidad de Andrología, Servicio de Urología, Hospital General Universitario, Alicante, España

^c Unidad de Reproducción, Clínica Vistahermosa, Alicante, España

^d Unidad de Reproducción, Hospital de Madrid-Montepríncipe, Boadilla del Monte, Madrid, España

^e Servicio de Medicina de la Reproducción, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

^f Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital San Pedro, Logroño, España

^g Instituto Balear de Infertilidad, Palma de Mallorca, España

^h Laboratorio de Reproducción, Clínica Ruber, Madrid, España

ⁱ Laboratorio FIV, IVI, Valencia, España

^j Unitat de Reproducció Assistida, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

^k Centro de Reproducción Asistida, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^l Más Vida Reproducción, Sevilla, España

^m Unidad de Reproducción, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

ⁿ Banco de semen Ceifer, Granada, España

Recibido el 21 de noviembre de 2012; aceptado el 14 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 11 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Fecundación *in vitro*;
Inyección
espermática
intracitoplasmática;
Esterilidad;
Reproducción asistida

Resumen

Introducción: El objetivo del presente estudio fue comparar los cambios en el uso de la *intracytoplasmatic sperm injection* (ICSI) en España, así como discutir las posibles causas.

Métodos: Se analizaron los datos del Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) en el uso de fecundación *in vitro* (FIV)/ICSI entre los años 1993-2010 con ovocitos propios y donados. Además se analizaron las causas que indicaron la FIV/ICSI y el porcentaje de ciclos realizados con ovocitos propios a mujeres mayores de 40 años.

Resultados: El uso de ICSI aumentó del 4% en 1993 al 89% en 2010 en ciclos de técnicas en reproducción asistida con ovocitos propios y del 59% en 1999 al 93% en 2008 en ciclos con ovocitos donados. En el periodo 1993-2001 se observa una disminución de indicaciones de FIV/ICSI por factor femenino y un aumento por factor masculino y esterilidad de origen desconocido (EOD),

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josea.castilla.sspa@juntadeandalucia.es (J.A. Castilla).

pero a partir de 2001 estos porcentajes permanecen estables. Una evolución similar se observa en el porcentaje de ciclos con ovocitos propios realizados a mujeres mayores de 40 años.

Conclusiones: El uso de la ICSI va en aumento, pero es difícil determinar factores clínicos específicos que expliquen estas diferencias. Dado que la ICSI no proporciona mayores tasas de embarazo que la FIV convencional en parejas cuya causa de esterilidad no sea el factor masculino y además supone un incremento en los costes, algunas parejas estériles podrían beneficiarse de un uso menos frecuente de ICSI.

© 2012 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

In vitro fertilization;
Intracytoplasmatic
sperm injection;
Infertility;
Assisted reproduction

Evolution of *in vitro* fertilization in Spain: 1993-2010

Abstract

Introduction: The aim of this study was to compare the changes in the use of intracytoplasmatic sperm injection (ICSI) in Spain and to discuss the possible causes for these changes.

Methods: We analysed the data of the Spanish Fertility Society registry on the use of *in vitro* fertilization (IVF)/ICSI between 1993-2010 with own and donated oocytes. We also studied the reasons for indicating IVF or ICSI and the percentage of cycles performed with own oocytes in the case of women over 40 years.

Results: The use of ICSI increased from 4% in 1993 to 89% in 2010 in assisted reproductive technology cycles with own oocytes, and from 59% in 1999 to 93% in 2008 for cycles with donated oocytes. In the 1993-2001 period, a decrease was observed in the indications for IVF/ICSI due to the female factor, together with an increase in these indications due to the male factor or to infertility of unknown origin. However, these percentages have remained stable since 2001. A similar trend has been observed in the percentage of cycles with own oocytes performed with women aged over 40 years.

Conclusions: The use of ICSI is increasing, although it is difficult to determine the specific clinical factors that may explain these differences. Since ICSI does not produce higher pregnancy rates than conventional IVF in couples whose cause of infertility is not the male factor and it is also more costly, some infertile couples could benefit from less frequent use of ICSI.

© 2012 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La *intracytoplasmatic sperm injection* (ICSI) se integró a partir de 1992 en la rutina de trabajo de las clínicas que ofrecían técnicas en reproducción asistida (TRA) en todo el mundo, y durante los últimos años se ha convertido en la técnica de fecundación más usada. En 2004 se utilizó en cerca del 60% de todos los ciclos registrados en Australia y Nueva Zelanda¹, Europa² y Estados Unidos³. En un estudio sobre las tendencias en el uso de ICSI en Estados Unidos se muestra que de 1995 al 2004 la proporción de ciclos donde se usó ICSI aumentó del 11 al 57,5%, mientras que el porcentaje de esterilidad asociada a factor masculino se mantuvo estable en ese mismo periodo. En Europa se han descrito grandes diferencias en el uso de la ICSI entre países^{2,4}, habiéndose relacionado estas diferencias con factores no médicos⁵.

Actualmente las tasas de embarazo por aspiración folicular o por transferencia embrionaria son equiparables entre ICSI y fecundación *in vitro* (FIV), tal como demuestran los datos de los registros nacionales de TRA tanto en Europa², en Estados Unidos³ y en Australia-Nueva Zelanda¹.

El objetivo de este trabajo es analizar la tendencia del uso de ICSI en España con ovocitos propios y donados, y discutir las posibles razones de las diferencias respecto al uso de FIV convencional.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo sobre la tendencia del uso de ICSI frente a FIV en España desde el año 1993 hasta 2010. La fuente donde se obtuvieron estos datos fue el registro de TRA que organiza la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) en colaboración con la Asociación Española para el estudio de la Biología Reproductiva (ASEBIR), la Asociación Española de Andrología (ASESA) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y que está validado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Este registro recibe datos de las clínicas de reproducción asistida, que participan de una manera voluntaria y anónima hasta 2007 y no anónima desde entonces. Entre el 60 y el 75% de las clínicas que realizan tratamientos de reproducción asistida en España participan en el registro SEF, y se estima que esto recoge entre el 70 y el 80% del total de ciclos realizados en España⁶.

Las variables analizadas fueron las siguientes: a) porcentaje de ciclos de FIV e ICSI realizados con ovocitos propios (1993-2010); b) porcentaje de ciclos de FIV e ICSI realizados con ovocitos donados (1999-2008); c) causas de la indicación de FIV/ICSI con ovocitos propios (factor femenino, factor masculino, esterilidad de causa mixta, esterilidad de origen desconocido [EOD])

(1993-2010), y d) porcentaje de ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios realizados a mujeres de edad avanzada (> 40 años) (1993-2008). Los ciclos en los cuales se realizó FIV e ICSI (ciclos mixtos) se incluyeron en la categoría de ciclos con ICSI.

El análisis estadístico de los resultados que se realizó para estudiar las diferencias entre los grupos fue el test de chi-cuadrado. En todos los casos, el nivel de significación que se aplicó era del 5% y se utilizó el Statistical Package for Social Sciences program (SPSS, EE. UU.).

Resultados

La **tabla 1** muestra los datos recogidos en el Registro SEF desde 1993 hasta 2010 proporcionados por las clínicas de reproducción asistida españolas. Esta tabla muestra los porcentajes de ciclos realizados con ovocitos propios con FIV y con ICSI respecto al total de ciclos. Como se puede observar, el uso de la FIV ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo a favor de un gran aumento de la técnica ICSI para tratamientos de TRA. En 1993, con un total de 2.425 ciclos con ovocitos propios, se registró en España un 96% de tratamientos realizados mediante la técnica FIV, mientras que solo el 4% de los tratamientos que se realizaron usaron ICSI. Los datos recientes de 2010 nos muestran una situación inversa donde, de los 32.503 ciclos realizados con ovocitos propios, solo el 11% utilizaron FIV convencional, con una clara inclinación hacia los tratamientos con ICSI (89,4%; $p < 0,001$).

La **tabla 2**, con datos del Registro SEF desde 1999 a 2008, muestra el número total de ciclos realizados con ovocitos donados (ciclos de recepción), así como los porcentajes que se realizaron de estos con FIV o con ICSI. En este caso, con el número de ciclos aumentando cada año, vemos que el uso de FIV también disminuye en estos casos respecto al uso de ICSI, que aumenta su proporción cada año. Del 41% de ciclos de FIV con ovocitos donados en 1999 de un total de 1.273

Tabla 2 Ciclos realizados de FIV e ICSI con ovocitos donados

Año	IVF (%)	ICSI (%)	Total ciclos de recepción (n)
1999	41	59	1.273
2000	38	62	1.595
2001	35	65	1.766
2002	31	69	2.939
2003	35	65	4.625
2004	27	73	4.801
2005	24	76	5.875
2006	18	82	7.080
2007	19	81	7.985
2008	7	93	4.068

ciclos, pasamos al 7% de ciclos con FIV en 2008, con un total de 4.068 ($p < 0,001$). Por otra parte, la realización de ciclos de FIV con ovocitos donados supera en porcentaje a los ciclos realizados con esta misma técnica pero con ovocitos propios (**fig. 1**).

Al analizar las causas que indicaron la TRA con ovocitos propios observamos que en los años noventa se producen cambios significativos. Así, se observa una disminución en la indicación por factor femenino, ya sea aislado o como causa mixta (del 65% en 1993 al 56% en 2000; $p < 0,001$) y un aumento en la indicación por factor masculino del 28% en 1993 al 35% en 2000; $p < 0,001$). También se observa un incremento en este periodo de EOD (del 7 al 13%; $p < 0,001$). En el periodo 2001-2010 no observamos cambios significativos en las causas que indican la TRA con ovocitos propios (**fig. 2**). Una evolución similar se ha observado en el porcentaje de ciclos con ovocitos propios realizados a mujeres mayores de 40 años, que aumentó en los años noventa y se ha estabilizado en los últimos años (**fig. 3**).

Tabla 1 Ciclos realizados de FIV e ICSI con ovocitos propios

Año	FIV (%)	ICSI (%)	Total ciclos (n)
1993	96	4	2.425
1994	80	20	2.897
1995	53	47	4.909
1996	49	51	6.231
1998	35	65	6.607
1999	35	64	9.078
2000	35	65	11.432
2001	33	67	10.968
2002	31	69	16.127
2003	27	73	21.696
2004	19	81	27.481
2005	17	83	26.983
2006	13	87	32.538
2007	11	89	34.499
2008	11	89	26.246
2009	13	87	33.228
2010	11	89	32.503

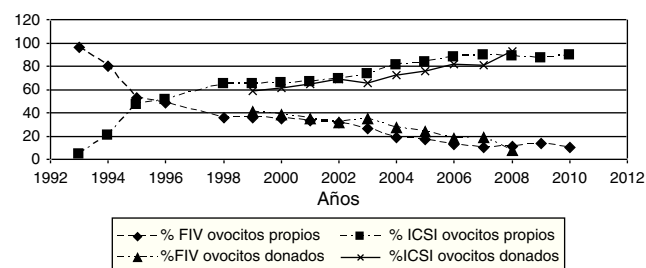


Figura 1 Tendencia de FIV e ICSI con ovocitos propios y donados.

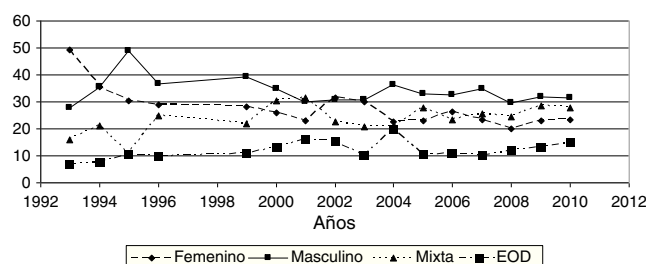


Figura 2 Causas de la indicación de FIV/ICSI con ovocitos propios.

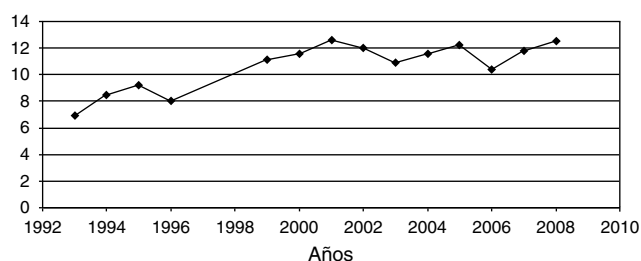


Figura 3 Porcentaje de mujeres de edad avanzada que realizan ciclos de FIV/ICSI con ovocitos propios.

Discusión

Con los datos recogidos observamos que existe una tendencia creciente hacia el uso de ICSI en España desde 1993 hasta 2010, dejando en un segundo plano la FIV convencional. En esos años, el aumento de ciclos de ICSI fue del 85% con ovocitos propios, y entre 1999 y 2008 el número de ciclos de ICSI con ovocitos donados aumentó en un 33%.

La esterilidad por factor tubárico, incluida en esta revisión como factor femenino, es la indicación clásica para FIV sin tener que llegar a recurrir a ciclos de ICSI. Nuestros datos muestran que la proporción de parejas con este tipo de esterilidad disminuye en España un 26% desde 1993 hasta 2001, permaneciendo estable desde esa fecha. Este descenso observado en la década de los noventa coincide con lo descrito en el Reino Unido⁷, Dinamarca⁸, Finlandia⁹ o Australia¹, y explicaría la disminución de la FIV en dicha década. Pero dado que la FIV sigue perdiendo terreno a lo largo de los siguientes años, a pesar de frenarse la reducción de indicación por factor femenino, creemos que este no sería un factor determinante en la explicación del uso tan frecuente de la ICSI.

De igual modo, el aumento observado en la década de los noventa en EOD coincide con lo descrito por otros autores en otros países (Reino Unido⁷, Finlandia⁹, Dinamarca⁸ y Australia-Nueva Zelanda^{1,10}), pero como ocurría con el factor femenino, su estabilización en los siguientes años nos hace descartarlo como factor determinante en el aumento del uso de la ICSI, al menos en los últimos años.

En cuanto al factor masculino, principal indicación de ICSI, se observan 2 periodos diferenciados, al igual que en las 2 indicaciones anteriormente analizadas: en la década de los noventa se observa un aumento y en los siguientes años una estabilización. A pesar de lo controvertido del tema¹¹, muchos estudios indican que se ha dado una disminución global en la concentración espermática en las últimas 5 o 6 décadas¹²⁻¹⁶, aunque otros estudios no observen ninguna tendencia a lo largo del tiempo respecto a la concentración espermática¹⁷⁻¹⁹. La escasa variación de factor masculino observada en los últimos años coincide con lo observado en los registros del Reino Unido⁷, Estados Unidos²⁰ y Australia²¹. Por otra parte, Joffe²² ha descrito que, a pesar de que el sistema reproductivo masculino se ha ido deteriorando a lo largo del siglo xx por razones que no están demasiado claras, las parejas tienen aparentemente una fertilidad mayor debido a la mejoría de otros factores reproductivos claves (higiene, alimentación, etc.).

Diferentes autores han descrito una relación entre la edad materna y el uso de ICSI^{1,3}. Por tanto, el aumento

observado en nuestro estudio en el porcentaje de ciclos con ovocitos propios realizados a mujeres mayores de 40 años puede justificar en parte el aumento en el uso de ICSI. Este aumento ha sido del 6% en el periodo de 1999 a 2001, estabilizándose en los siguientes años. Dado que en estos últimos años el aumento de la ICSI fue 10 veces superior, debemos concluir que otros motivos más importantes deben estar detrás de este significativo aumento. Aunque no disponemos de datos sobre la edad de los varones que se someten a FIV/ICSI, al posponer las mujeres la concepción, la media de edad de los padres también aumentaría, con una proporción significativamente alta de hombres que son padres a sus 50 años^{15,23-26}. Se han descrito cambios en la espermatogénesis relacionados con la edad, con disminución del volumen seminal, de la movilidad y de la morfología espermática, sin tener datos consistentes que confirmen que la concentración espermática también disminuye en edades avanzadas²⁴⁻²⁶.

Es de destacar la evolución paralela de la EOD como indicación de FIV/ICSI y el porcentaje de ciclos realizados a mujeres mayores de 40 años. Algunos autores han observado resultados similares, sugiriendo que ambos factores pueden estar reflejando una misma causa de esterilidad, como sería el fallo ovárico oculto relacionado con la edad^{5,27}, que produciría un descenso en la cantidad y en la calidad ovocitaria que llevaría a los centros a realizar más ICSI⁴.

Como resumen, diremos que si bien la disminución del factor femenino y el aumento del factor masculino, la EOD y la edad materna pueden explicar en parte el aumento en el uso de la ICSI, estos factores no serían determinantes.

Si comparamos los resultados de nuestro estudio con los obtenidos en otros países europeos, vemos que España se encuentra entre los países que más uso hacen de la ICSI⁴, por lo que una vez que hemos descartado las causas clínicas como claves en el uso de la ICSI, otros factores extraclínicos pueden estar involucrados en estas diferencias.

Un primer factor a considerar sería el grado de implantación de la inseminación artificial (IA), pues un porcentaje de parejas que serían tratadas con ICSI (EOD, factor masculino leve) no lo harían al quedar gestantes con IA. Lamentablemente, ni el registro europeo ni el registro SEF nos facilitan datos suficientes para determinar el grado de uso de la IA frente a otras técnicas de reproducción asistida. Los países en los que existen recomendaciones nacionales a favor del uso de la IA son los que menos ICSI realizan²⁸⁻³⁰. En las recomendaciones sobre tratamientos de fertilidad del *National Institute for Clinical Excellence*³⁰, en el Reino Unido, a parejas tanto con esterilidad sin causa aparente como a pacientes con anomalías menores en los parámetros seminales, se les recomienda 6 ciclos de IA antes de entrar en TRA³⁰. Por otra parte, las parejas que no quedan embarazadas mediante IA pasarían a ICSI directamente al ser catalogadas como «fracaso de IA», lo que haría aumentar el uso de la ICSI.

Otro factor a considerar es la utilización de la FIV en casos de factor masculino leve. Diversos estudios comparan las tasas de fecundación y desarrollo embrionario tras realizar ciclos mixtos de FIV e ICSI en casos de factor masculino leve y no encuentran diferencias significativas^{31,32}. Además, Tournaye et al.³³ compararon los resultados de ICSI y de 2 regímenes distintos de FIV con una concentración estándar (0,2 millones de espermatozoides/ml) y una concentración mayor (0,8 millones/ml) en parejas con factor masculino

moderado, usando ovocitos hermanos, y encontraron que las tasas de fecundación eran significativamente menores con la FIV estándar frente a ICSI (37,4 frente a 64,3%), pero eran similares cuando se usaba la FIV con la concentración de espermatozoides mayor (59,6 frente a 67,6%). Finalmente, no había diferencias significativas en las tasas de embarazos. Estos datos se incluyeron en un metaanálisis de 8 ensayos clínicos que comparaban FIV e ICSI con ovocitos hermanos, confirmando tasas de fecundación mayores con ICSI frente a la FIV convencional, pero no comparando ICSI y FIV a altas concentraciones³³. Una manera de confirmar el sobreuso que parece haber de la ICSI en el factor masculino leve será ver la evolución de su uso a partir de la disminución de los límites inferiores de referencia para los parámetros seminales establecidos por la OMS en 2010³⁴.

Un tercer factor a analizar sería la cobertura sanitaria para las TRA, ya que en estudios previos nuestro grupo ha observado diferencias en las prácticas clínicas según fuera el centro público o privado^{35,36}. No obstante, es difícil concluir que exista alguna relación, pues si bien Jain y Gupta⁵ observaron un menor uso de ICSI en centros privados, Jones y Cohen³⁷ no observaron diferencias.

Un cuarto factor a considerar es el número de ovocitos disponibles o el miedo al fallo total de fecundación que tiene lugar en el 2-15% de los casos de FIV en varones con semen normozoospermico o a la recurrencia de ciclos de FIV con baja fecundación (<25% de fecundación), que se da en el 30-50% de dichos ciclos. Esta situación haría que los centros tendieran a realizar ciclos de ICSI a parte o a todos los ovocitos obtenidos tras una punción. Y por último, un factor a tener en cuenta en algunos países, pero no en España, sería la limitación legal a fecundar un número bajo de ovocitos, como ocurre en Italia³⁸.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra que el registro SEF es un registro con participación incompleta y centro a centro, lo cual puede restar validez a nuestros resultados. Sin embargo, como hemos visto a lo largo de esta discusión, nuestros resultados son similares a los observados en registros con participación obligatoria y organizados ciclo a ciclo^{3,7,21} en Australia y Nueva Zelanda (ANZARD) y en el Reino Unido (HFEA).

En conclusión, el uso de la ICSI va en aumento, pero es difícil determinar factores específicos que expliquen estas diferencias. Ya que la ICSI no proporciona mayores tasas de embarazo que la FIV convencional en parejas cuya causa de esterilidad no sea el factor masculino y además supone un incremento en los costes, algunas parejas estériles podrían beneficiarse de un uso menos frecuente de ICSI.

Responsabilidades éticas

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los centros participantes en el registro SEF (www.registrosef.com) la confianza depositada en el comité de registro de la SEF.

Bibliografía

1. Wang YA, Dean J, Sullivan EA. Assisted reproduction technology in Australia and New Zealand 2005. Australian Institute of Health and Welfare, National Perinatal Statistical Unit and the Fertility Society of Australia. Assisted Reproductive Technology Series, Number 11, September, 2007. [consultado 7 nov 2012]. Disponible en: www.npsu.unsw.edu.au
2. De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: Results generated from European registers by ESHRE. European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod. 2010;25:1851-62.
3. cdc.gov/ART/pubs.htm [página en Internet]. Center for Disease Control and Prevention. [actualizada 24 Jul 2012; consultada 1 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ART/pubs.htm>
4. Andersen AN, Carlsen E, Loft A. The Fertility Clinic, section 4071, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark Human Reproduction Update, 2008;14;p. 593-604.
5. Jain T, Gupta RS. Trends in the use of intracytoplasmic sperm injection in the United States. N Engl J Med. 2007;357:251-7.
6. Luceño F, Castilla JA, Gómez-Palomares JL, Cabello Y, Hernández J, Marqueta J, et al. Comparison of IVF cycles reported in a voluntary ART registry with a mandatory registry in Spain. Hum Reprod. 2010;25:3066-71.
7. hfea.gov.uk [página en Internet]. Human Fertilisation & Embryology Authority. [actualizada 28 May 2012; consultada 1 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.hfea.gov.uk>
8. sst.dk [página en Internet]. Danish Health and Medicines Authority. [actualizada 10 Ago 2012; consultada 1 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.sst.dk/>
9. Terava A-N, Gissler M, Hemminki E, Luoto R. Infertility and the use of infertility treatments in Finland: Prevalence and socio-demographic determinants 1992-2004. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;136:61-6.
10. Hurst T, Shafir E, Lancaster P. Assisted reproduction technology in Australia and New Zealand 1997. Australian Institute of Health and Welfare, National Perinatal Statistical unit and the Fertility Society of Australia, 1999. Assisted Reproductive Technology Series, Number 4. [consultado 9 Nov 2012]. Disponible en: www.npsu.unsw.edu.au
11. Jouannet P, Wang C, Eustache F, Jensen TK, Auger J. Semen quality and male reproductive health: The controversy about human sperm concentration decline. APMIS. 2001;109:333-44.
12. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. Br Med J. 1992;309:609-13.

13. Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence for deteriorating semen quality in the United Kingdom; birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *Br Med J*. 1996;312:467-71.
14. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect*. 2000;108:961-6.
15. Lackner J, Schatzl G, Waldhör T, Resch K, Kratzik C, Marberger M. Constant decline in sperm concentration in infertile males in an urban population: Experience over 19 years. *Fertil Steril*. 2005;84:1657-61.
16. Sripada S, Fonseca S, Lee A, Harrild K, Giannaris D, Mathers E, et al. Trends in semen parameters in the Northeast Scotland. *J Androl*. 2007;28:313-9.
17. Paulsen CA, Berman NG, Wang C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: Further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril*. 1996;65:1015-20.
18. Andolz P, Bielsa MA, Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: A study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod*. 1999;14:731-5.
19. Seo JT, Rha KH, Park Y-S, Lee MS. Semen quality over a 10-year period in 22,249 men in Korea. *Int J Androl*. 2000;23:194-8.
20. CDC. Center for Disease Control. National Summary and Fertility Clinic Reports, 2005. US Department of Health and Human Services. Reproductive Health. Assisted Reproductive Technology, 2007. [consultado 30 Oct 2012]. Disponible en: www.cdc.org
21. acaivf.com.au [página en Internet]. Australian and New Zeland Assisted Reproduction Database. [actualizada; consultada 1 Nov 2012]. Disponible en: <http://acaivf.com.au/>
22. Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod*. 2010;25:295-307.
23. Plas E, Berger P, Hermann M, Pflüger H. Effects of ageing on male fertility? *Exp Gerontol*. 2000;35:543-51.
24. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: A review of the literature. *Fertil Steril*. 2001;75:237-48.
25. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive function of the ageing male. *Hum Reprod Update*. 2004;10:327-39.
26. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005;11:261-76.
27. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*. 2008;23:538-42.
28. fertilitetsselskab.dk [página en Internet]. Dansk Fertilitetsselskab. [actualizada 18 Ago 2012; consultada 1 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.fertilitetsselskab.dk/>
29. Hagen EC, Nelen WL, Hermens RP, Braat DD, Grol RP, Kremer JA. Barriers to physicians adherence to a subfertility guideline. *Hum Reprod*. 2005;20:3301-6.
30. [nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) [página en Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence. [actualizada 18 May 2012; consultada 1 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>
31. Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga J-M, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine AM. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in mild male factor infertility. *Hum Reprod*. 2002;17:362-9.
32. Van der Westerlaken L, Naaktgeboren N, Verburg H, Dieben S, Helmerhorst FM. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in patients with borderline semen: A randomized study using sibling oocytes. *Fertil Steril*. 2006;85:395-400.
33. Tournaye H, Verheyen G, Albano C, Camus M, van Landuyt L, Devroey P, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization: A randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Fertil Steril*. 2002;78:1030-7.
34. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
35. Castilla JA, Hernandez J, Cabello Y, Navarro JL, Gomez JL, Pajuelo N, et al. Assisted reproductive technologies in public and private clinics. *Reproductive Biomedicine on line*. 2009;19:872-8.
36. Navarro JL, Castilla JA, Martínez L, Hernández E. Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol*. 2008;138:3-9.
37. Jones HW, Cohen J. IFFS surveillance. Insurance coverage. *Fertil Steril*. 2004;81 Suppl 4:S17-8.
38. La Sala GB, Villani MT, Nicoli A, Valli B, Iannotti F, Blickstein I. The effect of legislation on outcomes of assisted reproduction technology: Lessons from the 2004 Italian law. *Fertil Steril*. 2008;89:854-9.