



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**Impacte de l'exposició aguda i subaguda
a contaminants atmosfèrics
en els resultats de la Fecundació In Vitro**

TESI DOCTORAL

Memòria presentada per aspirar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona
en el programa de doctorat del Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
i Medicina Preventiva

Presentada per:

Mireia González Comadran

Codirectors: Miguel A. Checa i Ramon Carreras

Barcelona, Octubre del 2018

Dedicatòria

Al meu Arnau, per alegrar-me el dia amb el teu somriure.

To you, Lars, my partner in life, for giving me the energy in difficult moments and not letting me quit, for letting me see there is a different kind of life and that I decide what to make of it.

A la meva mare, per ser la millor mare, la meva còmplice, per donar-me la vida i acompanyar-me en aquest viatge, per ser un home on plorar, per comprendre'm com ningú ho ha fet mai, i per ensenyar-me allò que no es troba en els llibres.

I al meu pare, per ensenyar-me que la moneda sempre té una altra cara, per ensenyar-me valors tan importants com l'esforç, el treball, el sacrifici i la perseverància, així els assoliments es degusten millor.

I al meu germà, perquè no en tindria cap de millor, per ser-hi sempre que ho necessito. I a la meva cunyat preferida, per tot lo compartit i el que ens queda per endavant. I a la meva Georgi perquè t'estimo amb bogeria.

Agraïments

Quan vaig començar Medicina acostumava a dir que no sabia què volia fer, però de ben segur que Ginecologia no. I encara recordo anys més tard, l'ansietat amb la que mirava la noia de la meva esquerra, mentre creuava els dits perquè no em treïes la única plaça de MIR de ginecologia que quedava a l'Hospital del Mar, sense saber el què m'esperava per endavant.

Sempre he dit que si tornés enrere no canviaria res del que he fet, per no perdre el que tinc. A vosaltres, MA i Silvia, que sou corresponsables per portar-me pel camí del mal, gràcies per veure'm, per ensenyar-me i estimular-me a créixer en aquest món de la recerca, per compartir la filosofia del "*what's good for you is good for me*", per estar sempre al meu costat, per ser amics. En concret a tu, MA, per creure'm capaç d'un projecte d'aquesta envergadura. I a tu, Sílvia per tot el que fas per mi i que creus que no veig.

També volia agrair al Ramón Carreras per confiar en mi des que era resident, per donar-me aquesta gran oportunitat per desenvolupar-me professionalment en el Servei, primer dins la Medicina Reproductiva, amb la que he après una immensitat, i després en l'endometriosis, una de les meves grans passions. En aquest sentit també volia agrair la Gemma Mancebo, per la paciència que has tingut aquests anys, que "he sigut teva sense ser teva", perquè no ha sigut fàcil compaginar la rutina de l'hospital amb la tesi, però m'has donat l'espai per assolir-ho.

A l'Anna Robles i la Maria Prat, que no me n'oblido. Volia agrair-vos l'esforç que hi heu dedicat al reclutament tot i la pressió assistencial del GIN25.

A tot l'equip del CIRH per el gran esforç que heu dedicat amb aquest projecte, des de l'equip mèdic pel reclutament (Karinna, Maite i Sara, les *queens* del reclutament), i al laboratori de FIV, sobretot la Olga Cairó per custodiar els qüestionaris. Sense oblidar-me del Dr. Brassesco, que des d'un inici va decidir ajudar-me de forma totalment altruista, amb la gran professionalitat i la humilitat que el caracteritza. Volia agrair també a la Paca i l'equip de Quirón-Dexeus, per donar-nos l'empenta final amb el reclutament.

A la Bénédicte Jacquemin, que forma part d'un dels grups de recerca més punters en epidemiologia ambiental a nivell mundial, per ser el meu pilar en l'estadística i introduir-

me en la recerca en epidemiologia. Perquè la seva generositat amb el projecte, i la seva dedicació han contribuït enormement a que poguéssim finalitzar-lo.

També volia agrair a l'Enric, per fer-me reflexionar, perquè gràcies al teu comentari innocent de "I això per a què? Què t'aporta? Què canvia en la teva vida?" he sabut donar-li a la tesi el valor que en realitat té.

Finalment volia agrair a la meua família, en especial al Lars per estar al meu costat de forma incondicional, a ma mare pels ànims, i a l'Arnau per donar-me energia, perquè sense vosaltres no ho hagués pogut assolir.

Mireia González Comadran

24 de Juliol del 2018

*“No és la més forta de les espècies la que sobreviu
i tampoc la més intel·ligent, sinó aquella que
s'adapta millor al canvi.”*

Charles Darwin

Resum

Introducció

La contaminació de l'aire constitueix una important preocupació per la salut pública, per la seva omnipresència i el seu potencial impacte sobre la salut. i es considera una prioritat mundial. Existeix àmplia evidència sobre la seva relació amb malalties cardiovasculars, respiratòries, i el càncer, entre d'altres. Tanmateix, s'ha relacionat amb esdeveniments perinatals adversos i una disminució de la fertilitat en la població general. Malgrat això, existeix certa controvèrsia sobre l'efecte nociu dels diferents contaminants en dones sotmeses a Fecundació In Vitro (FIV), en particular per l'heterogeneïtat en el disseny dels estudis publicats. Aquest projecte es centra en avaluar l'impacte dels diferents contaminants en diferents finestres d'exposició en dones sotmeses a FIV.

Material i mètodes

Es dissenya un estudi de cohorts prospectiu en el que s'inclouen dones sotmeses a FIV que resideixen en les províncies de Barcelona o Girona i s'entreguen qüestionaris d'exposició ambiental. Es recullen dades clíniques, sobre estils de vida, hàbits dietètics i variables sociodemogràfiques, entre d'altres. Es mesuren les exposicions rebudes a l'NO₂ i NO_x, PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM coarse i PM₁₀, en el domicili mitjançant mètodes de regressió de l'ús del sol, per els 15 i 3 dies prèvia transferència embrionària (TE), el mateix dia de la TE i els 7 dies posteriors. S'avalua l'impacte d'aquestes sobre l'èxit reproductiu mitjançant models de regressió multinivell, amb ajust per múltiples contaminants. Aquest projecte ha rebut una beca FIS del "Instituto de Salud Carlos III" (PI13/00454).

Resultats

Es recluten un total de 194 dones que realitzen 486 transferències embrionàries. S'observa un increment del risc d'avortament i de "no gestació" en dones que reben una major exposició a PMs de forma aguda (els 3 dies prèvia TE i el mateix dia de la TE), sent major aquest impacte en ajustar per l'exposició subaguda dels 15 dies previs, mentre que per l'NO₂ i NO_x no s'observen diferències significatives. En ajustar per l'exposició a l'NO₂,

l'increment del risc d'avortament i "no gestació" associat a PMs es magnifica. En canvi, els NO₂ i NO_x mostren una tendència protectora envers l'èxit reproductiu en controlar l'exposició a PM_{2.5}.

Discussió i conclusions

Els resultats d'aquest estudi mostren que un increment en l'exposició a partícules en suspensió de forma aguda té un impacte negatiu sobre els resultats reproductius en dones sotmeses a FIV, mentre que l'exposició subaguda incrementa l'efecte nociu de l'exposició aguda sobre el risc d'avortament i de "no gestació". L'NO₂ no modifica significativament l'èxit reproductiu, però es comporta com un factor d'interacció per les PM.

Arrel d'aquestes troballes es planteja la necessitat de realitzar més estudis prospectius que analitzin l'impacte de la contaminació en les diferents fases del procés reproductiu.

Tanmateix, les autoritats sanitàries haurien de tenir en compte aquestes troballes per les polítiques de salut pública en matèria de regulació de la contaminació, limitació del trànsit i el tipus de combustible, entre d'altres.

Abstract

Introduction

Air pollution is a major concern for public health, due to its extension and its potential impact on health. and it is considered a worldwide priority. There is ample evidence t suggest that air pollution is associated with cardiovascular and respiratory diseases, and cancer, among others. In addition, it has been associated to perinatal adverse events and a decrease in fertility rates in the general population. However, there is some controversy regarding the harmful effects of the different pollutants in women undergoing In Vitro Fertilization (IVF), because of the heterogeneity in the design of these studies. This project focuses on evaluating the impact of air pollutants in different time windows of exposure in women undergoing IVF.

Material and methods

A prospective cohort study that includes women undergoing undergoing IVF who live in Barcelona or Girona is designed, and questionnaires for environmental exposure are released among participants. Data regarding clinical variables, lifestyles, dietary habits and sociodemographic variables, among others, is collected. The exposures received to NO₂ and NO_x, PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM coarse and PM₁₀, are measured at their home addresses, using land use regression models, 15 and 3 days before embryo transfer, the same day of transfer, and 7 days after. The impact of these on reproductive success is evaluated using multi-level regression models, with adjustment for multiple pollutants. This project was funded by “Instituto de Salud Carlos III” (PI13/00454).

Results

A total of 194 women are recruited, that contribute with 486 embryo transfers. An increase in the risk of miscarriage and "non-gestation" is observed among women who exposed to short-term higher levels of PMs (3 days before TE and the same TE day), results that were magnified after adjusting for the exposure 15 days prior to the embryo transfer, while NO₂ and NO_x showed no significant differences. After adjusting for the exposure to NO₂, the risk of miscarriage and “non-gestation” risk associated with PMs is

magnified as compared to the single-pollutant model. In contrast, NO₂ and NO_x show a protective tendency towards reproductive success after controlling the exposure to PM_{2.5}.

Discussion and conclusions

The results of this study show that an increase in exposure to particulate matter has a negative impact on reproductive results in women subjected to IVF, while subacute exposure increases the harmful effect of the acute exposure on the risk of miscarriage and "non-gestation". NO₂ does not modify significantly the reproductive success, but serves as an interaction factor with the PM exposure.

Given these findings, there is a need for prospective studies that aim to analyze the impact of pollution in the different phases of the reproductive process.

However, health authorities should take into account these findings for public health policies regarding the regulation of pollution sources, traffic limitation and fuel type, among others.

ÍNDEX

Índex

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Introducció. Antecedents i estat actual..... | 9 |
| 1.1 | Reproducció humana | 9 |
| 1.2 | Esterilitat..... | 10 |
| 1.2.1 | Definició i epidemiologia | 10 |
| 1.2.2 | Causas d'esterilitat..... | 10 |
| 1.3 | Tècniques de reproducció assistida..... | 13 |
| 1.4 | Estil de vida i fertilitat | 14 |
| 1.4.1 | Edat de la dona | 14 |
| 1.4.2 | Obesitat..... | 15 |
| 1.4.3 | Baix pes i exercici físic..... | 18 |
| 1.4.4 | Hàbits dietètics | 18 |
| 1.4.5 | Estrès | 19 |
| 1.4.6 | Tabaquisme..... | 19 |
| 1.4.7 | Alcohol | 21 |
| 1.4.8 | Factors socioeconòmics i culturals | 21 |
| 1.4.9 | Factors ambientals. Disruptors hormonals | 22 |
| 1.5 | Contaminació atmosfèrica | 24 |
| 1.5.1 | Contaminants atmosfèrics | 24 |
| 1.5.2 | Efectes biològics i patològics dels contaminants atmosfèrics..... | 27 |
| 1.5.3 | Impacte de la contaminació atmosfèrica en la salut | 28 |
| 1.5.4 | Impacte de la contaminació atmosfèrica en els resultats obstètrics..... | 29 |
| 1.5.5 | Impacte de la contaminació atmosfèrica en la fertilitat..... | 30 |
| 2 | Hipòtesi de treball | 35 |
| 3 | Objectius..... | 39 |
| 4 | Metodologia | 43 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.1 | Disseny de l'estudi..... | 43 |
| 4.2 | Definició de la cohort i seguiment..... | 43 |
| 4.2.1 | Criteris d'inclusió..... | 44 |
| 4.2.2 | Criteris d'exclusió..... | 44 |
| 4.2.3 | Càlcul de la grandària mostral..... | 44 |
| 4.3 | Definició de variables..... | 45 |
| 4.3.1 | Variables clíniques..... | 45 |
| 4.3.2 | Estils de vida i factors sociodemogràfics..... | 47 |
| 4.3.3 | Exposició a factors ambientals..... | 49 |
| 4.3.4 | Hàbits dietètics..... | 50 |
| 4.3.5 | Exposició a contaminants atmosfèrics..... | 51 |
| 4.4 | Anàlisi estadístic..... | 53 |
| 4.4.1 | Anàlisi multinivell de l'exposició a contaminants atmosfèrics..... | 53 |
| 4.4.2 | Model d'ajust per factors de confusió..... | 54 |
| 4.5 | Anàlisi de sensibilitat..... | 56 |
| 4.5.1 | Exposició crònica a contaminants atmosfèrics..... | 56 |
| 4.5.2 | Model de regressió per múltiples contaminants..... | 56 |
| 4.5.3 | Anàlisi de resultats en base a la primera transferència de cada pacient ... | 57 |
| 5 | Resultats..... | 61 |
| 5.1 | Anàlisi descriptiu..... | 61 |
| 5.1.1 | Estudi d'esterilitat..... | 61 |
| 5.1.2 | Fecundació in vitro i transferència embrionària..... | 62 |
| 5.1.3 | Resultats reproductius..... | 64 |
| 5.1.4 | Factors sociodemogràfics..... | 65 |
| 5.1.5 | Variables d'exposició a factors ambientals..... | 66 |
| 5.1.6 | Estils de vida..... | 66 |
| 5.1.7 | Hàbits dietètics..... | 67 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.1.8 | Exposició les 24 hores prèvia transferència | 68 |
| 5.1.9 | Contaminació atmosfèrica | 68 |
| 5.2 | Anàlisi comparatiu segons els resultats obstètrics | 70 |
| 5.2.1 | Factors sociodemogràfics | 70 |
| 5.2.2 | Estils de vida i factors ambientals | 73 |
| 5.2.3 | Fecundació in vitro i transferència embrionària | 76 |
| 5.2.4 | Adherència a la dieta mediterrània | 79 |
| 5.2.5 | Exposició a contaminants atmosfèrics..... | 80 |
| 5.3 | Anàlisi de sensibilitat..... | 84 |
| 5.3.1 | Exposició crònica a contaminants atmosfèrics | 84 |
| 5.3.2 | Model de regressió per múltiples contaminants | 87 |
| 5.3.3 | Anàlisi de resultats en base a la primera transferència de cada pacient ... | 90 |
| 6 | Discussió | 95 |
| 6.1 | Tècniques de Reproducció Assistida | 95 |
| 6.1.1 | Estudi d'esterilitat..... | 95 |
| 6.1.2 | Fecundació In Vitro i transferència embrionària..... | 96 |
| 6.1.3 | Resultats reproductius | 96 |
| 6.2 | Factors sociodemogràfics, estils de vida i nutrició | 96 |
| 6.2.1 | Factors sociodemogràfics | 96 |
| 6.2.2 | Estils de vida..... | 97 |
| 6.2.3 | Hàbits dietètics | 99 |
| 6.3 | Contaminació atmosfèrica | 100 |
| 6.3.1 | Impacte de l'exposició crònica..... | 100 |
| 6.3.2 | Impacte de l'exposició aguda i subaguda | 101 |
| 6.4 | Fortaleses i limitacions | 109 |
| 6.5 | Implicacions clíniques i de salut pública | 111 |
| 6.6 | Recomanacions futures | 112 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 7 | Conclusions | 115 |
| 8 | Referències bibliogràfiques..... | 119 |
| 9 | Annexes | 139 |
| 9.1 | Annex 1. Full informatiu sobre l'estudi entregat a les participants | 139 |
| 9.2 | Annex 2. Consentiment informat de l'estudi | 140 |
| 9.3 | Annex 3. Informe d'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació clínica | 144 |
| 9.4 | Annex 4. Qüestionari entregat a les pacients incloses | 145 |
| | Abreviacions | 159 |
| | Índex de taules | 161 |
| | Índex de figures | 163 |

INTRODUCCIÓ
ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL

1 Introducció. Antecedents i estat actual

1.1 Reproducció humana

El potencial reproductiu de l'espècie humana és relativament baix. En una parella jove, la fecunditat mensual màxima no supera el 30% (1). Als 6 mesos fins el 80% de parelles han aconseguit una gestació espontània, i als 12 mesos fins un 90% (2). Passat aquests primers 12 mesos, tan sols un 5% adicional de parelles aconseguiran una gestació espontània.

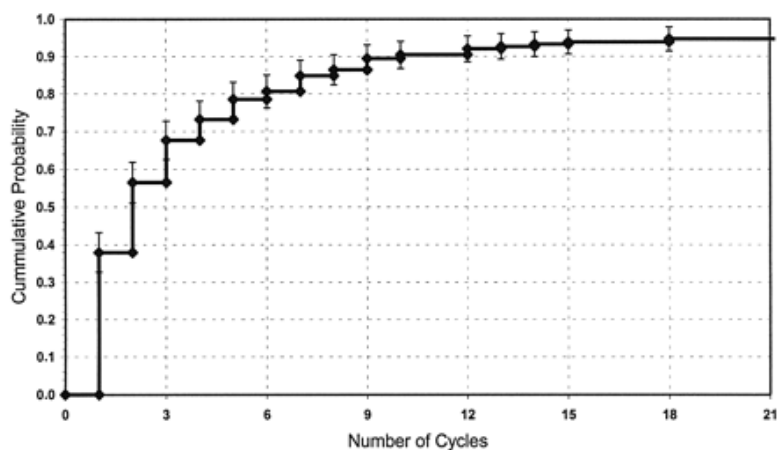


Figura 1. Distribució de la probabilitat acumulada de la concepció al llarg del temps (2)

Existeixen múltiples factors que determinaran en major o menor mesura l'èxit o fracàs del procés reproductiu, i inclouen l'edat, la integritat del tracte genital, la nutrició i l'estil de vida, la reserva de gamets, el desenvolupament i qualitat embrionària, la receptivitat endometrial i l'exposició a contaminants ambientals, entre d'altres.

1.2 Esterilitat

1.2.1 Definició i epidemiologia

L'esterilitat és la impossibilitat d'obtenir una gestació espontània després de 12 mesos de relacions sexuals regulars no protegides, i per primera vegada, el 2009 la Organització Mundial de la Salut (WHO) la defineix com una malaltia (3).

Segons estudis epidemiològics, l'esterilitat afecta el 15% de les parelles en edat reproductiva dels països occidentals. Es postula que l'increment en la prevalença d'esterilitat observat les darreres dècades, es deu a un retard en la maternitat en la societat occidental. Tot i que no es pot excloure el progressiu impacte negatiu del factor masculí, lligat a alteracions en la qualitat seminal derivades dels estils de vida.

1.2.2 Causes d'esterilitat

Les causes d'esterilitat poden afectar els diferents compartiments necessaris per l'èxit reproductiu, i inclouen el factor ovulatori (present en un 20% de les parelles), el factor uterí-tubàric-peritoneal (afectant vora el 30% de parelles), el factor masculí (25-35% de parelles), i en un percentatge molt menor les alteracions genètiques i autoimmunes (4).

Cal considerar que un 40% de les parelles presenten combinacions d'aquests factors exposats, però en un 15% de casos es considera d'origen idiopàtic. L'estil de vida cada cop guanya més rellevància com a causant o contribuent en l'esterilitat, i potencialment podria explicar part d'aquests casos d'esterilitat d'origen idiopàtic.

1.2.2.1 Disfunció ovulatòria

La oligo/anovulació s'associa a esterilitat per una reducció en el número d'ovulacions, o l'etiologia és molt variada. El més freqüent és el síndrome de l'ovari poliquístic (SOPQ), una endocrinopatia caracteritzada per alteracions ovulatòries i metabòliques, que s'acompanyen de hiperandrogenisme, i sovint d'insulino-resistència i obesitat, segons el fenotip. El SOPQ es caracteritza per una hiperinsulinèmia, una augment dels polsos de l'hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH) i un augment inadequat de nivells de la hormona luteïnitzant (LH), una major producció d'andrògens en les cèl·lules de la teca. Aquesta alteració en l'eix hipotàlam-hipofisari-gonadal desencadena

un estat d'oligo/anovulació. Tanmateix, la producció d'andrògens en la teca pot induir la maduració oocitària prematura durant la fase fol·licular empitjorant la qualitat oocitària i una luteïtzació prematura de la granulosa, afectant la qualitat endometrial.

Existeixen altres trastorns que s'associen a una alteració en l'eix hipotàlam-hipofisari-gonadal. L'hipogonadisme hipogonadotrop, es caracteritza per hipoestrogenisme i anovulació, i es considera funcional en dones que realitzen exercici físic intens o que tenen un molt baix pes. Mentre que la hiperprolactinèmia altera la secreció de polsos de GnRH provocant alteracions en la fase lútea i la conseqüent ovulació.

Les alteracions tiroïdals també s'associen a alteracions menstruals i anovulació. Afecten la secreció de LH, produir defectes en la fase lútea, així com alteracions en la producció de la globulina fixadora d'hormones sexuals (SHBG) produint canvis en les concentracions d'estrògens i testosterona. Tant l'hipo com l'hipertiroïdisme deriven en oligo/anovulació i augment la incidència d'avortaments. En el cas de l'hipotiroïdisme subclínic el defecte es centra en un dèficit en la fase lútea.

1.2.2.2 Insuficiència ovàrica primària

La insuficiència ovàrica primària es defineix com l'aparició d'amenorrea abans dels 40 anys acompanyat de hipoestrogenisme i nivells elevats de gonadotropines en mínim dues ocasions. Afecta un 1% de dones aproximadament (5), tot i que pot arribar al 13-30% si l'origen és familiar.

Les causes poden ser genètiques, mediambientals, infeccioses, associades a malalties autoimmunitàries, metabòliques o iatrogèniques (posterior a tractaments oncològics mèdics o quirúrgics). En la majoria dels casos, l'origen roman indeterminat. D'entre les causes genètiques més freqüents hi figuren el síndrome de Turner o l'X-fràgil.

Tanmateix s'han observat variacions ètniques, registrant-se una major incidència en dones afroamericanes i hispàniques de centreamèrica (de fins 1.4%), i sent menor en l'ètnia caucàsica (1%), la xinesa (0.5%) o la japonesa (0.14%) (6).

1.2.2.3 Factor uterí

S'han descrit com a causa d'esterilitat els miomes uterins, pòlips endometrials, les malformacions uterines, i les sinèquies uterines, entre d'altres, per múltiples mecanismes patogènics, tots ells convergint en una reducció de les tasses d'implantació.

En el cas dels miomes, es creu que la distorsió anatòmica de la cavitat endometrial, la contractilitat uterina anormal, el subministrament de sang reduït a l'endometri i la receptivitat endometrial alterada podrien reduir la implantació (7).

1.2.2.4 Factor tubàric

La patologia tubàrica és responsable de fins el 40% casos d'esterilitat per causa femenina, i des d'un punt de vista fisio-patològic s'agrupen en anomalies en la permeabilitat tubàrica de tipus obstructiu, anomalies en la motilitat tubàrica per un desenvolupament deficient de la muscular de la mucosa tubàrica i anomalies en el transport de l'òvul fecundat per disfunció ciliar (8).

L'etiologia infecciosa és la causa més freqüent de disfunció tubàrica afectant fins un 13% de dones després d'una Malaltia Inflamatòria Pèlvica (MPI) (9). El dany tubàric produït per una MPI causa inflamació i canvis tubàrics a llarg termini, com l'aglutinació de fimbries, estenosi i obstrucció tubàrica, hidroalpinx, i engruiximent nodular de la capa muscular en la porció ístmica.

El síndrome adherencial és una altra de les causes més comunes de disfunció tubàrica, ja sigui secundària a una MPI, cirurgia pèlvica, o en el context de l'endometriosis, on poden aparèixer adherències intratubàriques i disfunció ciliar d'origen inflamatori.

1.2.2.5 Endometriosis

L'endometriosis es defineix com la presència de teixit endometrial fora de la cavitat uterina. Afecta aproximadament entre un 10% i 16% de les dones en edat reproductiva i aproximadament entre el 30 i el 40% de les dones amb dolor pelvià crònic i infertilitat, respectivament (10). L'endometriosis té moltes formes de presentació, tot i que clínicament es classifica com a peritoneal, ovàrica i infiltrativa profunda, que sovint es combinen, i es presenten en diferents graus de severitat. Aquest teixit ectòpic indueix una reacció inflamatòria crònica que pot conduir a la formació de fibrosi i adherències, generant una distorsió notable de l'anatomia pèlvica.

Els mecanismes pels quals l'endometriosis indueix esterilitat inclouen la distorsió anatòmica secundària a adherències i fibrosi, anomalies en la fol·liculogènesi (11) i alteracions immunològiques per increment de l'estrès oxidatiu i un desequilibri en els nivells de citocines i interleuquines entre d'altres (12).

1.3 Tècniques de reproducció assistida

Segons la causa i el temps d'esterilitat, així com dels tractaments previs rebuts, la fecundació in vitro (FIV) és una de les tècniques de reproducció assistida (TRA) més utilitzades per aconseguir una gestació.

La FIV consisteix en estimular de manera controlada els ovaris amb diferents pautes d'estimulació. Quan es considera que els ovòcits són madurs es realitza una punció fol·licular eco-guiada (figura 2a), i posteriorment es fecunden in vitro en el laboratori amb una mostra de semen capacitada, ja sigui conjugal o de donant. Si es produeix la fecundació dels ovòcits, als 3-5 dies d'iniciar-se la replicació cel·lular, i segons l'estadi embrionari, es procedeix a la transferència de l'embrió a l'interior de la cavitat uterina (figura 2b), i es procedeix a la vitrificació de la resta d'embrions, en cas d'haver obtingut més d'un embrió evolutiu.

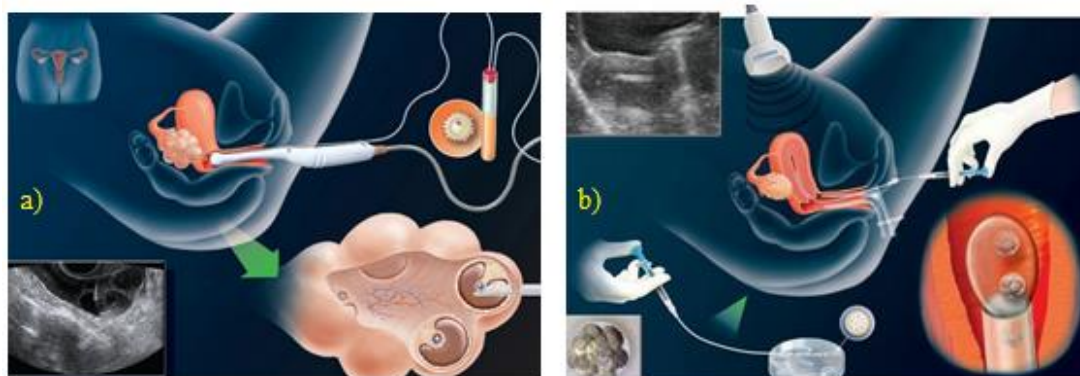


Figura 2. Procés de punció fol·licular eco-guiada (a) i posterior transferència de l'embrió o embrions (b)

En situacions en les que no es pugui fer una transferència embrionària en fresc o no tingui èxit, en un cicle successiu es realitza una preparació endometrial, ja sigui amb un cicle substituït, més freqüentment, un cicle natural o un cicle estimulat, i es procedeix a la transferència embrionària posterior desvitrificació d'un embrió.

A Espanya el número d'embrions a transferir està regulat per la Llei 14/2006 sobre TRA, i es permet un màxim de 3 embrions. Tot i així, des dels centres de Fecundació In Vitro es promou la transferència d'un únic embrió.

1.4 Estil de vida i fertilitat

1.4.1 Edat de la dona

Segons els coneixements actuals sobre la reserva ovàrica s'estima que el l'ovari hi ha entre 5 i 7 milions d'ovòcits aproximadament entre el 4rt i 5è mes de vida intrauterina. En aquest moment s'inicia un procés de fol·liculogènesi, que en arribar la menarquia els nivells de gonadotropines s'eleven fins a nivells que permeten el procés final de fol·liculogènesi, la ovulació.

A mida que l'edat avança es produeix un descens de la reserva ovàrica. Segons un model proposat per Wallace i Kelsey (13), el 95% de dones als 30 anys tenen el 12% dels ovòcits inicials, i als 40 anys el 3% (figura 3).

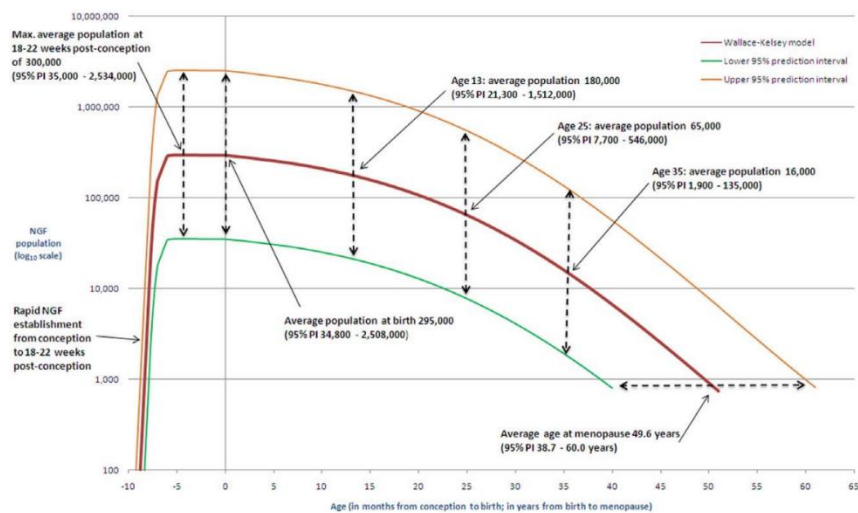


Figura 3. Reserva ovàrica segons l'edat de la dona (13)

Paral·lelament, a mesura que avança l'edat de la dona i disminueix la reserva ovàrica disminueix també la qualitat oocitària. Es creu que aquesta reducció en la qualitat es deu a la no-disjunció meiótica (14). El fus meiótic dels ovòcits de dones amb edat més avançada presenta amb més freqüència alineacions cromosòmiques defectuoses amb la consegüent formació d'embrions aneuploides, com s'observa en la figura 4 (15).

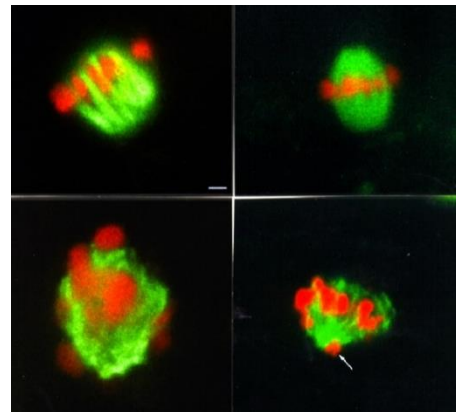


Figura 4. Micrografies del fus meiótic d'ovòcits obtinguts d'una dona entre 20-25 anys (part superior) i de 40-45 anys (inferior) (15)

En la població general, a mida que avança l'edat, la taxa d'embrions aneuploides incrementa, i de forma indirecta la taxa d'avortaments espontanis (16), com es pot observar en la figura 5.

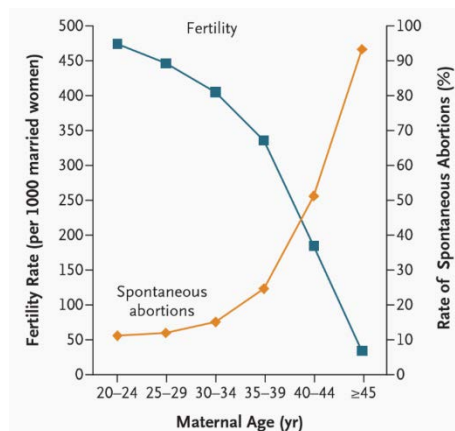


Figura 5. Taxes de fertilitat i avortament en funció de l'edat materna (16)

1.4.2 Obesitat

L'obesitat s'ha convertit en una epidèmia global, i afecta és de 600 milions d'adults a nivell mundial (17). El l'àmbit europeu, el sobrepès afecta un 30-70% dels adults i l'obesitat un 10-30 (18).

La obesitat afecta diferents esferes de la fertilitat (figura 6) (19).

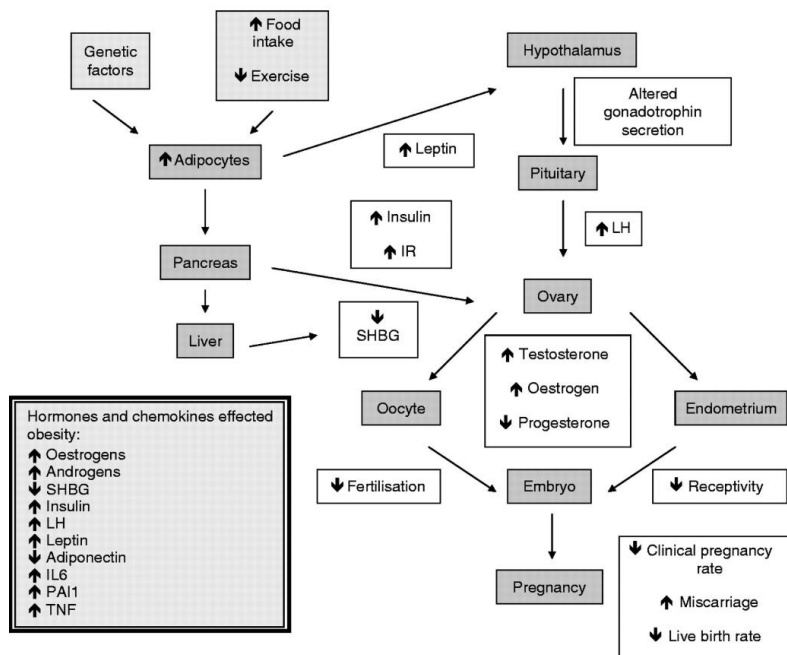


Figura 6. Efectes adversos de l'obesitat sobre la reproducció (19)

- a) *Eix hipotàlem-hipofisiari*: L'augment de leptina observat en dones amb obesitat afecta l'eix hipotalàmic i infra-regula la pulsilitat de la LH (20).
- b) *Factor oocitari*: La obesitat es considera un estat d'inflamació i afecta la qualitat oocitària. S'han detectat nivells més elevats de insulina, triglicèrids i marcadors inflamatoris (lactat i proteïna C reactiva (PCR)) en el líquid fol·licular (21). Tanmateix, la lipotoxicitat derivada d'un excés de triglicèrids en sang s'associa a un increment dels radicals lliures d'oxigen (RLO) i deriva en estrès mitocondrial (22) i morfologia anòmala en el complex cúmulus-ovòcit (23).
- c) *Factor embrionari*: l'embrió és susceptible a la lipotoxicitat i l'estrès oxidatiu derivat de la obesitat. En dones obeses, els embrions en estadi de blastocist tenen menor cel·lularitat en el trofocderma, absorbeixen pitjor la glucosa i presenten nivells de triglicèrids majors (24).
- d) *Factor endometrial*: el procés de deciduïtzació endometrial podria estar afectat, compromentent la receptivitat endometrial i reduint les taxes d'implantació, tot i que existeix certa controvèrsia al respecte (25).

1.4.2.1 Inflamació induïda per l'obesitat

La inflamació és un important mediador patogènic en el desenvolupament de la resistència a la insulina induïda per l'obesitat, i les cèl·lules immunitàries residents en el teixit adipós juguen un paper important en la regulació d'aquesta inflamació induïda per l'obesitat (26), com es pot observar en la figura 7.

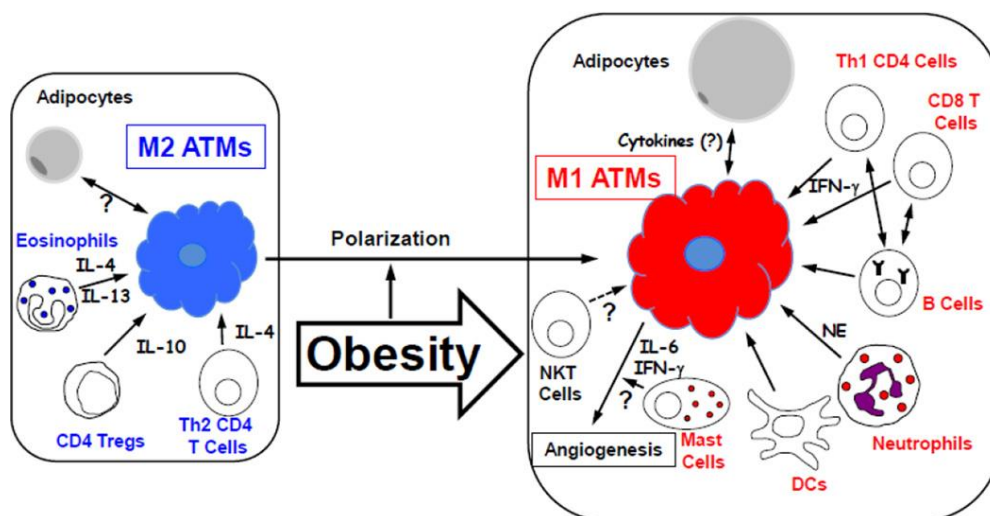


Figura 7. Rol de les cèl·lules immunitàries del teixit adipós en el desenvolupament de la inflamació induïda per l'obesitat (26)

El teixit adipós conté la majoria dels tipus de cèl·lules immunitàries, i en el cas de l'obesitat els seu recompte i els nivells d'activació incrementen, en particular els macròfags. També es troben altres cèl·lules pro-inflamatòries en el teixit adipós, com els neutròfils, les cèl·lules T1 CD4, cèl·lules T CD8, cèl·lules B, cèl·lules dendrítiques i mastòcits. Tanmateix, el teixit adipós també conté cèl·lules antiinflamatòries que contraresten les cèl·lules pro-inflamatòries que són responsables de la inflamació induïda per l'obesitat en aquest teixit, i inclouen les cèl·lules T reguladores CD4, les cèl·lules T2 CD4 i els eosinòfils. Per tant, la inflamació del teixit adipós està condicionada per la regulació de l'homeòstasi de cèl·lules immunitàries pro i antiinflamatòries, i l'obesitat decanta l'equilibri cap a un estat més pro-inflamatori.

La inflamació induïda per l'obesitat és una inflamació de baix grau que produeix nivells molt més baixos de citocines circulants. Es considera una inflamació crònica i s'assembla en especial a l'observada en l'aterosclerosi, que és una de les complicacions de la síndrome metabòlica, juntament amb la

resistència a la insulina i la desregulació de lípids (27). Tanmateix, l'obesitat induïx una disfunció endotelial responsable de la remodelació patològica del teixit adipós visceral i l'augment de la inflamació (28).

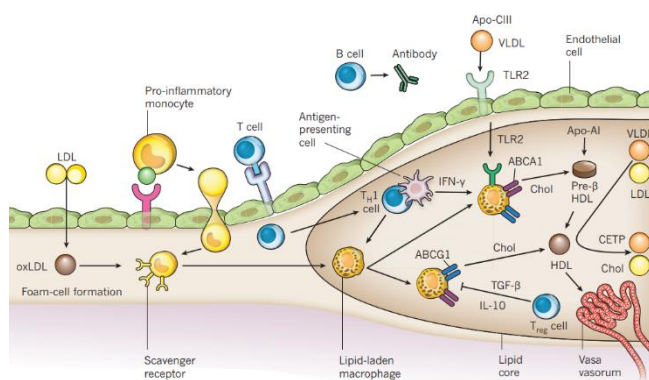


Figura 8. Intersecció entre inflamació i metabolisme lipídic a nivell endotelial (27)

D'altra banda, la resistència a la insulina es coneix àmpliament com el defecte metabòlic que uneix l'obesitat amb les malalties cardio-metabòliques relacionades, que inclouen la diabetis mellitus tipus 2, la hipertensió, l'aterosclerosi i inclús el càncer. També és àmpliament acceptada l'estreta relació entre la resistència a la insulina en la obesitat i la inflamació del teixit adipós, tot i que no queda clar si aquesta inflamació és crucial per el desenvolupament de la resistència a la insulina o aquesta darrera precedeix l'inici del procés inflamatori (29).

1.4.3 Baix pes i exercici físic

L'exercici físic i/o reduir el pes redueix els nivells de leptina plasmàtics i d'andrògens lliures, restaurant l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal restaurant la ovulació.

L'exercici físic modula la ovulació via regulació de l'eix hipotàlem-hipofisiari-gonadal reduint la activitat de l'eix hipotàlem-hipofisiari-adrenal. Tanmateix, la realització d'exercici físic moderat de forma regular s'ha associat a una reducció en els marcadors d'inflamació sistèmica, exercint un efecte protector sobre malalties inflamatòries cròniques, incloent la cardiovascular (30).

Tot i així, en dones amb molt baix pes o que realitzen exercici físic intens, la crema calòrica excessiva, junt amb els nivells baixos de leptina i els nivells fluctuants d'opioides derivats de l'exercici estan involucrats en una disfunció de l'eix hipotàlem-hipofisiari-adrenal (31).

1.4.4 Hàbits dietètics

La dieta juga un paper central en la regulació de la inflamació crònica (32–34). Diètes amb alta ingesta de midons refinats, sucres i àcids grassos saturats, pobres en antioxidants naturals i fibra de fruites i grans sencers, i pobres en àcids grassos omega-3 pot causar activació del sistema immune innat, degut a una producció excessiva de citocines pro-inflamatòries associades a una producció reduïda de citocines antiinflamatòries.

En contrast, existeix àmplia evidència sobre els beneficis de la dieta mediterrània (MD) en termes de reducció de risc cardiovascular, síndrome metabòlic i diabetis mellitus tipus 2 (35).

En aquest sentit, la MD és rica en polifenols i àcids grassos insaturats. S'ha observat que una alta adherència a la MD suplementada

amb oli d'oliva verge i fruits secs s'associa a una disminució de la inflamació sistèmica,

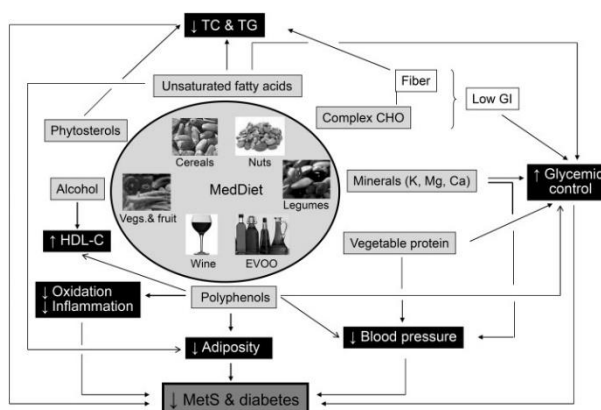


Figura 9. Associació entre dieta mediterrània i salut cardio-metabòlica (35)

i les xifres de tensió arterial, un increment de l'activitat antioxidant endògena i una reducció de l'estrès oxidatiu (36).

1.4.5 Estrès

Estudis en model animal han objectivat que l'estrès indueix un retard o inclús inhibició del pic preovulatori de LH induït per la GnRH (37).

En el model humà, existeix certa discrepància sobre els mecanismes involucrats en la subfertilitat en dones sotmeses a estrès psicològic. La resposta hormonal associada a l'estrès estimula l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal i l'eix simpàtic-adrenal-medul·lar. A través de l'eix adrenal es produeix un increment de corticotropina (ACTH) hipofisiària que promou l'alliberació de glucocorticoides; i a través de l'eix medul·lar es produeix un increment en la producció de catecolamines (adrenalina i noradrenalina) i una estimulació de la innervació simpàtica a nivell dels ganglis limfàtics activant de forma global el sistema immune en sang perifèrica, via limfòcits T i B, cèl·lules *natural killer* (NK), entre d'altres (38). Aquest desequilibri entre la resposta cel·lular Th1 versus Th2 es coneix que podria estar implicat en una reducció en les tasses d'implantació (39).

L'alteració en la fertilitat podria estar relacionada amb una alteració en el procés d'ovulació, una reducció en la qualitat oocitària derivada de canvis en l'ambient intrafol·licular induïts per les hormones de l'estrès, o una alteració en al implantació embrionària (40–42).

1.4.6 Tabaquisme

El tabac conté més de 4.000 substàncies, i d'entre les substàncies tòxics més rellevants s'hi troben la nicotina, el cadmi i els hidrocarburs policíclics aromàtics.

Existeixen evidència sobre l'impacte del sobre la fertilitat a diferents nivells:

a) *Ovàric*: s'han detectat metabòlits tòxics en el líquid intrafol·licular derivats de la nicotina i el cadmi, considerant-se nocius pel desenvolupament i maduració fol·licular (43,44). Tanmateix, s'ha descrit un ambient fol·licular androgènic deriva d'una reducció dels nivells d'estrògens intrafol·licular i un augment de la rati andrògens/estrògens (45). Globalment s'han descrit nivells d'hormona antimulleriana (AMH), un marcador de reserva ovàrica, en dones fumadores respecte les dones no fumadores (46).

- b) *Tubàric*: el tabac ha demostrat en el model animal disminuir la quantitat de cèl·lules ciliars i disminuir el moviment ciliar necessari pel transport dels gamets i/o embrió. També s'ha observat una disminució de la capacitat de l'ovòcit i una disminució en la contractilitat infundibular així com un increment en l'adhesivitat de l'ovòcit a l'infundíbul (47).
- c) *Embrionari*: s'han identificat metabòlits tòxics en els blastòmers de l'embrió, l'endometri i el fluid uterí, que podrien de forma potencial comprometre el desenvolupament embrionari. Estudis en model animal han observat necrosis de cèl·lules embrionàries exposades a dosis elevades de cadmi (48,49), una major presència de blastòmers multi-nucleats i un compromís en el desenvolupament embrionari (50). Els benzopirens inhibeixen la proliferació de les cèl·lules del trofoblast induint una alteració en el procés d'implantació (51).

Tot i que els mecanismes exactes involucrats en aquest processos no es coneixen amb exactitud, existeix suficient evidència contundent de l'impacte negatiu del tabaquisme sobre la fertilitat.

També hi ha evidència creixent que el tabaquisme afecta negativament els resultats de les TRA.

Un metanàlisis publicat el 2009 sobre el consum de tabac i les TRA va descriure un impacte negatiu del tabaquisme sobre l'èxit reproductiu. Concretament, les probabilitats combinades d'embaràs clínic i de naixement per cicle en dones fumadores es reduïen quasi al 50% respecte les no fumadores, mentre que el risc d'avortament es duplicava (52).

Alguns autors també han registrat una reducció en la taxa d'implantació en dones fumadores sotmeses a FIV, amb embrions transferits de qualitats morfològicament comparables als de dones no fumadores, recolzant la teoria de l'efecte nociu sobre la receptivitat endometrial (53). Aquestes troballes es recolzen per dos estudis successius on s'observa per un costat una disminució del gruix endometrial el dia de la TE (54), i d'altra banda una reducció en la taxa de gestació en relació a la intensitat del consum de tabac en dones sotmeses a TE amb òvuls de donant (55).

1.4.7 Alcohol

Estudis animals han objectivat una alteració en la pubertat femenina, afectant el creixement i salut òssia, derivat de canvis hormonals secundaris a una activació de l'eix hipotàlem-hipòfisi-gonadal. El seu consum també s'ha relacionat amb trastorns menstruals, cicles irregulars i anovulació, inclús menopausa precoç (56).

En un estudi multicèntric europeu amb més de 10.000 parelles, es va observar una reducció en la fecunditat en dones amb un consum elevat d'alcohol (més de 7 unitats per setmana) comparat amb dones amb un consum moderat o baix (57).

Tot i no conèixer-se amb exactitud els mecanismes involucrats, es postula que l'increment en els nivells d'estrògens disminuirien la producció d'hormona fol·liculostimulant (FSH) per retroalimentació negativa, reduint la fol·liculogènesi i consegüentment inhibint la ovulació. Es postula que l'alcohol podria exercir un efecte negatiu directe sobre la maduració oocitària, el desenvolupament embrionari del blastocist i la implantació (58,59).

Varis autors han investigat la possible relació entre el consum d'alcohol i els resultats reproductius entre les dones sotmeses a TRA, i les troballes suggereixen que la ingesta moderada d'alcohol durant l'any previ a les TRA no sembla tenir un impacte significatiu en l'èxit reproductiu, però la ingesta immediatament abans o durant un cicle de FIV podria resultar perjudicial (60). El grup de Klonoff-Cohen (61) va observar un augment del risc d'avortament i una disminució en la taxa de gestació en relació al consum d'alcohol la setmana prèvia a la TE, inclús per ingestes mitges de 6.1 i 7.1 g/dia, respectivament.

1.4.8 Factors socioeconòmics i culturals

Més enllà de qüestions d'equitat, la investigació sobre desigualtats ambientals té implicacions importants per a la salut.

El nivell socioeconòmic és una variable àmpliament utilitzada en l'àmbit de l'epidemiologia ambiental. La hipòtesi del *triple jeopardy in environmental justice* recolza que individus amb un nivell socioeconòmic baix (1) reben una major exposició a contaminants i altres riscos ambientals, (2) incrementen la seva susceptibilitat a una mala salut, com a conseqüència d'estressors psicosocials com l'estrès crònic, i menys

oportunitats per adoptar conductes que promouen la salut, resultant en (3) disparitats en la salut que es veuen impulsades per factors ambientals (62–65)

En medicina reproductiva, varis autors recolzen la teoria que la reserva ovàrica s'afecta en dones amb un nivell socioeconòmic baix, observant-se una disminució dels nivells de AMH i de recompte de fol·licles antrals, proposant l'estrès i estats de malnutrició com a factors contribuents (66). Tanmateix, aquests grups mostren una major tendència a endarrerir la consulta mèdica davant d'un problema de fertilitat agreujant el problema (67).

En contrapartida, el nivell socioeconòmic alt s'ha associat a un retard en la cerca de fertilitat, comportant un augment de l'edat de la dona en el moment de cercar fertilitat.

Tot i aquestes disparitats, no s'han detectat diferències significatives en quant a la resposta als tractaments de fertilitat entre diferents grups ètnics (68).

1.4.9 Factors ambientals. Disruptors hormonals

Múltiples estudis recolzen la hipòtesi que els factors ambientals són causa d'esterilitat (69). Existeixen substàncies en el medi ambient, conegudes com a disruptors hormonals o xenoesterògens, que tenen la capacitat d'alterar la síntesi, el metabolisme, la capacitat d'unió a lligands o inclús l'expressió gènica de les hormones (70), augmentant la sensibilitat a aquest efecte si l'exposició es dona en fases crítiques com ho és la organogènesis.

El disruptors hormonals interfereixen el sistema endocrinològiques per diferents vies:

- a) *Activació o inhibició dels receptors a nivell de membrana cel·lular o intracel·lular nuclear* segons les seves propietats químiques, hidròfila versus lipòfila, respectivament. Substàncies com el dietilestilbestrol actuen com activadors dels receptors d'estrògens, mentre que la genisteïna, segons la dosi, exercirà activitat estrogènica (a dosis baixes) ó antiestrogènica (a dosis elevades), i d'altres com el bisfenol A actuen d'inhibidors dels receptors estrogènics (71).
- b) *Senyalització no genòmica*, que es succeiria a nivell del citoplasma cel·lular. Es postula que substàncies com el dietilestilbestrol, el bisfenol A o la gisteïna, entre altres (38).
- c) *Modulació enzimàtica* de l'activitat hormonal, desplaçant les hormones de reductases, hidrogenases esteroidals o del citocrom P450, inhibint la seva

metabolització i derivant en una acumulació d'hormones esteroidals. En són exemple les isoflavones o el bisfenol A (38).

- d) *Modificacions epigenètiques* (72) com a via de disrupció hormonal per mecanismes de metilació de l'àcid desoxiribonucleic (ADN) o la modificació de les histones. L'epigenoma fetal és especialment susceptible, donat que totes les cèl·lules de l'organisme tenen el mateix ADN i encara no han iniciat la diferenciació. Disruptors com el bisfenol A, el dietilestilbestrol, la genisteïna, el metoxi-clor o l'arsènic tenen capacitat per fer modificacions epigenètiques.

Les fonts d'exposició a factors ambientals poden trobar-se en productes naturals o manufacturats, a partir d'emissions industrials, aliments, productes cosmètics o de neteja. Es detallen de forma individual en la taula 1.

Taula 1. Fonts d'exposició a factors ambientals. Taula adaptada (38)

| Factor ambiental | Font d'exposició habitual |
|----------------------------------|---|
| Plom | Tabac, aliments contaminats |
| Mercuri | Ingesta de peix contaminat |
| PCB (Bifenils policlorats) | Lubricants industrials, aliments contaminats |
| DDE (diclorbisfeniletilè) | Insecticida (fora del mercat), aliments contaminats |
| Ftalats | Detergents, xampús, perfums, productes cosmètics |
| Bisfenol A | PVCs i altres plàstics, ampolles |
| Genisteïna (isoflavona) | Llegums, soja, complements dietètics. |
| Dietilestilbestril | Fàrmac recomanat com a complement per la gestació en la dècada dels 40. |
| PFOS (àcid perfluoroctasulfònic) | Embalatge d'aliments, recobriments antiadherent dels utensilis de cuina |
| Dioxines | Aliments contaminats |

Es postula que el síndrome de disgenèsia ovàrica seria el mecanisme pel qual els disruptors afecten la fertilitat, i inclouria una ampli ventall d'alteracions: malformacions urogenitals, endometriosis, miomes uterins, fallo ovàric precoç i síndrome d'ovari poliquístic.

1.5 Contaminació atmosfèrica

Estudis epidemiològics han descrit una associació consistent entre l'exposició a llarg termini a contaminants atmosfèrics i la morbimortalitat cardiovascular, així com malalties respiratòries incloent càncer de pulmó. El 2013, el Centre Internacional de Recerca sobre el Càncer (*International agency for Research on Cancer* o IARC), la divisió de la WHO que coordina la recerca contra el càncer, la va classificar com a carcinògena per la raça humana (73).

Els contaminants que deriven de les emissions de trànsit, les centrals elèctriques, les emissions de la indústria i agricultura, i la calefacció domèstica són els que presenten major impacte sobre la salut humana (74), i inclouen el diòxid de sofre, les partícules en suspensió, l'òxid de nitrogen (NO₂), l'ozó (O₃), benzens i formaldehids.

1.5.1 Contaminants atmosfèrics

1.5.1.1 Partícules en suspensió

Les partícules en suspensió (*particulate matter* o PM), destaquen per ser un dels principals contaminants que afecten la qualitat de l'aire. Són partícules sòlido-líquides, complexes, que es mantenen suspeses a l'aire en forma d'aerosols, i que estan formades principalment per compostos inorgànics, però també de compostos orgànics i biològics. Tots aquests compostos són capaços de modificar diverses activitats biològiques, incloent alteracions en la producció de citocines, equilibri de factors de coagulació, funció pulmonar, símptomes respiratoris i funció cardíaca.

La seva producció depen principalment dels fenòmens naturals i de l'activitat humana. Els incendis, els volcans i la pols atmosfèrica són les principals fonts naturals de les PM. Les fonts antropogèniques són la font predominant de PM (26) i inclouen els combustibles fòssils, les emissions derivades de la indústria i el trànsit (75). La major part de metalls pesats tòxics en l'aire, com el crom, plom, arsènic, cadmi i níquel també són importants fonts de partícules en suspensió (76).

Es classifiquen segons la seva mida, i les seves propietats patogèniques venen determinades tant per la seva grandària com per la seva composició (77).

- $PM_{0.1}$: Les partícules ultrafines amb diàmetre inferior a $0.1 \mu\text{m}$, arriben fins al pulmó per difusió browniana, penetrant directament en el teixit pulmonar i passar a la circulació sistèmica.

- $PM_{2.5}$: les partícules fines tenen un diàmetre inferior a $2.5 \mu\text{m}$, i poden arribar fins als alveols

(zona d'intercanvi de gasos al pulmó) dispostant-se per sedimentació o difusió browniana, podent arribar fins a la circulació sistèmica. Aquestes partícules fines tenen una elevada capacitat d'absorbir substàncies tòxiques com els metalls pesats i microorganismes

- PM_{10} : són partícules amb un diàmetre inferior a $10 \mu\text{m}$. Les PM_{10} i la fracció PM coarse (PMs entre 2.5 i $10 \mu\text{m}$) es dipositen en la via aèria superior (tràquea i bronquis) per impactació o sedimentació.

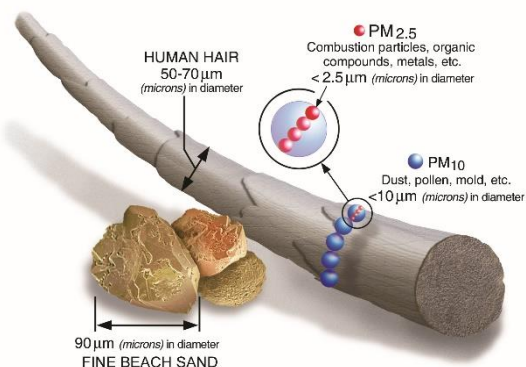


Figura 10. Comparativa de la dimensió de les partícules en suspensió

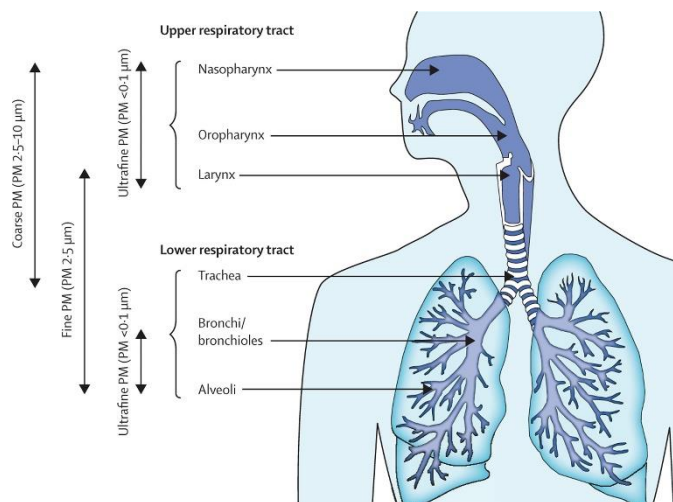


Figura 11. Dipòsit compartimental de partícules en suspensió (77)

Els nivells de $PM_{2.5}$ absorbance s'utilitzen com a indicador del sutge relacionat amb el trànsit. Es mesura per la quantitat de carboni elemental present en els filtres, l'absorció del qual es veu fortament afectada per fonts locals com el trànsit.

1.5.1.2 Diòxid de nitrogen

En l'aire urbà a l'aire lliure, la presència de NO_2 es deu principalment al trànsit. L'òxid nítric (NO_x), que s'emet per vehicles de motor o altres processos de combustió, combina amb oxigen a l'atmosfera, produint NO_2 . Mentre, en els domicilis o espais tancats es produeix principalment per escalfadors i estufes de gas.

L' NO_2 i altres òxids de nitrogen també són precursors d'una sèrie de contaminants secundaris nocius com l' O_3 i les PM (78), i tenen un paper important en la formació de la pluja àcida. L'exposició a NO_2 pot afectar la salut independentment dels efectes d'altres contaminants. Tanmateix, perquè la seva presència està estretament lligada a la formació o presència d'altres contaminants de l'aire, és difícil determinar els efectes de la salut atribuïbles a NO_2 individualment.

L'evidència sobre l'efecte de l' NO_2 sobre la salut, de la mateixa manera que per les PM i altres contaminants prové d'estudis epidemiològics observacionals, exposicions humanes controlades a contaminants i toxicologia animal (79). Les dades observacionals deriven de l'aire lliure, on l' NO_2 és un dels components d'una mescla complexa de diferents contaminants, i per tant la seva interpretació és complicada. A nivell urbà, en l'atmosfera, els òxids de nitrogen que produeixen NO_2 són emesos predominantment per vehicles, per això es consideren un fort indicador de l'exposició al trànsit (80).

D'altra banda, l' NO_x i l' NO_x són precursors d'una sèrie de contaminants secundaris en ser sotmesos a unes reaccions fotoquímiques (figura 12) que en ocasions requereixen temps segons els paràmetres meteorològics i les condicions de l'atmosfera, i l'aire pot viatjar fins que no s'han generat aquests contaminants secundaris.

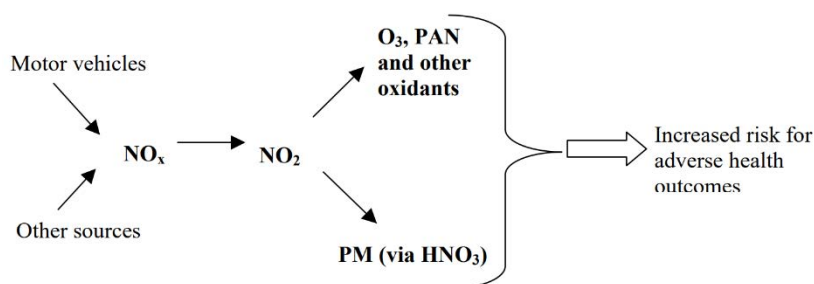


Figura 12. Reaccions fotoquímiques dels òxids de nitrogen (79)

Els riscos per a la salut dels òxids de nitrogen poden derivar tant del propi NO_2 com dels seus productes de reacció, incloent O_3 i partícules en suspensió secundàries(79).

1.5.1.3 Monòxid de carboni

La principal font de monòxid de carboni (CO) deriva dels volcans i els incendis forestals, la crema de combustibles fòssils, els motors de combustió interna com els vehicles i el tabaquisme. En l'atmosfera promou la formació de radicals peròxid, els quals reaccionen amb l'NO per formar NO₂ i amb l'oxigen per formar O₃.

Al inhalar-se el CO s'uneix ràpidament a l'hemoglobina dels hematies formant la carboxihemoglobina, un compost més estable que l'oxihemoglobina, evitant que els hematies absorbeixin oxigen.

1.5.1.4 Diòxid de sofre

La principal font de producció del diòxid de sofre (SO₂) és la combustió de sulfur elemental. La font natural principal és la d'origen volcànic, i l'antropogènica la combustió del carbó i el petroli.

1.5.1.5 Ozó

L'O₃ és l'oxidant fotoquímic més importat de la troposfera. Es forma mitjançant reaccions fotoquímiques en presència de contaminants precursors com l'NO_x i compostos orgànics volàtils. Les concentracions d'O₃ tenen patrons estacionals i diürns i varien segons l'estació i l'ubicació (79). En els centres urbans on la producció de NO és major, l'O₃ és depurat convertint l'NO en NO₂, i per tant la concentració disminueix; en canvi en zones rurals les concentracions de O₃ poden incrementar (78).

1.5.2 Efectes biològics i patològics dels contaminants atmosfèrics

Un dels principals efectes biològics més rellevants és l'estrés oxidatiu que generen, gràcies a la generació de RLO i l'acumul progressiu de cèl·lules inflamatòries, induint una reacció inflamatòria pulmonar i sistèmica (81).

Tant les PM com l'NO₂ provoquen una lesió en l'endoteli vascular secundari a la citotoxicitat derivada de la producció de citocines pro-inflamatòries i factors de necrosi tumoral α , entre d'altres, a més de l'estrès oxidatiu (82), generant una disfunció endotelial en els mecanismes de vasodilatació i activitat fibrinolítica (83).

S'han observat nivells elevats de fibrinògen, trombina endògena, l'antigen activador tissular del plasminògen, inhibidor de l'activador del plasminògen tipus 1 a nivell plasmàtic durant l'exposició a concentracions elevades de PM_{2.5}, NO₂, CO (84). Les partícules en sang poden induir l'activació plaquetària i la cascada de la coagulació, incrementant el risc de trombosis coronària, i promovent la formació d'arteriosclerosi (85). També s'han descrit augments en el recompte plaquetari i un increment en la concentració de factors procoagulants (incloent el fibrinògen) (86,87).

D'altra banda, el grup de Marchini (88) va observar en el model animal patrons anormals en la respiració mitocondrial, induint una insuficient producció d'adenosine trifosfat (ATP) i la subseqüent disfunció bioenergètica cel·lular.

L'SO₂, segons estudis in vitro i posteriorment en model animal, redueix la síntesi de ADN i és capaç d'induir alteracions cromosòmiques, intercanvis de cromàtides germanes i micronuclis (89) així com alteracions derivades de l'estrés oxidatiu, desaparició de les crestes mitocondrials i degeneració mitocondrial subseqüent (90).

1.5.3 Impacte de la contaminació atmosfèrica en la salut

L'estrés oxidatiu i la inflamació sistèmica promouen la disfunció endotelial, la hipercoagulabilitat i la formació d'aterosclerosi, que representen les bases per l'inici de la malaltia cardiovascular.

En un meta-anàlisi recent es va evaluar aquesta associació sobre 11 cohorts europees que van participar en l'ESCAPE Project (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*), amb 110,166 participants i un seguiment mig de 11.5 anys. Es va observar un increment de 18% d'events aguts coronaris per cada increment anual de PM_{2.5} de 5 µg/m³ s'associava a un increment del 13% d'infarts aguts de miocardi (91).

L'any 2010 la WHO llista les PM_{2.5} com la 13^a causa de mortalitat a nivell mundial, mentre la *American Heart Association* el mateix les descriu com un factor de risc controlable per events cardiovasculars (92).

La inflamació a nivell pulmonar s'associa a un increment del risc de desenvolupar hiperreactivitat bronquial i asma, i increments aguts en els nivells de contaminació s'associen a major taxa d'ingrés hospitalari per exacerbació de l'asma tant en nens com en adults (93).

En un comunicat l'any 2005 (94), la WHO afirma que les PM_{2.5} són causants del 3% de mortalitat per malaltia cardiopulmonar, del 5% de mortalitat per càncer de tràquea,

bronquis i pulmó, i de fins l'1% de mortalitat per infeccions respiratòries en nens d'edat inferior a 5 anys. Sent la major part d'aquesta mortalitat, el 65%, en països asiàtics, on els nivells de contaminació atmosfèrica són majors.

També s'ha descrit, segons dades d'un meta-anàlisis increment del risc de desenvolupar diabetis mellitus tipus 2, en relació a una major exposició a llarg termini a contaminants atmosfèrics com les PM_{2.5}, PM₁₀ i NO₂ (95).

1.5.4 Impacte de la contaminació atmosfèrica en els resultats obstètrics

L'impacte de la contaminació atmosfèrica en els resultats obstètrics també ha guanyat interès en les darreres dècades.

S'ha observat que una major exposició a PM, en particular les PM_{2.5}, i l'NO₂ s'associen a baix pes al néixer (pesos inferiors a 2.500 grams) i en el cas de les PM_{2.5} també una major incidència de part preterme (abans de les 37 setmanes) i de infants petits per l'edat gestacional (amb pesos inferiors al percentil 10) (96,97), tot i que aquestes associacions no són consistents en els diferents estudis realitzats (96).

Aquestes troballes es creuen relacionades amb els mecanismes patogènics descrits prèviament. Es postula que l'estrés oxidatiu, la disfunció endotelial i l'estat de hipercoagulabilitat promouien un empitjorament de la perfusió transplacentària (98,99), induint un cert retard de creixement respecte el potencial teòric del recen nascut (100).

El grup de Clemente (97) va plantejar si l'impacte de l'exposició a l'NO₂ a l'inici de la gestació podria repercutir en el creixement postnatal. Resultats d'aquest estudi van mostrar que el retard de creixement intrauterí secundari a l'exposició a NO₂ durant el primer trimestre, perdurava durant el primer any de vida.

L'exposició a contaminants durant la gestació també s'ha associat a una disminució de la funció pulmonar durant la infància, i un major risc de desenvolupar asma (101), així com major risc de desenvolupar autisme (102,103). Els mecanismes que encara no queden aclarats, però es postula que estaria involucrada l'epigenètica i la metilació de l'ADN promoguda pels contaminants, com a factors predisponents per aquestes malalties.

1.5.5 Impacte de la contaminació atmosfèrica en la fertilitat

Múltiples autors han observat un impacte negatiu en la fertilitat davant de determinats contaminants atmosfèrics.

Extrapolant els efectes biològics dels diferents contaminants en altres esferes, es postulen varis mecanismes:

- a) La disrupció endocrina podria alterar l'eix neuroendocrí-gonadal i desequilibrar la producció hormonal (104). Els metalls pesats que contenen les PM s'han associat a ovotoxicitat derivat de la disminució observada en el nombre de fol·licles antrals.
- b) Impacte negatiu en els paràmetres de qualitat seminal (105).
- c) Dany directe sobre l'embrió en desenvolupament, secundaria a: (1) una lesió mediada pel sistema immune (106); (2) un disrupció en el patró normal de segregació de les dues línies cel·lulars (trofèctoderma i massa cel·lular interna) en l'estadi de blastocist (107); (3) hipòxia fetal secundària a un increment en la concentració de carboxihemoglobina (108).
- d) Canvis en el compartiment vascular o el microambient uterí (104).

1.5.5.1 Fertilitat humana en la població general

L'impacte sobre la salut global dels diferents contaminants atmosfèrics sobre la població en general i l'efecte sobre els resultats obstètrics amb l'exposició en la dona gestant ha portat a molts autors a plantejar-se l'efecte de l'exposició prèvia gestació i en els inicis del desenvolupament embrionari.

Previ al desenvolupament d'aquest projecte, vam realitzar una revisió sistemàtica per avaluar l'impacte de la contaminació atmosfèrica sobre la fertilitat (109). Segons els resultats d'aquesta revisió, es va observar una reducció en la fertilitat de la població general exposada a majors concentracions de PM (110,111). Tanmateix es va observar un impacte negatiu en la tasa de gestació clínica, amb una reducció en la tasa de fecundabilitat de 0.78, per cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'increment de $\text{PM}_{2.5}$, i del 0.72 per cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 .

Quant a la tasa d'avortaments, tant el grup de Faiz (112) com de Mohorovic (113) van observar un increment dels avortaments amb increments de exposició a NO_2 i SO_2 , tot i que el grup de Green (114), al valorar el trànsit mig anual màxim en un radi de 50 metres, no va observar diferències significatives.

1.5.5.2 Model animal

Alguns estudis amb model animal han permès valorar l'efecte biològic d'alguns contaminants en el desenvolupament embrionari, el procés d'eclosió, l'assignació i morfologia de la massa cel·lular interna i quin seria el potencial impacte sobre l'èxit reproductiu. Seguint un model muri, el grup de Januário (115) va observar una ruptura en el patró normal de segregació de les primeres 2 línies cel·lulars en estadi de blastocist (la massa cel·lular interna i el trofocoderm) amb rates exposades a majors concentracions de DEP (*Diesel Exhaust Particles*). Aquesta disrupció sembla comportar una reducció de volum de la massa cel·lular interna de fins el 39% per l'exposició de DEP més baixa, de 0,2 µg/cm² (figura 1), secundari a un possible canvi d'especialització cel·lular cap a un patró placentari. Aquesta alteració en el patró normal de segregació en l'estadi de blastocist s'ha observat en altres estudis, associant-se a una pèrdua del potencial implantatori (116). Aquests canvis tradueixen de forma indirecte l'impacte de les PM sobre el desenvolupament embrionari, donat que les DEP derivades de les emissions del trànsit són un dels principals constituents de les PM (117).

Per exposicions a NO₂ i PM₁₀, el grup de Mohallem (118) va observar una reducció en la taxa d'implantació en rates.

1.5.5.3 Població amb esterilitat sotmesa a TRA

L'impacte de la contaminació atmosfèrica també s'ha avaluat en dones amb subfertilitat, sotmeses a FIV.

En la revisió realitzada pel nostre grup, es va detectar una disminució en la taxa de nounats vius en dones sotmeses a FIV i TE a majors exposicions a NO₂ i PM₁₀. No es va observar un impacte negatiu en dones sotmeses a major exposició a O₃.

Tanmateix es va observar una major taxa d'avortaments en dones en el quartil d'exposició major a PM₁₀ (119), amb una *odds* rati (interval de confiança) (OR (IC)) de 5.05 (1.04 – 25.51). En un estudi paral·lel, el mateix grup va valorar si l'impacte en la població subfèrtil estava en situació de vulnerabilitat, i al comparar l'impacte de les PM₁₀ en la població general i la població sotmesa a FIV, va observar una taxa d'avortament comparable, amb una OR de 2,58, IC 95% 1,63-4,07, amb un increment del 3% per unitat d'augment de PM₁₀ en la fase fol·licular del cicle (120).

HIPÒTESI DE TREBALL

2 Hipòtesi de treball

L'exposició a increments de contaminació atmosfèrica de forma aguda i subaguda s'associa a una major taxa d'avortament i una disminució en la taxa de gestació clínica en dones sotmeses a un cicle de Fecundació In Vitro.

OBJECTIUS

3 Objectius

L'objectiu principal del projecte és avaluar l'impacte de l'exposició aguda i subaguda a contaminants atmosfèrics en els resultats de la Fecundació In Vitro.

Els objectius específics són:

- Identificar quins contaminants que s'associen a un pitjor resultat reproductiu
- Identificar en quina finestra d'exposició un increment en els nivells de contaminació pot tenir més major impacte en el resultat reproductiu en dones sotmeses a FIV.
- Avaluar si existeix una possible interacció entre l'exposició crònica o subaguda amb l'efecte de l'exposició aguda sobre el resultat reproductiu en dones sotmeses a FIV.
- Avaluar si existeix una interacció entre diferents contaminants en l'impacte sobre el resultat reproductiu en dones sotmeses a FIV.

METODOLOGIA

4 Metodologia

4.1 Disseny de l'estudi

Es realitza un estudi de cohorts prospectiu en el que s'inclouen dones que resideixen a les províncies de Barcelona o Girona, que són sotmeses a fecundació in vitro i transferència embrionària a l'Hospital del Mar, CIRH-Eugin (Centre d'Infertilitat i Reproducció Humana) i Hospital Universitari Quirón-Dexeus i que compleixin els criteris d'inclusió.

4.2 Definició de la cohort i seguiment

Es proposa formar part del projecte a tots les dones que es sotmeten a un cicle de fecundació in vitro i transferència embrionària en els centres esmentats, i se'ls entrega un document informatiu sobre el projecte (annex 1) junt amb el consentiment informat (annex 2), aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica del Parc de Salut Mar (Nº de projecte 2013/5249/I) (annex 3). En el moment de l'acceptació es procedeix a la signatura del consentiment informat i s'entrega un qüestionari sobre exposició ambiental (annex 4), que recull informació relacionada amb els següents factors: factors sociodemogràfics, ocupació, consum de tabac, alcohol i drogues, història residencial, consum d'aigua, exposició a productes de neteja i altres productes químics, la realització d'activitat física, el tipus de transport emprat, els hàbits dietètics; i un mini-qüestionari sobre l'exposició ambiental les 24 hores prèvies a la transferència (annex 4) que recull l'exposició al tabac i el mètode de transport emprat per la transferència. Tanmateix, es proposa a les pacients que accepten la participació en l'estudi d'incloure les transferències que es realitzen posteriorment, actualitzant les dades del mini-qüestionari d'exposició aguda les 24 hores prèvies a la transferència embrionària.

S'assigna un codi alfa-numèric a cada pacient en el moment de la signatura del consentiment informat. Les dades són tractades de forma confidencial mitjançant la protecció dissociada reversible, respectant els principis de l'acord de Helsinki.

Amb la participació a l'estudi, les pacients autoritzen l'accés a la història clínica, i l'anàlisi de dades referents a l'estudi d'esterilitat, el procés de fecundació in vitro i els resultats reproductius posteriors a la transferència embrionària.

S'estableix l'Hospital del Mar com a centre de referència per l'arxiu de la documentació referent a l'estudi.

Aquest projecte ha rebut finançament a través d'una beca FIS del "Insituto de Salud Carlos III" (PI13/00454).

4.2.1 Criteris d'inclusió

Es consideren criteris d'inclusió:

- Realització d'un cicle de fecundació in vitro amb òvuls propis
- Realització d'un cicle de fecundació in vitro amb semen de parella o de donant
- Residir en la comarca de Barcelona o Girona

4.2.2 Criteris d'exclusió

S'exclouen pacients que compleixin algun d'aquests criteris:

- Comprensió limitada o nul·la del català o castellà
- Cancel·lació del cicle de FIV
- No obtenció d'embrions evolutius
- No entrega del qüestionari d'estils de vida o contaminació atmosfèrica
- No autorització per l'ús de la direcció del domicili particular.

4.2.3 Càlcul de la grandària mostral

Acceptant un risc alfa de 0.05 i un risc beta inferior al 0.2 en un contrast unilateral d'hipòtesi, calen 308 dones amb un nivell d'exposició superior al recomanat segons els nivells establerts per la OMS (nivells de 40 µg/m³ per NO₂, 10 µg/m³ per les PM_{2.5} i 20 µg/m³ per les PM₁₀) i 154 en el grup de dones amb exposició inferior, per detectar un increment del risc d'un 30%, si la taxa de avortament en el grup d'exposicions baixes a contaminants és del 0.15. S'ha estimat una taxa de pèrdues de seguiment del 5%. S'ha utilitzat l'aproximació de POISSON.

4.3 Definició de variables

S'avaluen totes les variables referents a l'estudi d'esterilitat, al procés de FIV i TE, així com els resultats reproductius de la transferència. Tanmateix es recullen totes les variables que puguin tenir un impacte en l'èxit reproductiu, i inclouen l'estil de vida, l'*status* sociodemogràfic, el consum de tabac i els hàbits dietètics, entre d'altres.

També es té en consideració l'exposició a certs contaminants ambientals tant en l'àmbit laboral com domiciliari, així com als contaminants atmosfèrics.

Les variables que s'analitzen es detallen a continuació.

4.3.1 Variables clíniques

S'analitzen dades obtingudes en els respectius centres de reclutament tant per anamnesi com per ecografia i analítica de sang, referents a l'estudi d'esterilitat, el procés de FIV i TE, així com els resultats reproductius.

4.3.1.1 Estudi d'esterilitat

En l'estudi d'esterilitat es considera el tipus d'esterilitat (primària o secundària) i la causa de l'esterilitat, que inclou tan factors masculins com femenins, de causa mixta, parella femenina o mare soltera, així com l'existència de varis factors coexistents.

Els factors masculins es categoritzen segons: oligoastenozoospermia (OA) lleu, OA moderada, OA severa, azoospermia (tant obstructiva com secretora), fragmentació elevada (\geq al 30%), apoptosi elevada (\geq al 20%), estrès oxidatiu, FISH alterat, test de ploïdies alterat, i meiosi alterada.

Dins els factors femenins es considera el factor edat (\geq 40 anys), la baixa reserva ovàrica, insuficiència ovàrica precoç i oculta, l'endometriosi, el factor tubàric, el SOPQ, altres endocrinopaties, la patologia uterina (inclou les malformacions uterines com l'úter doble o septa, i les sinèquies), i els avortaments de repetició.

Com a marcador de reserva ovàrica s'utilitza l'hormona antimulleriana (AMH) en ng/mL com a *gold standard*, i en el seu defecte el recompte de fol·licles antrals (RFA) o el valor de FSH i estradiol. La FSH i estradiol es mesuren com a variables numèriques contínues, mesurades en mUI/mL i pg/mL, respectivament.

Es consideren marcadors de baixa reserva ovàrica una AMH < 1 ng/mL, una FSH \geq 10 mUI/mL ó FSH <10 si l'estradiol és \geq 80 pg/mL, o un RFA \leq 3.

4.3.1.2 *Fecundació in vitro i transferència embrionària*

Les variables referents al protocol d'estimulació ovàrica controlada, inclouen l'aplicació de protocol amb agonistes (aGnRH) *versus* antagonistes de la GnRH (antGnRH), l'ús de protocols de baixa resposta i el tipus (testosterona transdèrmica, hormona de creixement, DHEA, estimulació mínima o altres), la dosis de gonadotropines total, el nombre de dies d'estimulació, el nombre de fol·licles majors de 16mm el dia de la inducció a l'ovulació, i el fàrmac emprat per induir la ovulació (hCG *versus* aGnRH).

En quant al resultat de la fecundació in vitro es consideren el nombre de ovòcits recuperats (en metafase II, metafase I i profase), el tipus de fecundació, el nombre d'ovòcits fecundats i nombre d'embrions en D+2, D+3 ó blastocist (+D5), segons el moment en què tindrà lloc la transferència.

Tanmateix es té en compte si la transferència d'embrions es realitza en fresc o diferida, el tipus de preparació endometrial (cicle natural, substituït o estimulat), el nombre d'embrions transferits, els dies de vida dels embrions transferits (en D+2, D+3 o blastocist) i la seva qualitat.

Els centres de reclutament apliquen els criteris ASEBIR (Associació per l'Estudi de la Biologia de la Reproducció) per la valoració morfològica dels ovòcits, embrions precoços i blastocists (121).

4.3.1.3 *Resultats reproductius*

L'èxit reproductiu es mesura amb la positivitat de la β -HCG posterior a la transferència i amb l'ecografia de comprovació.

El resultat reproductiu es classifica inicialment com a: a) no gestació, b) gestació clínica, c) avortament clínic, d) avortament bioquímic, e) gestació extra-uterina, i f) avortament induït en cas de malformació fetal o cromosomopatia.

De cara a l'anàlisi estadístic, a fi de reduir el nombre de categories intravariàble, les pacients s'agrupen en:

- a) no gestació;
- b) gestació clínica, que engloba les gestacions que es finalitzen per patologia fetal;

- c) avortament, que engloba clínic, bioquímic i gestació extrauterina, patologies que podrien respondre a un procés inflamatori.

No es distingiran els gestacions úniques de les múltiples independentment del nombre d'embrions que es transfereixen.

4.3.2 Estils de vida i factors sociodemogràfics

Es consideren els següents estils de vida i factors sociodemogràfics.

4.3.2.1 IMC

L'Índex de Massa Corporal (IMC) es calcula a partir del pes i la talla recollits en la primera consulta de Medicina Reproductiva en els respectius centres, segons la següent fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Kg/m}^2$$

Segons criteris de la WHO (122) es considera normopès l'IMC entre 18.5 i 24.9, baix pes < 18.5, sobrepès entre 25.0 i 29.9 i obesitat si l'IMC és \geq a 30.0.

4.3.2.2 Factors sociodemogràfics

S'avaluen els factors sociodemogràfics segons les dades obtingudes dels qüestionaris, i inclouen l'edat (calculada a partir de la data de naixement), la ètnia, el nivell d'estudis assolit i la ocupació.

L'edat s'obté a partir de la data de naixement, i es categoritza en dones amb edats inferiors als 35 anys, entre 35 i menys de 40 anys i superior a 40 anys.

L'ètnia engloba la caucàsica, ameríndia, gitana, asiàtica, negre i magrebí entre d'altres.

El nivell d'estudi assolit contempla la manca d'estudis o els estudis de primària, els estudis de secundària o similar, i estudis superiors que inclouen diplomatura, llicenciatura o grau, el màster o post-grau i el doctorat.

En quant a la situació laboral les pacients s'agrupen segons si l'ocupació és a temps complet, a temps parcial, si estan desocupades o es dediquen a les seves tasques.

A partir de les dades ocupacionals recollides en els qüestionaris s'estima per a cada participant l'índex socioeconòmic segons criteris ISCO-08 (*International Standard Classification of Occupations* revisada el 2008) (123) i es categoritza en 10 classes.

Posteriorment es dicotomitza les posicions ocupacionals ISCO en dues categories (excloent la categoria 10 que fa referència a ocupacions militars):

- “alta”: classes ISCO 1-3, que inclou directors i gerents, professionals científics i intel·lectuals, tècnics i professionals de grau mig; o
- “baixa”: classes ISCO 4 a 9, que inclou personal auxiliar administratiu, treballadors de serveis, venedors de comerços i mercats, agricultors, oficials i operaris).

4.3.2.3 *Tabac*

El consum de tabac es calcula a partir de la informació facilitada a través dels qüestionaris. Les pacients es classifiquen segons si són fumadores en el moment de la inclusió, ex-fumadores o mai han sigut fumadores. En el cas de ser fumadores actives, com a mesura d'inflamació crònica es calcula l'índex de paquet any (IPA) a partir del nombre de cigarretes consumides al dia, segons la següent fórmula:

$$\text{IPA} = (\text{nombre de cigarretes al dia} \times \text{anys de consum}) / 20$$

Tanmateix, s'utilitza l'índex de paquet dia (IPD) per monitoritzar de forma més fiable la intensitat de l'exposició subaguda al fum del tabac, mesura que s'ha descrit ser més acurada per mesurar el risc cardiovascular(124).

4.3.2.4 *Alcohol i altres drogues*

Les dades referents al consum d'alcohol es deriven del qüestionari, on es recull el tipus de beguda i la freqüència de consum. A partir d'aquestes dades i junt amb la graduació de les diferents begudes alcohòliques (cervesa 5°, vi 12°, licors 30°, whisky 40° i ginebra/rom 42°) es calculen els grams d'alcohol al dia (GAD) consumits segons la següent fórmula:

$$\text{GAD} = (\text{mL} \times \text{graduació} \times 0.8) / 100$$

Tanmateix es recullen les dades dels qüestionaris referents al consum d'altres drogues així com el tipus i la freqüència de consum.

4.3.2.5 *Exercici físic*

L'exercici físic es mesura a partir de les dades recollides en els qüestionaris, on es detalla el tipus i la intensitat de l'activitat física, la durada i la freqüència a la setmana.

Aquests *items* s'han extret d'un qüestionari internacional d'activitat física validat (125) (IPAQ *short form* – *International Physical Activity Questionnaire*).

L'activitat física es categoritza en activitat física vigorosa, activitat física moderada i activitat física lleu o hàbit sedentari.

4.3.3 Exposició a factors ambientals

Les variables per avaluar l'exposició a contaminants ambientals es recullen en el qüestionari, i engloben l'exposició a contaminants en l'àmbit laboral, els derivats de l'ús de productes de neteja i cosmètica, el consum d'aigua, l'ús d'aire condicionat al domicili i el tipus de calefacció.

4.3.3.1 Exposició laboral

En l'àmbit laboral es l'exposició a contaminants ambientals es categoritza segons si l'exposició és a productes químics o a altres com l'exposició tèrmica, a agents biològics o radiacions. Dins l'exposició a productes químics s'hi inclouen els agents citostàtics i citotòxics, els cosmètics, als productes de neteja, construcció i químics de laboratori.

4.3.3.2 Productes de neteja i cosmètics

L'exposició a contaminants derivats dels productes de neteja es mesura segons la freqüència de neteja en el domicili, l'ús de productes que inclouen lleixiu, amoníac, sulfumant, esprais, productes perfumats o netejavidres, l'ús de guants durant la neteja i si es rep ajuda d'una altra persona per la realització d'aquesta tasca.

En quant als productes cosmètics, es tenen en compte principalment l'ús de tints, banys de color, gels, decoloració, metxes, henna, entre d'altres, i la freqüència d'ús anual.

4.3.3.3 Consum d'aigua

El consum d'aigua s'avalua segons la quantitat d'aigua consumida (mesurada en litres al dia – L/d), la procedència de l'aigua i l'ús de filtres específics. La quantitat d'aigua consumida es categoritza segons si es consumeix menys d'1 L/d, entre 1 i 2 L/d o més de 2 L/d.

4.3.4 Hàbits dietètics

Els hàbits dietètics s'extreuen del qüestionari segons la freqüència de consum dels principals grups alimentaris (annex 4), el consum de productes ecològics, biològics o orgànics i la freqüència setmanal de consum.

Per avaluar els hàbits dietètics s'aplica la puntuació del bMDS (*brief Mediterranean diet screener*). A partir de les respostes obtingudes amb el qüestionari es calcula un score que mesura l'adherència a la MD (126). Per aquest càlcul es consideren 10 grups d'aliments: a) verdures (de fulla verda i altres); b) fruites (cítrics i altres); c) productes làctics; d) carn vermella i embotits; e) productes integrals; f) peix; g) llegums; h) fruits secs; i) vi negre; i j) oli d'oliva. El consum pels diferents grups es classifica segons s'observa en la taula 2, en tertils i s'assigna 1 punt a la fruita i verdura, les llegums, els productes integrals, les nous i l'oli d'oliva, en el tertíl més baix, 2 punts en el tertíl mig i 3 en el tertíl superior. Els productes làctics, i la carn vermella i embotits es codifiquen inversament, donat que són aliments que no formen part de la MD. Al consum de vi d'entre 1 i 2 copes al dia s'assigna un 3, mentre que un consum superior a 2 copes al dia rep una puntuació de 1. A partir d'aquesta codificació es calcula l'adherència a la dieta mediterrània, amb valors que oscil·len entre 10 (baixa adherència) i 30 (adherència

Taula 2. Mètode de puntuació per a la dieta mediterrània

| Grups d'aliments | | Puntuació segons el tertíl de distribució | | |
|--|----------------|---|-----------|-----------|
| | | 1r tertíl | 2n tertíl | 3r tertíl |
| Llegums (fesols, pèsols i lleties) | 1 ració | 1 | 2 | 3 |
| Verdures verdes i verdures de col (enciam, endívia, bròquil, etc.) | 1 ració | 1 | 2 | 3 |
| Altres verdures | 1 ració | 1 | 2 | 3 |
| Carns vermelles, salsitxes, embotits (carn de porc, vedella, xai, salami, bratwurst, etc.) | 1 ració | 3 | 2 | 1 |
| Peix blau (tonyina, sardina, salmó, etc.) | 1 ració | 1 | 2 | 3 |
| Altres peixos (bacallà, llenguado, etc.) | 1 ració | 1 | 2 | 3 |
| Productes làctics (formatge, llet sencera, etc.) | 1 ració | 3 | 2 | 1 |
| Cítrics i baies (taronges, llimones, kiwis, maduixes, etc.) | 1 peça o ració | 1 | 2 | 3 |
| Altres fruites | 1 peça o ració | 1 | 2 | 3 |
| Productes integrals | 1 ració | 1 | 2 | 3 |
| Oli d'oliva | 1 cullerada | 1 | 2 | 3 |
| Fruits secs (ametlles, nous, etc.) | 1 ració | 1 | 2 | 3 |
| Vi negre | 1 copa | 1 | 2 | 3 |

òptima) i es classifica en 2 grups, amb puntuacions de 10 a <20 i de 20 a 30 segons si tenen baixa o alta adherència a la MD, respectivament.

4.3.5 Exposició a contaminants atmosfèrics

Es mesura l'exposició als següents contaminants: NO₂, NO_x (que engloba l'NO₂ i l'NO), PM₁₀, PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance i PM coarse (inclou les PM amb diàmetres > a 2.5 µm i < a 10 µm)

L'exposició individual als contaminants atmosfèrics es mesura a partir de l'adreça del domicili de les pacients incloses, tenint en compte possibles canvis d'adreça durant la participació en l'estudi.

A fi d'avaluar la variabilitat de les estimacions de les concentracions de la contaminació atmosfèrica intraurbana s'han desenvolupat mètodes d'interpolació geoestadística, models de dispersió i models de regressió de l'ús del sòl (LUR). Aquest darrer s'utilitza cada cop més per modelar la variació espacial a petita escala en les concentracions de la contaminació atmosfèrica i estimar l'exposició individual. En concret, per mesurar la contaminació de les pacients de l'estudi, s'ha utilitzat models LUR desenvolupats dins el projecte ESCAPE.

El projecte ESCAPE es va dissenyar per estudiar els efectes de la contaminació atmosfèrica, mesurant les exposicions segons l'adreça individual dels participants de l'estudi amb models LUR desenvolupats en campanyes específiques de monitorització en un total de 36 àrees d'estudi, incloent Barcelona, per els diferents contaminants PM₁₀, PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance, PM coarse (127), l'NO₂ i NO_x (128,129). Les mesures de PM es van realitzar en 20 llocs de control per ciutat o àrea, i les de NO_x en 40 llocs de control, durant tres períodes de dues setmanes per lloc en la temporada de temperatura freda, calenta i una temperatura intermèdia. Per desenvolupar aquest models d'exposició es van estimar les concentracions anuals mitjanes.

L'estimació de les exposicions es realitza a partir d'un sistema d'informació geogràfica (GIS), que emmagatzema informació sobre variables que seran utilitzades com a potencials variables predictores en els models de regressió de l'ús del sòl. Aquestes variables de predicció inclouen la composició del trànsit i la seva intensitat en el carrer més proper, la distància al carrer més proper, la densitat de població, l'ús de la terra, variables topogràfiques com l'altitud i la pendent, variables meteorològiques, així com

les coordenades geogràfiques dels llocs de monitorització. A partir de les coordenades geogràfiques, les concentracions mitjanes dels contaminants i els valors de les variables predictorres, s'han desenvolupat models de regressió per predir les concentracions de contaminants en localitzacions sense mostrejar, tècnica coneguda com a modelització de regressió de l'ús del sòl (130).

En les pacients incloses en l'estudi, s'apliquen aquests models LUR i mètodes de regressió logística per estimar les exposicions a contaminants de forma subaguda, tenint en compte les adreces individuals. S'estableixen com a referència per l'anàlisi les exposicions als següents dies:

- 15 dies previs a la transferència (coincidint amb l'inici de la fase proliferativa endometrial)
- 3 dies previs a la transferència (un cop iniciada la fase secretora)
- el mateix dia de la transferència (durant la finestra d'implantació)
- 7 dies posteriors (un cop el blastocist ha implantat en la superfície de l'endometri)

Les exposicions es mesuren com a variable continua, i addicionalment es categoritzen segons els valors de referència establerts per la WHO (131).

4.4 Anàlisi estadístic

L'anàlisi estadístic es realitza amb el software STATA 13.1.

Es realitza un estudi descriptiu de la població inclosa, que inclou l'edat i IMC, variables sociodemogràfiques, variables referents al procés de FIV i TE, factors ambientals, hàbits dietètics i variables d'exposició als contaminants atmosfèrics. Per les variables numèriques es comprova la normalitat mitjançant histograma i l'estudi *Skewness-Kurtosis* (establint la normalitat per valors de $p > 0.05$). Les variables numèriques normals s'expressen en mitja \pm desviació estàndard (DE), les numèriques que no segueixen una distribució normal amb la mediana (percentil 25, percentil 75), i les variables categòriques amb número (percentatge).

Tanmateix, es realitza un estudi comparatiu per les diferents variables segons el resultat reproductiu, categoritzat en termes de "gestació evolutiva", "no gestació", o "avortament", i s'eliminen de l'anàlisi els avortaments induïts per patologia fetal i les gestacions ectòpiques, donat que responen a altres factors causals no relacionables amb l'exposició a contaminants. Les variables categòriques es comparen mitjançant la prova χ^2 , les numèriques amb distribució normal mitjançant l'anàlisi de la variància *one-way ANOVA*, i les de distribució no-normal amb la prova de Kruskal Wallis.

4.4.1 Anàlisi multinivell de l'exposició a contaminants atmosfèrics

Segons el disseny de l'estudi, cada pacient pot aportar més d'un cicle de FIV, i de cada cicle es poden generar més d'una transferència embrionària, en el supòsit de no tenir èxit en una transferència embrionària prèvia (veure figura 13).

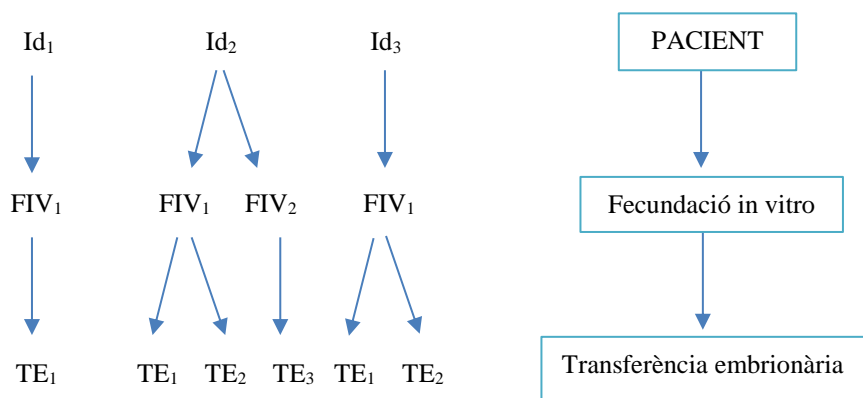


Figura 13. Estructura jeràrquica de la població inclosa en l'estudi

Aquesta estructura jeràrquica impedeix el compliment de la hipòtesi de independència, i donat que un mateix individu tendirà a respondre de manera similar a una exposició, qualssevol estimació realitzades amb els mètodes de regressió tradicionals es traduiria en una estimació errònia.

Per compensar aquest efecte *clustering*, es realitza un anàlisi multinivell, que des d'un punt de vista estadístic, permet solucionar la limitació de l'ús de models de regressió múltiple que invaliden la hipòtesi d'independència quan es presenta major homogeneïtat entre individus d'un mateix grup respecte a individus de diferents grups.

Així, per avaluar l'impacte dels diferents contaminants atmosfèrics sobre els resultats reproductius es realitza un anàlisi de regressió logística multinivell, els 15 i 3 dies previs a la transferència, el mateix dia de la transferència i als 7 dies posteriors.

L'impacte dels contaminants s'avaluen en increments de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per l' NO_2 i NO_x , de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per les $\text{PM}_{2.5}$ i les PM coarse, i de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per les $\text{PM}_{2.5}$ absorbance i les PM_{10} , i els resultats s'expressen en OR (IC 95%).

4.4.2 Model d'ajust per factors de confusió

Per seleccionar aquelles variables a incloure en el model de regressió multivariant, es realitza prèviament un anàlisi exhaustiu dels potencials factors de confusió així com aquelles variables que es distribueixin de forma asimètrica segons el resultat reproductiu. Tanmateix es consideren pel model variables que contribueixen a la inflamació sistèmica, com el tabaquisme o l'obesitat, i variables correlacionades de forma directa amb la contaminació atmosfèrica, com la qualitat embrionària, i que puguin esbiaixar l'impacte real de la contaminació atmosfèrica sobre l'èxit reproductiu.

Finalment s'inclouen en el model d'ajust l'edat de la dona, l'IMC, el tabaquisme mesurat en índex paquet dia (considerat com a un major predictor de la inflamació subaguda derivada del consum de tabac(124)), el nivell socioeconòmic, l'adherència a la dieta mediterrània, el número d'embrions transferits, la qualitat embrionària dels embrions transferits, i el tipus de preparació endometrial (cicle estimulat versus cicle natural/substituit).

Tanmateix es quantifica la proporció de valors *missing* de les variables de confusió, i en el cas de l'IMC, aquesta proporció és del 11.8%, valor superior el 10%. Per això, a fi de no perdre les dades d'aquestes pacients en els model de regressió, es realitza una inferència estadística mitjançant la imputació múltiple de valors *missing*.

Prèvia inclusió en el model d'ajust es corrobora l'absència de correlació entre les variables analitzant el coeficient de correlació de Pearson.

4.5 Anàlisi de sensibilitat

4.5.1 Exposició crònica a contaminants atmosfèrics

Es realitza un primer anàlisi de sensibilitat per valorar l'impacte de l'exposició crònica a contaminants (sense extrapolació temporal) en la fertilitat de la població inclosa, en termes de taxa de gestació i d'avortament.

Per quantificar l'exposició crònica de forma atemporal assignem les mitges anuals de cada contaminant i per cada individu en el seu domicili, i l'impacte es mesura a través d'una regressió lineal en model cru per increments de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per l' NO_2 i NO_x , de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per les $\text{PM}_{2.5}$ i de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per les PM_{10} , expressant els resultats en OR (IC 95%).

Tanmateix es realitza un anàlisi secundari per valorar si l'exposició crònica sense extrapolació temporal o l'exposició subaguda (la rebuda els 15 dies prèvia TE, en l'inici de la fase proliferativa endometrial) modifiquen l'efecte de l'exposició aguda als contaminants.

4.5.2 Model de regressió per múltiples contaminants

Atès que els individus estan exposats a molts contaminants atmosfèrics alhora que estan molt correlacionats entre si, cal tenir en compte el fenomen d'exposició multi-contaminant. L'anàlisi de l'impacte en la salut de múltiples contaminants és complex, entre d'altres per l'elevada correlació entre ells sovint impossibilita l'ús de mètodes estadístics estàndard. Tanmateix cal considerar la possible existència d'interacció entre els contaminants, i la relació potencial no lineal entre l'exposició i l'efecte (132).

Per això s'avalua amb models de regressió logística multivariant i multinivell l'impacte dels diferents contaminants en les diferents finestres d'exposició seguint un disseny de múltiples contaminants. D'aquesta manera es mesura l'impacte de les diferents partícules en suspensió ($\text{PM}_{2.5}$, $\text{PM}_{2.5}$ absorbance, PM coarse i PM_{10}) ajustat pels nivells de NO_2 en la mateixa finestra d'exposició. D'altra banda, s'avalua l'impacte de l' NO_2 ajustant per els nivells de $\text{PM}_{2.5}$ en la mateixa finestra d'exposició. Els resultats d'aquest anàlisi s'expressen en OR (IC 95%).

Prèviament, s'analitza la potencial correlació entre les variables d'exposició a NO₂ i les partícules en suspensió mitjançant el coeficient de correlació de Pearson, i s'avalua una possible interacció entre les partícules en suspensió i l'NO₂ mitjançant el model d'interacció estadística amb cadascun dels parells de variables (133). Correlacions elevades no permeten la realització d'un model multi-contaminant, atès que resultaria en estimacions inestables amb IC molt amplis que no permetrien avaluar l'efecte dels contaminants com a variables independents sobre el resultat reproductiu

4.5.3 Anàlisi de resultats en base a la primera transferència de cada pacient

Segons el model jeràrquic plantejat per l'estudi, existeix el risc de concentrar pacients amb altres factors que contribueixen als avortaments o fallides d'implantació no detectats en l'estudi d'esterilitat inicial, i no controlats pel model d'ajust amb factors de confusió. Per aquest motiu es realitza un anàlisi de sensibilitat a través d'una regressió logística multivariant per valorar l'impacte de l'exposició aguda i subaguda als contaminants en la primera transferència de cada pacient.

Aquest anàlisi es realitza en tres fases:

- (1) Anàlisi cru, sense ajust
- (2) Model d'ajust per covariables de confusió. Atès que l'exposició subaguda modifica l'efecte de l'exposició aguda dels respectius contaminants sobre els resultats reproductius, es manté en el model l'exposició subaguda per cadascun dels contaminants en les diferents finestres d'exposició aguda.
- (3) Model de múltiples contaminants. De forma anàloga a l'apartat previ, s'inclou l'NO₂ en el model d'anàlisi de les partícules en suspensió corresponent a cadascuna de les finestres d'exposició, i viceversa, s'inclou la PM_{2.5} en el model d'anàlisi de l'NO₂ i NO_x. En aquest model multi-contaminant es manté l'ajust per l'exposició subaguda llevat de quan s'avalua l'impacte de l'exposició subaguda.

RESULTATS

5 Resultats

5.1 Anàlisi descriptiu

S'han reclutat un total de 194 pacients, que han entregat complimentat el qüestionari d'estils de vida i exposició ambiental. Aquestes pacients han realitzat un total de 270 cicles de FIV, una mitja de 1.39 ± 0.59 cicles per pacient, i han contribuït amb un total de 486 transferències embrionàries, una mitja de 2.51 ± 1.48 transferències per pacient inclosa.

Les característiques basals de la població inclosa es mostren en la taula 3, amb els càlculs realitzats per pacient inclosa així com pel total de transferències realitzades.

Taula 3. Característiques basals de la població

| Característiques basals | Mitja \pm DE / n (%) | |
|--------------------------|------------------------|--------------------|
| N | 194 pacients | 486 transferències |
| Edat (anys) | 36.90 ± 4.02 | 36.85 ± 4.06 |
| IMC (kg/m ²) | 22.97 ± 3.69 | 23.00 ± 3.52 |
| AMH (ng/mL) | 2.45 ± 2.62 | 2.94 ± 3.06 |
| RFA (n) | 11.72 ± 6.32 | 11.87 ± 5.91 |
| Tipus d'esterilitat | | |
| Esterilitat primària | 157 (80.93) | 398 (81.89) |
| Esterilitat secundària | 37 (19.7) | 88 (18.11) |
| Causa d'esterilitat | | |
| Factor masculí | 52 (26.80) | 130 (26.75) |
| Factor femení | 59 (30.41) | 146 (30.04) |
| Factor mixt | 36 (18.56) | 85 (17.49) |
| Mare soltera | 4 (2.06) | 14 (2.88) |
| Parella femenina | 4 (2.06) | 11 (2.26) |
| Origen desconegut | 39 (20.10) | 100 (20.58) |

5.1.1 Estudi d'esterilitat

En la valoració dels marcadors de reserva ovàrica (veure taula 3), la població inclosa té una hormona antimulleriana mitja de 2.45 ± 2.62 ng/mL, i un RFA de 11.72 ± 6.32 .

En el 31.63% de pacients l'AMH és inferior a 1 ng/mL, que equival a un 25.11% respecte el total de transferències realitzades, tot i que hi ha un 52.47% de dones amb

valors *missing* per aquesta variable. En quant al RFA, el 4.83% tenen un RFA de 3 o inferior, el 73.10% entre 4 i 15 FA i un 22.07% superior a 15 FA, tot i que hi ha un 25.26% de pacients amb valors *missing* per aquesta variable.

En quant a la FSH junt amb el valor de l'estradiol, el 61.85% de pacients (33.33% respecte el total de transferències) tenen un valor de FSH \geq a 10 mUI/mL o $<$ 10 però amb un estradiol \geq a 80 pg/mL, amb un 8.76+% de pacients amb valors *missing* per aquestes variables.

Les causes d'esterilitat es detallen en la taula 4, i s'avaluen sobre la població inclosa. A l'hora d'estudiar la causa masculina s'exclouen dones amb parella femenina o sense parella (n=186). En 27 casos existeix més d'un factor masculí coexistent, sent la teratozospèrmia, la fragmentació $>$ 30% i l'apoptosi $>$ 20% d'entre els que més destaquen com a factors coexistents.

En referència a les causes d'esterilitat per causa femenina destaca l'edat avançada (\geq 40 anys) com la causa més freqüent, seguida de la baixa reserva ovàrica (que exclou dones amb edat \geq 40 anys) (taula 4).

Taula 4. Causes d'esterilitat de la població inclosa

| Causas d'esterilitat masculina* | N (%) | Causas d'esterilitat femenina | N (%) |
|---------------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| Oligoasteno-zospèrmia lleu | 13 (6.99) | Edat | 34 (17.53) |
| Oligoasteno-zospèrmia moderada | 20 (10.75) | Baixa reserva ovàrica | 27 (13.92) |
| Oligoasteno-zospèrmia severa | 28 (15.05) | Fallo ovàric precoç | 4 (2.06) |
| Azoospèrmia | 7 (3.76) | Endometriosis | 17 (8.76) |
| Teratozospèrmia | 18 (9.68) | Factor tubàric | 12 (6.19) |
| Fragmentació elevada (>30%) | 20 (10.75) | SOPQ | 4 (2.06) |
| Apoptosi elevada (>20%) | 21 (11.29) | Endocrinopatia | 6 (3.09) |
| Estrès oxidatiu | 4 (2.15) | Patologia uterina | 5 (2.58) |
| FISH alterat | 2 (1.08) | Avortaments de repetició | 11 (5.67) |
| Meiosi alterada | 4 (2.15) | | |
| Test de ploïdies alterat | 1 (0.53) | | |

* S'exclouen del càlcul de % famílies monoparentals o parelles femenines (N total de 186)

5.1.2 Fecundació in vitro i transferència embrionària

Dels 270 cicles de FIV realitzats, es va seguir un protocol llarg amb agonistes de la GnRH en el 20.74% de casos i un protocol curt amb antagonistes de la GnRH en el 79.26%.

Es van aplicar protocols adaptats per baixa resposta en el 5.19% de cicles, aplicats al 4,12% de pacients. Dins els protocols de baixa resposta, es va administrar testosterona transdèrmica en el 28,57% de cicles, hormona de creixement (Sayzen ®) en el 64,29%, i estimulació mínima en el 7,14%.

Es van realitzar el 90.37% de cicles amb semen de parella, que implica el 88.89% de transferències realitzades.

Les dades referents al procés de FIV es mostren en la taula 5.

Taula 5. Resultats de la fecundació in vitro

| N | Mitja ± DE / n (%) | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|
| | 270 FIVs | 486 transferències |
| Tipus de protocol de FIV | | |
| Protocol llarg (aGnRH) | 56 (20.74) | 86 (17.70) |
| Protocol curt (antGnRH) | 214 (79.26) | 400 (82.30) |
| Protocol de baixa resposta | | |
| No | 256 (94.81) | 466 (95.88) |
| Si | 14 (5.19) | 20 (4.12) |
| Estimulació ovàrica | | |
| Dosi de FSH (mUI/ml) | 236.63 ± 63.17 | 230.84 ± 62.45 |
| Dosi de LH (mUI/ml) | 75 (75, 150) | 75 (75, 150) |
| Dies d'estimulació (dies) | 11 (10, 12) | 11 (10, 12) |
| Fol·licles >16mm (n) | 7 (5, 10) | 8 (5, 11) |
| Inducció a l'ovulació | | |
| hCG | 217 (80.37) | 368 (75.72) |
| aGnRH | 53 (19.63) | 118 (24.28) |
| Oòcits recuperats | | |
| Oòcits en metafase II (n) | 7 (4, 11) | 7 (5, 11) |
| Oòcits en metafase I (n) | 1 (0, 2) | 1 (0, 2) |
| Oòcits en profase (n) | 1 (0, 2) | 1 (0, 2) |
| Tipus de fecundació | | |
| FIV | 12 (4.44) | 32 (6.58) |
| ICSI | 107 (39.63) | 175 (36.01) |
| FIV / ICSI combinat | 92 (34.07) | 198 (40.74) |
| IMSI | 10 (3.70) | 18 (3.70) |
| Resultats post-fecundació | | |
| Oòcits fecundats (n) | 6 (4, 9.5) | 7 (4, 10) |
| Embrions obtinguts (n) | 4 (2, 6) | 5 (3, 7) |

De les 270 FIVs es van recuperar post-punció 10.81 ± 6.64 oòcits per cicle, d'entre 1 i 3 oòcits en 23 cicles (8.81%), entre 4 i 15 oòcits en 184 cicles (70.50%) i > 15 oòcits en

54 cicles (20.69%). La tasa de fecundació d'aquests ovòcits va ser del 46.90 % \pm 21.24, obtenint una mitja de 4.60 ± 2.93 embrions per cicle de FIV.

De les 486 transferències, es van realitzar el 29.84% amb embrions frescos provinents en tots els casos de cicle estimulat (taula 6). D'entre els cicles de TE d'embrions vitrificats (TEC), es va realitzar preparació endometrial amb cicle natural el 26.10% de les transferències d'embrions vitrificats i cicle substituït en el 73.90%.

Es va realitzar TE de 1.56 ± 0.52 embrions de mitja. En comparar les mitges segons el tipus de transferència amb una prova de t-student, 1.58 ± 0.05 embrions transferits en fresc i 1.55 ± 0.028 en vitrificat, no es detecten diferències estadísticament significatives entre ambdós grups ($p=0.61$).

Taula 6. Resultats de la preparació endometrial i TE

| | Mediana (p25, p75) / n (%) |
|---------------------------------------|----------------------------|
| N | 486 transferències |
| Nº embrions transferits | 1.56 ± 0.52 |
| Tipus de transferència | |
| Cicle fresc | 145 (29.84) |
| Cicle vitrificat | 341 (70.16) |
| Preparació endometrial | |
| Cicle substituït | 252 (51.85) |
| Cicle natural | 89 (18.31) |
| Cicle estimulat | 145 (29.84) |
| Embrions transferits per cicle | |
| D+2 | 49 (10.08) |
| D+3 | 353 (72.63) |
| Blastocist | 84 (17.28) |
| Resultats reproductius | |
| Gestació clínica | 107 (22.02) |
| Avortament clínic | 45 (9.26) |
| Avortament bioquímic | 53 (10.91) |
| Gestació extrauterina | 5 (1.03) |
| Avortament induït | 5 (1.03) |

5.1.3 Resultats reproductius

En avaluar l'èxit reproductiu, s'han obtingut un total de 215 gestacions, de les quals 107 són gestacions clíniques evolutives, 45 són avortaments clínics, 53 avortaments bioquímics, 5 gestacions extrauterines i 5 avortaments induïts (taula 6). Els avortaments

induïts es deuen a dues trisomies 21, una trisomia 22, una agenèsia ureteral i megabufeta i una cardiopatia congènita amb hipoplàsia de cavitats esquerres.

No s'han detectat diferències estadísticament significatives en comparar els resultats reproductius segons si es realitza TEF o TEC ($p=0.51$) ni segons el tipus de preparació endometrial ($p=0.76$).

5.1.4 Factors sociodemogràfics

5.1.4.1 Edat

L'edat mitja de les pacient és de 36.90 ± 4.02 anys. En categoritzar l'edat per grups de risc, el 27.32% tenen <35 anys, el 27.84% entre 35 i <38 anys, el 27.32% entre 38 i <40 anys i el 17.53% ≥ 40 anys.

5.1.4.2 Paràmetres socioeconòmics

En referència als estudis màxims assolits, el 5.27% tenen estudis de primària, el 25.77% de secundària, el 40.21% tenen estudis universitaris i el 28.35% estudis de post-grau o doctorat. El 79.90% treballen a temps complet, el 6.70% a temps parcial, el 8.76% estan desocupades i un 3.61% es dediquen a les seves tasques.

Segons l'índex ocupacional ISCO-08, el 52.06% es troben en un índex socioeconòmic alt i un 46.91% en un índex baix.

5.1.4.3 Estat civil, ètnia

El 93.30% de dones incloses són d'ètnia caucàsica, el 4.64% ameríndia, l'1.03% gitana, 0.52% asiàtica i 0.52% magrebí. En quant a l'estat civil, el 97.94% estan casades o en parella, i el 2.06% són solteres.

5.1.5 Variables d'exposició a factors ambientals

5.1.5.1 Exposicions laborals, productes de neteja i cosmètica

El 13.92% de les pacients refereixen tenir exposició laboral a tòxics, en el 66.67% dels casos és a productes químics, i en el 33.33% a factors tèrmics, agents biològics o radiacions.

En referència a la neteja, el 95.88% de pacients tenen exposició a productes químics, el 67.01% netegen més d'un cop per setmana, tot i que el 30.41% netegen amb guants i fins el 48.45% reben ajuda per realitzar aquestes tasques.

En quan a l'exposició a productes cosmètics i de perruqueria, el 31.96% no n'utilitzen mai, el 61.85% entre 1 i 3 cop el trimestre, i el 5.67% més d'un cop al mes.

5.1.5.2 Consum d'aigua

La quantitat d'aigua consumida és inferior a 1 litre al dia en el 54.12% de pacients, i en el 26.29% supera els 2 litres al dia. En el 63.92% de casos, l'aigua consumida és envasada, i d'entre les que utilitzen aigua de xarxa municipal, el 55.07% utilitza filtres específics pel filtrat de l'aigua.

5.1.6 Estils de vida

5.1.6.1 IMC

Les pacients incloses tenen un IMC mig de 22.65 ± 4.49 kg/m². En categoritzar la població segons els grups definits per la WHO, el 59.28% tenen normopès, un 6.70% baix pes, un 15.46% sobrepès i un 2.58% obesitat (són 5 pacients i computen per 15 de les 486 transferències realitzades).

5.1.6.2 Tabac i alcohol

En quant a l'hàbit tabàquic, el 13.92% són fumadores, el 34.54% són ex-fumadores, mentre que el 51.54% no han fumat mai o de forma molt ocasional.

Dins el grup de pacients fumadores, utilitzem l'IPA com a estimador de l'exposició crònica al tabac, i de mitja és de 7.88 ± 5.46 paquets/any. En estratificar-lo per grups de risc el 59.26% fumen < 10 paquets/any, el 29.63% entre 10 i 15 i l'11.11% > 15 paquets/any. Addicionalment, es calcula l'IPD com a estimador de l'exposició subaguda, recent. De mitja, les pacients fumen 0.42 ± 0.26 paquets/dia.

En referència al consum d'alcohol, el 76.80% consumeix alcohol, amb una mitja de 3.04 ± 3.99 grams d'alcohol/dia.

5.1.6.3 Activitat física

En avaluar l'activitat física, les pacients de l'estudi passen una mitja de 7.05 ± 3.16 hores al dia assegudes. El 61.34% passen més de 7.5 hores al dia assegudes i un 45.36% més de 8.5h.

Del total de pacients, el 69.59% no realitza cap activitat física addicional o de forma lleu, mentre que un 18.56% realitzen activitat física d'intensitat moderada i un 11.24% vigorosa.

5.1.7 Hàbits dietètics

La distribució de les pacients en tertils segons els seus hàbits dietètics es mostra en la taula 7. A partir d'aquesta distribució es calcula l'adherència a la MD del total de pacients, amb una mediana de 17 (15, 19), considerat baixa adherència.

Taula 7. Hàbits dietètics. Distribució segons tertils.

| Distribució de la població en tertils | Tertil 1 | Tertil 2 | Tertil 3 |
|---|----------|----------|----------|
| Verdures (de fulla verda i altres vegetals) | 169 | 159 | 151 |
| Fruites (cítrics i altres fruites) | 190 | 136 | 153 |
| Productes làctics | 153 | 133 | 193 |
| Carn vermella i embotits | 94 | 90 | 195 |
| Productes integrals | 206 | 116 | 157 |
| Peix | 169 | 205 | 105 |
| Llegums | 171 | 222 | 86 |
| Fruits secs | 173 | 187 | 119 |
| Vi negre | 454 | | 25 |
| Oli d'oliva | 267 | 212 | |

La distribució segons el grau d'adherència a la MD per el total de pacients el 76.32% de pacients (76.20% del total de transferències) reben una puntuació baixa en l'adherència a la MD.

5.1.8 Exposició les 24 hores prèvia transferència

Durant les 24 hores prèvies a la transferència, l'11.93% de pacients han consumit tabac, amb una mitja de 5.89 ± 3.32 cigarretes (càlcul realitzat en base al total de transferències).

El mitjà de transport emprat per desplaçar-se al centre per la transferència va ser el cotxe o taxi en el 79.01% de transferències, la motocicleta en l'1.44% i l'11.11 va utilitzar el transport públic (metro, bus o tren).

5.1.9 Contaminació atmosfèrica

En la taula 8 es mostra la mitja anual del 2009 dels diferents contaminants atmosfèrics mesurats segons dels direccions de les pacients incloses en l'estudi, i s'observen uns nivell superiors als valors límit recomanats per la WHO (131).

Taula 8. Descripció dels contaminants atmosfèrics segons geocodificació sense extrapolació temporal

| Nivells de contaminació atmosfèrica | Mitja (DE) | Valors WHO |
|--|---------------|------------|
| NO ₂ (µg/m ³) | 47.27 (18.34) | 40 |
| NO _x (µg/m ³) | 81.01 (35.64) | - |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15.59 (2.74) | 10 |
| PM _{2.5} absorbance (1 unitat)* | 2.47 (0.75) | - |
| PM coarse (µg/m ³) | 19.44 (4.20) | - |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 34.92 (5.67) | 20 |

* Valor de PM_{2.5}absorbance expressat en $10^{-5} \cdot \text{m}^{-1}$

En analitzar els nivells mitjos dels diferents contaminants en les diferents finestres d'exposició s'observen valors per l'NO₂ inferiors al límit establert per la WHO, però romanen superior als nivells recomanats la resta de contaminants (taula 9).

Taula 9. Anàlisi comparatiu de l'exposició als contaminants segons l'èxit reproductiu sense extrapolació temporal

| Nivells de contaminació atmosfèrica | 15 dies prèvia TE | 3 dies prèvia TE | Dia de la TE | 7 dies post TE |
|--|-------------------|------------------|---------------|----------------|
| Mitja (DE) | | | | |
| NO ₂ (µg/m ³) | 36.30 (15.38) | 36.05 (19.03) | 38.01 (21.90) | 36.62 (17.63) |
| NO _x (µg/m ³) | 62.13 (32.29) | 62.09 (41.44) | 65.41 (46.17) | 62.74 (36.90) |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 10.42 (3.51) | 10.35 (4.62) | 10.37 (5.04) | 10.57 (4.19) |
| PM _{2.5} absorbance (1 unitat)* | 1.92 (0.82) | 1.62 (1.12) | 2.02 (1.29) | 1.93 (0.96) |
| PM coarse (µg/m ³) | 12.17 (4.13) | 12.14 (5.40) | 12.16 (6.07) | 12.43 (4.97) |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 21.87 (6.52) | 21.83 (9.13) | 21.90 (10.41) | 22.31 (8.19) |

* Valor de PM_{2.5}absorbance expressat en 10⁻⁵*m⁻¹ m

5.2 Anàlisi comparatiu segons els resultats obstètrics

5.2.1 Factors sociodemogràfics

Els factors sociodemogràfic s'avaluen segons pacient, cicle de FIV i TE (taules 10, 11 i 12, respectivament).

Globalment, no existeixen diferències estadísticament significatives independentment del resultat reproductiu, en termes de edat, IMC, *status* del consum tabàquic, ni en quant al nivell d'estudis ni estat laboral.

Taula 10. Anàlisi dels factors sociodemogràfics sobre el resultat reproductiu segons el total de pacients

| Segons pacient N=194 | Gestació clínica | No gestació | Avortament | p |
|------------------------------------|---|--------------|--------------|-------|
| | Mitja ± DE / Mediana (p25, p75) / n (%) | | | |
| Edat | 36.40 ± 3.91 | 37.17 ± 4.17 | 36.97 ± 3.75 | 0.175 |
| < 35 anys | 22 (35.48) | 21 (20.39) | 10 (34.48) | 0.098 |
| 35- <40 anys | 34 (54.84) | 60 (58.25) | 13 (44.83) | |
| ≥ 40 anys | 6 (9.68) | 22 (21.36) | 6 (20.69) | |
| IMC | 22.57 ± 3.31 | 22.89 ± 3.25 | 23.98 ± 5.40 | 0.842 |
| Baix pes | 6 (12) | 3 (3.45) | 1 (3.85) | 0.245 |
| Normopès | 33 (66) | 67 (77.01) | 18 (69.23) | |
| Sobrepès | 10 (33.33) | 15 (17.24) | 5 (19.23) | |
| Obesitat | 1 (2) | 2 (2.30) | 2 (7.7) | |
| Hàbit tabàquic | | | | |
| Fumador actiu | 7 (11.29) | 13 (12.62) | 7 (24.14) | 0.708 |
| Ex-fumador | 20 (32.26) | 38 (36.89) | 9 (31.03) | |
| No fumador | 35 (56.45) | 52 (50.48) | 13 (44.82) | |
| Nivell d'estudis | | | | |
| Primaris o inferiors | 3 (4.84) | 7 (6.80) | 1 (3.45) | 0.537 |
| Secundaris | 14 (22.58) | 25 (24.27) | 11 (37.93) | |
| Superiors | 45 (72.58) | 71 (68.93) | 17 (58.62) | |
| Estat laboral | | | | |
| Jornada completa | 49 (80.33) | 85 (82.52) | 21 (45.00) | 0.896 |
| Jornada parcial | 4 (6.56) | 6 (5.83) | 3 (10.71) | |
| Desocupada o altres | 8 (13.11) | 12 (11.65) | 4 (14.29) | |
| Nivell socioeconòmic (ISCO) | 2 (2, 5) | 2 (2, 4) | 3 (2, 5) | 0.644 |
| Alt | 34 (55.74) | 54 (52.43) | 13 (46.43) | 0.715 |
| Baix | 27 (44.26) | 49 (47.57) | 15 (53.57) | |

Destaca però l'edat, amb diferències a la vora de la significació estadística en avaluar els resultats per pacient inclosa i en base al total de transferències (taules 10 i 12). En quant a l'IMC les diferències queden a la vora de la significació en avaluar la seva distribució segons el total de transferències (taula 12).

Taula 11. Anàlisi dels factors sociodemogràfics sobre el resultat reproductiu segons el total de FIVs

| Segons cicle de FIV N=270 | Gestació clínica | No gestació | Avortament | p |
|------------------------------------|---|--------------|--------------|-------|
| | Mitja ± DE / Mediana (p25, p75) / n (%) | | | |
| Edat | 36.91 ± 3.67 | 37.40 ± 3.70 | 36.16 ± 4.81 | 0.201 |
| < 35 anys | 25 (32.47) | 32 (22.07) | 15 (31.25) | 0.248 |
| 35- <40 anys | 43 (55.84) | 82 (56.55) | 24 (50.00) | |
| ≥ 40 anys | 9 (11.69) | 31 (21.38) | 9 (18.75) | |
| IMC | 22.79 ± 3.71 | 23.13 ± 3.66 | 23.59 ± 4.15 | 0.610 |
| Baix pes | 6 (9.52) | 3 (2.38) | 2 (4.76) | 0.471 |
| Normopès | 42 (66.67) | 96 (76.19) | 31 (73.81) | |
| Sobrepès | 12 (19.05) | 23 (18.25) | 7 (16.67) | |
| Obesitat | 3 (4.76) | 4 (3.17) | 2 (4.76) | |
| Hàbit tabàquic | | | | |
| Fumador actiu | 7 (9.09) | 24 (16.55) | 8 (16.67) | 0.631 |
| Ex-fumador | 27 (31.25) | 51 (35.17) | 15 (31.25) | |
| No fumador | 43 (55.84) | 70 (48.27) | 25 (52.08) | |
| Nivell d'estudis | | | | |
| Primaris o inferiors | 4 (5.19) | 6 (4.14) | 6 (12.50) | 0.316 |
| Secundaris | 21 (27.27) | 40 (27.59) | 11 (22.92) | |
| Superiors | 52 (67.53) | 99 (68.28) | 31 (64.58) | |
| Estat laboral | | | | |
| Jornada completa | 63 (82.89) | 114 (78.62) | 38 (80.85) | 0.887 |
| Jornada parcial | 4 (5.26) | 13 (8.97) | 3 (6.38) | |
| Desocupada o altres | 9 (11.84) | 18 (12.41) | 6 (12.77) | |
| Nivell socioeconòmic (ISCO) | 2 (2, 5) | 3 (2, 4) | 4 (2, 5) | 0.463 |
| Alt | 44 (57.89) | 71 (48.97) | 20 (42.55) | 0.225 |
| Baix | 32 (42.11)74 | 74 (51.03) | 27 (57.45) | |

Taula 12. Anàlisi dels factors sociodemogràfics sobre el resultat reproductiu segons el total de transferències

| Segons transferència embrionària N=486 | Gestació clínica | No gestació | Avortament | p |
|---|---|--------------|--------------|-------|
| | Mitja ± DE / Mediana (p25, p75 / n (%)) | | | |
| Edat | 36.44 ± 0.33 | 37.20 ± 0.25 | 36.39 ± 0.44 | 0.109 |
| < 35 anys | 40 (35.71) | 56 (20.66) | 32 (31.07) | 0.002 |
| 35- <40 anys | 63 (56.25) | 158 (58.30) | 52 (50.49) | |
| ≥ 40 anys | 9 (8.04) | 57 (21.03) | 19 (18.45) | |
| IMC | 22.60 (0.36) | 22.91 (0.22) | 23.62 (0.41) | 0.120 |
| Baix pes | 10 (10.64) | 7 (3.13) | 3 (3.23) | 0.187 |
| Normopès | 65 (69.15) | 177 (79.02) | 69 (74.19) | |
| Sobrepès | 16 (17.02) | 33 (14.73) | 16 (17.20) | |
| Obesitat | 3 (3.19) | 7 (3.13) | 5 (5.38) | |
| Hàbit tabàquic | | | | |
| Fumador actiu | 16 (14.29) | 42 (15.50) | 17 (16.50) | 0.990 |
| Ex-fumador | 37 (33.04) | 88 (32.47) | 29 (28.16) | |
| No fumador | 59 (52.68) | 141 (52.03) | 57 (55.33) | |
| Nivell d'estudis | | | | |
| Primaris o inferiors | 4 (3.57) | 15 (5.54) | 8 (7.77) | 0.592 |
| Secundaris | 30 (26.79) | 67 (24.72) | 30 (29.13) | |
| Superiors | 78 (69.64) | 189 (69.74) | 65 (63.11) | |
| Estat laboral | | | | |
| Jornada completa | 91 (82.73) | 218 (80.44) | 78 (76.47) | 0.828 |
| Jornada parcial | 7 (6.36) | 20 (7.38) | 10 (9.80) | |
| Desocupada o altres | 12 (10.91) | 33 (12.18) | 14 (13.73) | |
| Nivell socioeconòmic (ISCO) | | | | |
| Alt | 2 (2, 4.5) | 3 (2,4) | 4 (2, 5) | 0.185 |
| Alt | 61 (58.65) | 132 (53.66) | 44 (46.81) | 0.246 |
| Baix | 43 (41.35) | 114 (46.34) | 58 (53.19) | |

5.2.2 Estils de vida i factors ambientals

L'anàlisi sobre els estils de vida i factors ambientals es mostra per pacient inclosa, en base al total de FIVs i en base al total de TE (taules 13, 14 i 15, respectivament).

Globalment, no s'observen diferències estadísticament significatives independentment del resultat reproductiu obtingut en termes de intensitat de consum de tabac o alcohol, la

Taula 13. Anàlisi dels estils de vida i factors ambientals sobre el resultat reproductiu segons el total de pacients

| Segons cicle de FIV N=194 | Gestació clínica | No gestació | Avortament | P |
|---|---|--------------------|--------------------|-------|
| | Mitja ± DE / Mediana (p25, p75) / n (%) | | | |
| Tabaquisme | | | | |
| IPD | 0.30 (0.20, 0.55) | 0.40 (0.25, 0.60) | 0.50 (0.30, 0.50) | 0.880 |
| IPA | 3.97 (2.06, 10.63) | 8.68 (3.01, 12.53) | 8.31 (5.53, 10.72) | 0.564 |
| < 10 paquets/any | 5 (71.43) | 7 (53.85) | 4 (57.14) | 0.860 |
| 10-15 paquets/any | 2 (28.57) | 4 (30.77) | 2 (28.57) | |
| > 15 paquets/any | 0 (0) | 2 (15.38) | 1 (14.29) | |
| Consum d'alcohol | | | | |
| < 1 gram/dia | 23 (37.70) | 39 (37.86) | 9 (31.03) | 0.831 |
| 1- < 3 grams/dia | 18 (29.51) | 28 (27.18) | 9 (31.03) | |
| 3 - < 7 grams/dia | 14 (22.95) | 24 (23.30) | 5 (17.24) | |
| ≥ 7 grams/dia | 6 (9.84) | 12 (11.65) | 6 (20.69) | |
| Consum d'aigua | | | | |
| < 1 litre/dia | 29 (50.88) | 57 (60.64) | 19 (67.86) | 0.442 |
| 1-2 litres/dia | 7 (12.28) | 12 (12.77) | 4 (14.29) | |
| < 2 litres/dia | 21 (26.84) | 25 (26.60) | 5 (17.86) | |
| Procedència de l'aigua consumida | | | | |
| Xarxa municipal (sense filtre) | 10 (16.39) | 15 (14.56) | 6 (20.69) | 0.862 |
| Xarxa municipal (amb filtre) | 14 (22.95) | 19 (18.45) | 5 (17.24) | |
| Envasada | 37 (60.66) | 69 (66.99) | 18 (62.07) | |
| Activitat física | | | | |
| Intensitat lleu | 39 (63.93) | 74 (71.84) | 22 (75.86) | 0.733 |
| Intensitat moderada | 13 (21.31) | 18 (17.48) | 5 (17.24) | |
| Intensitat vigorosa | 9 (14.75) | 11 (10.68) | 2 (6.90) | |
| Exposició laboral de risc | | | | |
| No exposició | 47 (77.05) | 91 (89.22) | 26 (92.86) | 0.160 |
| Exposició a prod. químics | 9 (14.75) | 7 (6.86) | 2 (7.14) | |
| Exposició a prod. no químics | 5 (8.20) | 4 (3.92) | 0 (0) | |
| Exposició a productes de neteja | | | | |
| No | 0 (0) | 5 (6.90) | 2 (6.90) | 0.163 |
| Si | 61 (100) | 98 (93.10) | 27 (93.10) | |

quantitat d'aigua consumida o el seu origen, l'activitat física realitzada ni l'exposició laboral o domiciliària a altres contaminants.

Destaca però, que la intensitat del consum de tabac en termes de IPA queda a la vora de la significació ($p=0.086$) en avaluar-ho sobre el total de transferències, associant-se un major consum entre el grup de dones amb avortament (taula 15).

Taula 14. Anàlisi dels estils de vida i factors ambientals sobre el resultat reproductiu segons el total de FIVs

| Segons cicle de FIV N=270 | Gestació clínica | No gestació | Avortament | P |
|---|---|--------------------|---------------------|-------|
| | Mitja \pm DE / Mediana (p25, p75) / n (%) | | | |
| Tabaquisme | | | | |
| IPD | 0.30 (0.20-0.50) | 0.45 (0.23, 0.60) | 0.50 (0.40, 0.63) | 0.397 |
| IPA | 4.05 (2.06, 8.96) | 8.70 (2.86, 12.31) | 10.60 (7.70, 11.57) | 0.193 |
| < 10 paquets/any | 6 (85.71) | 14 (58.33) | 3 (37.50) | 0.335 |
| 10-15 paquets/any | 1 (14.29) | 6 (25.00) | 4 (50.00) | |
| > 15 paquets/any | 0 (0) | 4 (16.67) | 1 (12.50) | |
| Consum d'alcohol | | | | |
| < 1 gram/dia | 2.22 (1.12, 4.42) | 2.52 (1.16, 5.36) | 2.52 (1.47, 5.18) | 0.734 |
| 1- < 3 grams/dia | 31 (40.79) | 57 (39.31) | 16 (33.33) | 0.891 |
| 3 - < 7 grams/dia | 22 (28.95) | 39 (26.90) | 16 (33.33) | |
| 3 - < 7 grams/dia | 14 (18.42) | 30 (20.69) | 12 (25.00) | |
| \geq 7 grams/dia | 9 (11.84) | 19 (13.10) | 4 (8.33) | |
| Consum d'aigua | | | | |
| < 1 litre/dia | 41 (58.57) | 76 (56.72) | 29 (67.44) | 0.794 |
| 1-2 litres/dia | 8 (11.43) | 18 (13.43) | 4 (9.30) | |
| < 2 litres/dia | 21 (30.00) | 40 (29.85) | 10 (23.26) | |
| Procedència de l'aigua consumida | | | | |
| Xarxa municipal (sense filtre) | 13 (17.11) | 23 (15.86) | 10 (20.83) | 0.822 |
| Xarxa municipal (amb filtre) | 15 (19.74) | 26 (17.93) | 6 (12.50) | |
| Envasada | 48 (63.16) | 96 (66.21) | 32 (66.67) | |
| Activitat física | | | | |
| Intensitat lleu | 50 (65.79) | 105 (72.41) | 36 (75.00) | 0.817 |
| Intensitat moderada | 16 (21.05) | 24 (16.55) | 7 (14.58) | |
| Intensitat vigorosa | 10 (13.16) | 16 (11.03) | 5 (10.42) | |
| Exposició laboral de risc | | | | |
| No exposició | 59 (77.63) | 125 (86.84) | 42 (89.36) | 0.375 |
| Exposició a prod. químics | 11 (14.47) | 12 (8.33) | 3 (6.38) | |
| Exposició a prod. no químics | 6 (7.89) | 7 (4.86) | 2 (4.26) | |
| Exposició a productes de neteja | | | | |
| No | 1 (1.32) | 2 (4.17) | 5 (3.45) | 0.585 |
| Si | 75 (98.68) | 46 (95.83) | 140 (96.55) | |

Taula 15. Anàlisi dels estils de vida i factors ambientals sobre el resultat reproductiu segons el total de TE

| Segons cicle de FIV N=486 | Gestació clínica | No gestació | Avortament | P |
|---|---|--------------------|---------------------|-------|
| | Mitja \pm DE / Mediana (p25, p75) / n (%) | | | |
| Tabaquisme | | | | |
| IPD | 0.28 (0.20, 0.50) | 0.50 (0.25, 0.60) | 0.50 (0.35, 0.55) | 0.163 |
| IPA | 4.00 (2.27, 9.79) | 9.77 (2.94, 12.53) | 10.62 (6.90, 11.02) | 0.086 |
| < 10 paquets/any | 12 (75.00) | 22 (52.38) | 8 (47.06) | 0.248 |
| 10-15 paquets/any | 4 (25.00) | 12 (28.57) | 7 (41.18) | |
| > 15 paquets/any | 0 (0) | 5 (19.05) | 1 (11.76) | |
| Consum d'alcohol | | | | |
| < 1 gram/dia | 1.26 (0.32, 4.20) | 1.21 (0, 3.78) | 1.80 (0, 4.20) | 0.658 |
| < 1 gram/dia | 44 (39.64) | 115 (42.44) | 36 (34.95) | 0.848 |
| 1- < 3 grams/dia | 29 (26.13) | 73 (26.94) | 33 (32.04) | |
| 3 - < 7 grams/dia | 22 (19.82) | 52 (19.19) | 22 (21.36) | |
| \geq 7 grams/dia | 16 (14.41) | 31 (11.44) | 12 (21.24) | |
| Consum d'aigua | | | | |
| < 1 litre/dia | 57 (55.88) | 148 (58.04) | 60 (62.50) | 0.895 |
| 1-2 litres/dia | 13 (12.75) | 29 (11.37) | 9 (9.38) | |
| < 2 litres/dia | 32 (31.37) | 78 (30.59) | 27 (28.13) | |
| Procedència de l'aigua consumida | | | | |
| Xarxa municipal (sense filtre) | 20 (18.02) | 39 (14.39) | 20 (19.42) | 0.154 |
| Xarxa municipal (amb filtre) | 21 (18.92) | 49 (18.08) | 13 (12.62) | |
| Envasada | 70 (63.06) | 183 (67.53) | 70 (67.96) | |
| Activitat física | | | | |
| Intensitat lleu | 76 (68.47) | 208 (76.75) | 73 (70.87) | 0.332 |
| Intensitat moderada | 20 (18.02) | 43 (15.87) | 19 (18.45) | |
| Intensitat vigorosa | 15 (13.51) | 20 (7.38) | 11 (10.68) | |
| Exposició laboral de risc | | | | |
| No exposició | 90 (81.82) | 245 (91.08) | 93 (91.18) | 0.111 |
| Exposició a prod. químics | 12 (10.91) | 14 (5.20) | 5 (7.90) | |
| Exposició a prod. no químics | 8 (36.36) | 10 (3.72) | 4 (3.92) | |
| Exposició a productes de neteja | | | | |
| No | 2 (1.80) | 11 (4.06) | 6 (5.83) | 0.312 |
| Si | 109 (98.20) | 260 (95.94) | 97 (94.17) | |

5.2.3 Fecundació in vitro i transferència embrionària

En l'estudi comparatiu sobre el procés de fecundació in vitro segons el resultat obstètric obtingut (taules 16 i 17), no s'observen diferències en el tipus de protocol d'estimulació utilitzat, ni dosis de gonadotropines, ni el fàrmac d'inducció a la ovulació, ni en la forma de fecundació dels ovòcits.

Destaca però que el grup de dones que obtenen una gestació clínica, i seguit del grup de dones amb avortament, tenen un major número de fol·licles > 16mm el dia de la inducció a la ovulació, així com un major número d'ovòcits recuperats i del total d'embrions obtinguts, diferències que son estadísticament significatives.

Taula 16. Anàlisi comparatiu del procés de FIV segons el resultat reproductiu segons el total de FIVs

| Segons cicle de FIV N=270 | Gestació clínica | No gestació | Avortament | p |
|-----------------------------------|---|----------------|----------------|-------|
| | Mitja ± DE / Mediana (p25, p75) / n (%) | | | |
| Tipus de protocol de FIV | | | | |
| Protocol llarg (aGnRH) | 15 (19.48) | 31 (21.38) | 10 (20.83) | 0.946 |
| Protocol curt (antGnRH) | 62 (80.52) | 114 (78.62) | 38 (79.17) | |
| Protocol de baixa resposta | | | | |
| No | 75 (97.40) | 134 (92.41) | 47 (97.92) | 0.158 |
| Si | 2 (2.60) | 11 (7.59) | 1 (2.08) | |
| Estimulació ovàrica | | | | |
| Dosi de FSH (mUI/ml) | 225 (212.5, 300) | 225 (225, 300) | 225 (150, 300) | 0.193 |
| Dosi de LH (mUI/ml) | 75 (75, 131) | 75 (75, 150) | 75 (75, 150) | 0.565 |
| Dies d'estimulació (dies) | 11 (9, 12) | 11 (10, 12) | 11 (10, 12) | 0.505 |
| Fol·licles >16mm (n) | 8 (6, 11) | 6.5 (4, 10) | 7 (5, 12) | 0.104 |
| Inducció a l'ovulació | | | | |
| hCG | 61 (79.22) | 118 (81.38) | 38 (79.17) | 0.894 |
| aGnRH | 16 (20.78) | 27 (18.62) | 10 (20.83) | |
| Tipus de fecundació | | | | |
| FIV | 3 (5.00) | 6 (5.04) | 3 (7.14) | 0.694 |
| ICSI | 32 (53.33) | 59 (49.58) | 16 (38.10) | |
| FIV / ICSI combinat | 23 (38.33) | 47 (39.50) | 22 (52.38) | |
| IMSI | 2 (3.33) | 7 (5.88) | 1 (2.38) | |
| Resultats de la FIV | | | | |
| Ovòcits recuperats (n) | 11 (7, 14) | 9 (5, 13) | 9.5 (6, 20) | 0.030 |
| Ovòcits en metafase II (n) | 8 (6, 11) | 6 (4, 9) | 7.5 (4, 12) | 0.001 |
| Ovòcits fecundats (n) | 7 (4, 10) | 5 (3, 9) | 6.5 (4, 10) | 0.002 |
| Embrions obtinguts (n) | 5 (3, 7) | 3 (2, 6) | 5 (3, 7.5) | 0.005 |

Tanmateix, sobre el total de transferències, addicionalment, s'observen diferències estadísticament significatives en quant a la qualitat dels embrions transferits i l'estadi embrionari (taula 17). El grup de dones que no obtenen una gestació tenen un menor número d'embrions de qualitat A i B i un major número d'embrions transferits en

Taula 17. Anàlisi comparatiu del procés de FIV segons el resultat reproductiu segons el total de transferències

| Segons transferència embrionària N=486 | Gestació clínica | No gestació | Avortament | p |
|---|---|----------------|----------------|--------|
| | Mitja ± DE / Mediana (p25, p75) / n (%) | | | |
| Tipus de protocol de FIV | | | | |
| Protocol llarg (aGnRH) | 19 (16.96) | 51 (18.82) | 16 (15.53) | 0.738 |
| Protocol curt (antGnRH) | 93 (83.04) | 220 (81.18) | 87 (84.47) | |
| Protocol de baixa resposta | | | | |
| No | 109 (97.32) | 257 (94.83) | 100 (97.09) | 0.423 |
| Si | 3 (2.68) | 14 (5.17) | 3 (2.91) | |
| Estimulació ovàrica | | | | |
| Dosi de FSH (mUI/ml) | 225 () | 225 (150, 300) | 225 (150, 300) | 0.965 |
| Dosi de LH (mUI/ml) | 75 (75, 75) | 75 (75, 150) | 75 (75, 150) | 0.757 |
| Dies d'estimulació (dies) | 11 (9, 12) | 11 (10, 12) | 11 (10, 12) | 0.786 |
| Fol·licles >16mm (n) | 8 (6, 10) | 7 (5, 11) | 8.5 (6, 14.5) | 0.031 |
| Inducció a l'ovulació | | | | |
| hCG | 88 (78.57) | 208 (76.75) | 72 (69.90) | 0.280 |
| aGnRH | 24 (21.43) | 63 (23.25) | 31 (30.10) | |
| Tipus de fecundació | | | | |
| FIV | 5 (5.56) | 18 (7.59) | 9 (9.38) | 0.615 |
| ICSI | 42 (46.67) | 97 (40.93) | 36 (37.50) | |
| FIV / ICSI combinat | 40 (44.44) | 109 (45.99) | 49 (51.04) | |
| IMSI | 3 (3.33) | 13 (5.49) | 2 (2.08) | |
| Resultats de la FIV | | | | |
| Oòcits recuperats (n) | 11 (8, 14) | 10 (6, 15) | 12 (7, 18) | 0.108 |
| Oòcits en metafase II (n) | 8 (6, 11) | 7 (4, 11) | 9 (5, 14) | 0.029 |
| Oòcits fecundats (n) | 7 (5, 10) | 6 (4, 10) | 9 (5, 11) | 0.011 |
| Embrions obtinguts (n) | 5 (3, 7) | 4 (3, 7) | 5 (4, 8) | 0.019 |
| Nº embrions transferits | 1.59 ± 0.51 | 1.52 ± 0.52 | 1.64 ± 0.52 | 0.092 |
| Embrions A (n) | 0.23 ± 0.48 | 0.13 ± 0.37 | 0.24 ± 0.53 | 0.025 |
| Embrions B (n) | 0.63 ± 0.76 | 0.51 ± 0.67 | 0.54 ± 0.70 | 0.301 |
| Embrions C (n) | 0.45 ± 0.68 | 0.60 ± 0.69 | 0.55 ± 0.71 | 0.141 |
| Embrions D (n) | 0.04 ± 0.21 | 0.11 ± 0.34 | 0.04 ± 0.19 | 0.037 |
| Estadi embrionari | | | | |
| D+2 | 3 (2.68) | 38 (14.02) | 8 (7.77) | <0.001 |
| D+3 | 79 (70.54) | 202 (74.54) | 72 (69.90) | |
| Blastocist | 30 (26.79) | 31 (11.44) | 23 (22.33) | |

estadis precoços del desenvolupament embrionari (D+2), mentre que el grup de dones que obtenen gestació clínica tenen un major número de de transferències de blastocists.

5.2.4 Adherència a la dieta mediterrània

En quant a l'adherència a la dieta mediterrània, d'entre les pacients incloses, no s'observen diferències estadísticament significatives en la proporció de pacients amb alta o baixa adherència a la MD segons el resultat reproductiu (taula 18).

Taula 18. Anàlisi comparatiu de l'adherència a la dieta mediterrània segons el resultat reproductiu

| Contaminant | Gestació clínica | No gestació | Avortament | p |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------|
| | Mediana (p25, p75) / n (%) | | | |
| mMDS | 14.5 (15, 20) | 17 (15, 19) | 17 (16, 20) | 0.294 |
| Baixa adherència (puntuació 10 – 19) | 45 (75%) | 77 (75.49) | 23 (82.14) | 0.733 |
| Alta adherència (puntuació 20 – 30) | 15 (25%) | 25 (24.51) | 5 (17.86) | |

5.2.5 Exposició a contaminants atmosfèrics

Es comparen les mitges de les exposicions per els diferents contaminants segons el resultat reproductiu i no s'observen diferències estadísticament significatives ni els 15 ni 3 dies previs a la transferència, ni el mateix dia de la transferència ni el 7è dia post transferència embrionària (taula 19).

Taula 19. Anàlisi comparatiu de les exposicions subaguda i agudes segons el resultat reproductiu

| Contaminant | Dia de la determinació | Gestació clínica | No gestació | Avortament | p |
|--|------------------------|------------------|---------------|---------------|-------|
| | | Mitja ± DE | | | |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 38.20 ± 15.56 | 36.53 ± 15.18 | 33.62 ± 15.51 | 0.086 |
| | 3 dies preTE | 37.89 ± 17.76 | 36.51 ± 19.62 | 32.84 ± 18.59 | 0.129 |
| | Dia de la TE | 38.95 ± 20.45 | 37.81 ± 21.76 | 37.53 ± 23.91 | 0.872 |
| | 7 dies postTE | 38.78 ± 16.89 | 36.11 ± 16.85 | 35.62 ± 20.21 | 0.326 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 66.10 ± 34.19 | 62.55 ± 31.32 | 56.72 ± 32.27 | 0.099 |
| | 3 dies preTE | 65.28 ± 39.21 | 63.69 ± 44.22 | 54.40 ± 35.11 | 0.102 |
| | Dia de la TE | 66.51 ± 40.07 | 65.59 ± 47.79 | 63.73 ± 48.35 | 0.905 |
| | 7 dies postTE | 67.66 ± 38.87 | 61.68 ± 34.44 | 60.16 ± 40.67 | 0.257 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 10.79 ± 3.82 | 10.53 ± 3.55 | 9.72 ± 2.95 | 0.059 |
| | 3 dies preTE | 10.40 ± 4.52 | 10.55 ± 5.07 | 9.73 ± 3.70 | 0.327 |
| | Dia de la TE | 10.19 ± 4.37 | 10.53 ± 5.31 | 10.11 ± 5.02 | 0.743 |
| | 7 dies postTE | 11.15 ± 4.60 | 10.52 ± 4.06 | 10.09 ± 4.04 | 0.173 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | 2.02 ± 0.86 | 1.94 ± 0.83 | 1.76 ± 0.72 | 0.054 |
| | 3 dies preTE | 1.98 ± 0.97 | 1.97 ± 1.24 | 1.69 ± 0.91 | 0.074 |
| | Dia de la TE | 2.04 ± 1.17 | 2.04 ± 1.33 | 1.97 ± 1.27 | 0.876 |
| | 7 dies postTE | 2.06 ± 1.00 | 1.91 ± 0.94 | 1.85 ± 0.96 | 0.263 |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 12.49 ± 3.59 | 12.20 ± 4.30 | 11.75 ± 4.21 | 0.418 |
| | 3 dies preTE | 12.04 ± 4.73 | 12.43 ± 5.81 | 11.51 ± 5.00 | 0.336 |
| | Dia de la TE | 11.96 ± 4.86 | 12.28 ± 6.38 | 12.09 ± 6.49 | 0.896 |
| | 7 dies postTE | 12.87 ± 5.02 | 12.38 ± 5.09 | 12.09 ± 4.61 | 0.503 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 22.54 ± 5.82 | 21.84 ± 6.82 | 21.23 ± 6.43 | 0.338 |
| | 3 dies preTE | 21.73 ± 8.10 | 22.29 ± 9.95 | 20.80 ± 7.93 | 0.373 |
| | dia de la TE | 21.61 ± 8.57 | 22.05 ± 10.96 | 21.87 ± 10.91 | 0.933 |
| | 7 dies postTE | 23.16 ± 8.23 | 22.11 ± 8.25 | 21.94 ± 7.99 | 0.460 |

5.2.5.1 Avaluació dels factors de confusió

L'efecte dels factors de confusió sobre l'èxit reproductiu es mostra en la taula 20, on es mostren les OR (IC) de cada variable, tenint com a *outcome* de referència la gestació clínica.

Taula 20. Estudi dels factors de confusió sobre l'èxit reproductiu

| | Avortament | | "No gestació" | |
|---|---------------------|-------|--------------------|-------|
| | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| Edat | 1.10 (0.97 – 1.26) | 0.152 | 1.09 (0.99 – 1.19) | 0.081 |
| IMC | 1.10 (0.96 – 1.26) | 0.162 | 1.02 (0.92 – 1.14) | 0.674 |
| Tabaquisme | 3.57 (0.97 – 13.16) | 0.056 | 1.31 (0.44 – 3.85) | 0.628 |
| Nivell socioeconòmic (ISCO) | 1.32 (0.98 – 1.77) | 0.066 | 1.13 (0.91 – 1.42) | 0.261 |
| Preparació endometrial | 0.73 (0.25 – 2.12) | 0.559 | 0.15 (0.54 – 2.45) | 0.722 |
| Qualitat embrionària | 0.99 (0.92 – 1.09) | 0.966 | 0.95 (0.89 – 1.02) | 0.165 |
| Número d'embrions transferits | 1.31 (0.42 – 4.07) | 0.637 | 1.30 (0.58 – 2.90) | 0.518 |
| Adherència a la dieta mediterrània (mMDS) | 0.95 (0.79 – 1.13) | 0.546 | 0.99 (0.87 – 1.14) | 0.964 |

* Tabaquisme expressat en fumadors *versus* no fumadors

5.2.5.2 Anàlisi de regressió per valorar l'impacte dels diferents contaminants sobre l'èxit reproductiu en les diferents finestres d'exposició

Es valora l'impacte de l'exposició als diferents contaminants en les diferents finestres d'exposició sobre els resultats reproductius mitjançant la regressió logística multinivell, en un primer model cru i un segon model multivariant on s'ajusta pels factors de confusió esmentats en l'apartat previ.

En el model cru s'observa de forma global una disminució del risc d'avortament respecte la gestació clínica en quasi totes les finestres d'exposició, sent estadísticament significatiu per l'NO₂, NO_x, PM_{2.5} i PM_{2.5} absorbance els 15 dies prèvia TE i per l'NO₂ i les PM_{2.5} els 3 dies prèvia TE, tot i que en ajustar pels factors de confusió tan sols roman estadística o quasi estadísticament significativa la reducció del risc d'avortament l'exposició subaguda (taula 21a).

Taula 21. Resultats de l'anàlisi de regressió logística multivariant multinivell sobre el risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica

| a. Risc d'avortament respecte la gestació clínica | | | | | |
|---|------------------------|--------------------|-------|----------------------|-------|
| Contaminants | Dia de la determinació | Anàlisi cru | | Anàlisi multivariant | |
| | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.67 (0.47 – 0.96) | 0.029 | 0.65 (0.44 – 0.98) | 0.040 |
| | 3 dies preTE | 0.75 (0.56 – 1.00) | 0.051 | 0.78 (0.57 – 1.07) | 0.128 |
| | Dia de la TE | 0.94 (0.74 – 1.21) | 0.640 | 0.96 (0.73 – 1.25) | 0.753 |
| | 7 dies postTE | 0.82 (0.60 – 1.11) | 0.195 | 0.89 (0.64 – 1.24) | 0.491 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.83 (0.70 – 0.99) | 0.033 | 0.82 (0.67 – 0.99) | 0.044 |
| | 3 dies preTE | 0.87 (0.75 – 0.99) | 0.047 | 0.89 (0.76 – 1.04) | 0.135 |
| | Dia de la TE | 0.97 (0.87 – 1.10) | 0.660 | 0.99 (0.87 – 1.13) | 0.870 |
| | 7 dies postTE | 0.90 (0.78 – 1.03) | 0.148 | 0.94 (0.80 – 1.10) | 0.416 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.62 (0.41 – 0.94) | 0.022 | 0.66 (0.42 – 1.04) | 0.070 |
| | 3 dies preTE | 0.84 (0.61 – 1.15) | 0.269 | 0.94 (0.65 – 1.04) | 0.749 |
| | Dia de la TE | 0.98 (0.72 – 1.34) | 0.909 | 1.00 (0.72 – 1.40) | 0.998 |
| | 7 dies postTE | 0.74 (0.53 – 1.03) | 0.070 | 0.83 (0.58 – 1.18) | 0.292 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | 0.12 (0.02 – 0.70) | 0.019 | 0.11 (0.02 – 0.80) | 0.030 |
| | 3 dies preTE | 0.25 (0.06 – 0.97) | 0.045 | 0.36 (0.08 – 1.56) | 0.174 |
| | Dia de la TE | 0.79 (0.72 – 2.03) | 0.671 | 0.98 (0.31 – 3.15) | 0.975 |
| | 7 dies postTE | 0.34 (0.08 – 1.39) | 0.133 | 0.55 (0.12 – 2.56) | 0.447 |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.64 (0.33 – 1.25) | 0.189 | 0.67 (0.32 – 1.41) | 0.289 |
| | 3 dies preTE | 0.82 (0.49 – 1.38) | 0.455 | 0.94 (0.52 – 1.69) | 0.838 |
| | Dia de la TE | 1.04 (0.65 – 1.65) | 0.877 | 1.11 (0.67 – 1.85) | 0.684 |
| | 7 dies postTE | 0.73 (0.42 – 1.26) | 0.256 | 0.89 (0.49 – 1.63) | 0.711 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.73 (0.48 – 1.11) | 0.144 | 0.70 (0.44 – 1.12) | 0.139 |
| | 3 dies preTE | 0.89 (0.65 – 1.21) | 0.439 | 0.93 (0.66 – 1.33) | 0.705 |
| | Dia de la TE | 1.03 (0.78 – 1.34) | 0.855 | 1.06 (0.79 – 1.43) | 0.688 |
| | 7 dies postTE | 0.84 (0.60 – 1.16) | 0.288 | 0.93 (0.65 – 1.34) | 0.699 |

En quant al risc de "no gestació" respecte la gestació clínica, s'observa globalment una tendència a la reducció de risc de "no gestació", diferències que no són estadísticament significatives. La reducció de risc de "no gestació" és significativa per una major exposició a PM_{2.5} de forma subaguda, però perd la significació en ajustar per les covariables (taula 21b).

| b. Risc de “no gestació” respecte la gestació clínica | | | | | |
|--|------------------------|--------------------|-------|----------------------|-------|
| Contaminants | Dia de la determinació | Anàlisi cru | | Anàlisi multivariant | |
| | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.87 (0.65 – 1.16) | 0.334 | 0.76 (0.54 – 1.06) | 0.102 |
| | 3 dies preTE | 0.93 (0.74 – 1.17) | 0.524 | 0.86 (0.66 – 1.12) | 0.254 |
| | Dia de la TE | 0.95 (0.78 – 1.16) | 0.654 | 0.89 (0.71 – 1.12) | 0.308 |
| | 7 dies postTE | 0.85 (0.66 – 1.08) | 0.181 | 0.81 (0.61 – 1.06) | 0.126 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.94 (0.82 – 1.07) | 0.337 | 0.88 (0.75 – 1.03) | 0.105 |
| | 3 dies preTE | 0.98 (0.89 – 1.09) | 0.741 | 0.95 (0.85 – 1.07) | 0.413 |
| | Dia de la TE | 0.99 (0.90 – 1.09) | 0.860 | 0.96 (0.86 – 1.07) | 0.465 |
| | 7 dies postTE | 0.92 (0.82 – 1.03) | 0.155 | 0.90 (0.78 – 1.02) | 0.108 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.91 (0.67 – 1.22) | 0.015 | 0.89 (0.62 – 1.27) | 0.520 |
| | 3 dies preTE | 1.03 (0.82 – 1.30) | 0.269 | 1.05 (0.78 – 1.43) | 0.735 |
| | Dia de la TE | 1.07 (0.84 – 1.36) | 0.583 | 0.97 (0.74 – 1.28) | 0.838 |
| | 7 dies postTE | 0.85 (0.66 – 1.09) | 0.195 | 0.88 (0.66 – 1.17) | 0.371 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | 0.59 (0.16 – 2.14) | 0.420 | 0.32 (0.67 – 1.49) | 0.145 |
| | 3 dies preTE | 0.98 (0.38 – 2.15) | 0.966 | 0.83 (0.28 – 2.42) | 0.729 |
| | Dia de la TE | 1.00 (0.43 – 2.35) | 0.997 | 0.81 (0.30 – 2.15) | 0.669 |
| | 7 dies postTE | 0.47 (0.16 – 1.43) | 0.184 | 0.38 (0.11 – 1.38) | 0.142 |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.85 (0.50 – 1.44) | 0.546 | 0.77 (0.42 – 1.44) | 0.414 |
| | 3 dies preTE | 1.14 (0.75 – 1.73) | 0.536 | 1.12 (0.68 – 1.83) | 0.652 |
| | Dia de la TE | 1.09 (0.75 – 1.60) | 0.652 | 1.05 (0.68 – 1.62) | 0.825 |
| | 7 dies postTE | 0.82 (0.52 – 1.28) | 0.385 | 0.88 (0.53 – 1.45) | 0.625 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.85 (0.61 – 1.19) | 0.344 | 0.79 (0.54 – 1.16) | 0.234 |
| | 3 dies preTE | 1.07 (0.84 – 1.37) | 0.598 | 1.06 (0.79 – 1.42) | 0.691 |
| | Dia de la TE | 1.04 (0.84 – 1.30) | 0.712 | 1.02 (0.80 – 1.31) | 0.853 |
| | 7 dies postTE | 0.86 (0.66 – 1.12) | 0.260 | 0.91 (0.67 – 1.2) | 0.549 |

* Valor de PM_{2.5} absorbance expressat en 10⁻⁵m⁻¹

5.3 Anàlisi de sensibilitat

5.3.1 Exposició crònica a contaminants atmosfèrics

En valorar l'impacte d'una major exposició crònica als diferents contaminants, sense extrapolació temporal, no s'observen diferències estadísticament significatives en quant a la taxa de gestació ni d'avortament en incrementar l'exposició als diferents contaminants (taula 22).

| Taula 22. Anàlisi de l'exposició crònica a contaminants sobre la taxa de gestació i d'avortament | | | | |
|--|--------------------|-------|--------------------|-------|
| Contaminants | Tassa de gestació | | Tassa d'avortament | |
| | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 1.03 (0.98 – 1.09) | 0.228 | 0.97 (0.94 – 1.01) | 0.156 |
| NO _x (µg/m ³) | 1.02 (0.99 – 1.05) | 0.129 | 0.99 (0.97 – 1.00) | 0.105 |
| PM _{2.5} | 1.05 (0.96 – 1.15) | 0.290 | 0.96 (0.90 – 1.01) | 0.122 |
| PM _{2.5} absorbance (1 unitat)* | 1.17 (0.84 – 1.64) | 0.348 | 0.84 (0.68 – 1.04) | 0.105 |
| PM coarse | 0.98 (0.86 – 1.11) | 0.694 | 0.98 (0.90 – 1.06) | 0.563 |
| PM ₁₀ | 0.99 (0.91 – 1.08) | 0.793 | 0.98 (0.93 – 1.04) | 0.550 |

* Valor de PM_{2.5} absorbance expressat en 10⁻⁵*m⁻¹

En l'anàlisi de regressió multinivell per valorar si una major exposició crònica o subaguda (en l'inici de la fase proliferativa endometrial) modifiquen l'impacte de l'exposició aguda sobre els resultats reproductius s'observa una inversió en la tendència del risc tant d'avortament com de “no gestació” respecte la gestació clínica (taula 23 a i b).

Per una banda, s'observa una tendència, més definida en l'exposició subaguda que en la crònica, cap a un increment del risc d'avortament respecte la gestació clínica, tot i que no és estadísticament significatiu. Tanmateix, s'observa una tendència cap a un increment de risc de “no gestació” respecte la gestació clínica més marcat en el model d'ajust per l'exposició subaguda per tots els contaminants, excepte per l'exposició els 7 dies post transferència, diferències que no són estadísticament significatives.

Taula 23. Resultats de l'anàlisi de regressió logística multivariant multinivell sobre el risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica ajustant per l'exposició crònica (atemporal) i per l'exposició subaguda

| a. Risc d'avortament respecte la gestació clínica | | | | | |
|---|------------------------|---|-------|--|-------|
| Contaminant | Dia de la determinació | Model d'ajust per l'exposició atemporal | | Model d'ajust per l'exposició subaguda | |
| | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.69 (0.34 – 1.41) | 0.312 | - | |
| | 3 dies preTE | 0.91 (0.59 – 1.41) | 0.670 | 1.01 (0.58 – 1.76) | 0.974 |
| | Dia de la TE | 1.22 (0.87 – 1.73) | 0.262 | 1.29 (0.89 – 1.86) | 0.175 |
| | 7 dies postTE | 1.30 (0.79 – 2.12) | 0.300 | 1.44 (0.87 – 2.40) | 0.158 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.96 (0.75 – 1.21) | 0.707 | - | |
| | 3 dies preTE | 0.94 (0.77 – 1.15) | 0.575 | 0.98 (0.75 – 1.27) | 0.857 |
| | Dia de la TE | 1.08 (0.93 – 1.26) | 0.319 | 1.12 (0.94 – 1.33) | 0.193 |
| | 7 dies postTE | 1.08 (0.87 – 1.34) | 0.513 | 1.14 (0.90 – 1.45) | 0.270 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.74 (0.45 – 1.22) | 0.239 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.09 (0.73 – 1.64) | 0.663 | 1.45 (0.85 – 2.47) | 0.175 |
| | Dia de la TE | 1.16 (0.81 – 1.68) | 0.563 | 1.26 (0.84 – 1.91) | 0.271 |
| | 7 dies postTE | 0.94 (0.64 – 1.38) | 0.739 | 0.96 (0.64 – 1.44) | 0.851 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | 0.19 (0.02 – 2.21) | 0.184 | - | |
| | 3 dies preTE | 0.61 (0.11 – 3.22) | 0.558 | 1.03 (0.12 – 9.17) | 0.982 |
| | Dia de la TE | 1.78 (0.49 – 6.51) | 0.382 | 2.61 (0.62 – 10.97) | 0.192 |
| | 7 dies postTE | 1.46 (0.23 – 9.27) | 0.688 | 2.59 (0.34 – 19.60) | 0.357 |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.62 (0.25 – 1.53) | 0.300 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.00 (0.52 – 1.92) | 0.988 | 1.38 (0.62 – 3.08) | 0.431 |
| | Dia de la TE | 1.18 (0.69 – 2.02) | 0.541 | 1.41 (0.78 – 2.55) | 0.254 |
| | 7 dies postTE | 0.93 (0.46 – 1.87) | 0.841 | 1.07 (0.54 – 2.12) | 0.854 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.71 (0.43 – 1.20) | 0.202 | - | |
| | 3 dies preTE | 0.98 (0.64 – 1.42) | 0.907 | 1.20 (0.76 – 1.89) | 0.430 |
| | Dia de la TE | 1.09 (0.81 – 1.48) | 0.571 | 1.21 (0.87 – 1.68) | 0.259 |
| | 7 dies postTE | 0.98 (0.67 – 1.46) | 0.938 | 1.05 (0.76 – 1.55) | 0.823 |

| b. Risc de “no gestació” respecte la gestació clínica | | | | | |
|---|------------------------|---|-------|--|-------|
| Contaminant | Dia de la determinació | Model d’ajust per l’exposició atemporal | | Model d’ajust per l’exposició subaguda | |
| | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.85 (0.97 – 1.02) | 0.590 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.00 (0.70 – 1.43) | 0.998 | 1.06 (0.67 – 1.67) | 0.813 |
| | Dia de la TE | 1.01 (0.72 – 1.35) | 0.962 | 1.01 (0.74 – 1.37) | 0.958 |
| | 7 dies postTE | 0.90 (0.59 – 1.37) | 0.617 | 0.90 (0.59 – 1.37) | 0.618 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.86 (0.63 – 1.17) | 0.333 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.03 (0.89 – 1.19) | 0.704 | 1.07 (0.87 – 1.31) | 0.529 |
| | Dia de la TE | 1.02 (0.89 – 1.16) | 0.776 | 1.02 (0.89 – 1.17) | 0.798 |
| | 7 dies postTE | 0.95 (0.79 – 1.15) | 0.614 | 0.94 (0.77 – 1.14) | 0.507 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 1.00 (0.67 – 1.48) | 0.989 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.21 (0.86 – 1.69) | 0.279 | 1.31 (0.85 – 2.01) | 0.219 |
| | Dia de la TE | 1.10 (0.80 – 1.49) | 0.563 | 1.03 (0.73 – 1.44) | 0.882 |
| | 7 dies postTE | 0.95 (0.69 – 1.31) | 0.777 | 0.89 (0.64 – 1.24) | 0.495 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | 0.56 (0.08 – 3.79) | 0.551 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.37 (0.39 – 4.75) | 0.621 | 2.15 (0.40 – 11.67) | 0.374 |
| | Dia de la TE | 1.19 (0.40 – 3.54) | 0.751 | 1.23 (0.38 – 4.02) | 0.729 |
| | 7 dies postTE | 0.60 (0.12 – 2.93) | 0.528 | 0.54 (0.10 – 2.77) | 0.457 |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.77 (0.37 – 1.62) | 0.495 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.24 (0.71 – 2.14) | 0.451 | 1.63 (0.84 – 3.20) | 0.151 |
| | Dia de la TE | 1.08 (0.69 – 1.71) | 0.729 | 1.19 (0.73 – 1.95) | 0.479 |
| | 7 dies postTE | 0.91 (0.50 – 1.62) | 0.738 | 0.96 (0.54 – 1.70) | 0.889 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.83 (0.54 – 1.26) | 0.373 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.13 (0.83 – 1.53) | 0.456 | 1.35 (0.92 – 1.96) | 0.123 |
| | Dia de la TE | 1.05 (0.81 – 1.35) | 0.717 | 1.11 (0.85 – 1.46) | 0.446 |
| | 7 dies postTE | 0.95 (0.69 – 1.32) | 0.773 | 0.97 (0.70 – 1.35) | 0.858 |

* Valor de PM_{2.5}absorbance expresada en 10⁻⁵*m⁻¹

5.3.2 Model de regressió per múltiples contaminants

Previ anàlisi, s'avalua la interacció entre els nivells d'exposició NO₂ i les PM_{2.5} sobre l'èxit reproductiu mitjançant el factor d'interacció estadística, resultant significatiu.

Tanmateix, es realitza un estudi sobre les correlacions entre els contaminants a incloure en els models de múltiples contaminants per les respectives finestres d'exposicions, i s'observa una baixa correlació per tots ells exceptuant les PM_{2.5} absorbance i l'NO₂ en les mateixes finestres d'exposició, amb valors > 0.80 (taula 24). Per aquest motiu, es realitza el model de múltiples contaminants llevat de les PM_{2.5} absorbance en conjunció amb l'NO₂.

Taula 24. Correlació entre contaminants

| Contaminant | NO ₂ | | | | |
|-----------------------|--------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| | Dia de l'exposició | 15 dies preTE | 3 dies preTE | Dia de la TE | 7 dies postTE |
| PM _{2.5} | 15 dies preTE | 0.48 | | | |
| | 3 dies preTE | | 0.56 | | |
| | Dia de la TE | | | 0.51 | |
| | 7 dies postTE | | | | 0.45 |
| PM _{2.5} abs | 15 dies preTE | 0.88* | | | |
| | 3 dies preTE | | 0.90* | | |
| | Dia de la TE | | | 0.91* | |
| | 7 dies postTE | | | | 0.91* |
| PM coarse | 15 dies preTE | 0.55 | | | |
| | 3 dies preTE | | 0.56 | | |
| | Dia de la TE | | | 0.56 | |
| | 7 dies postTE | | | | 0.59 |
| PM ₁₀ | 15 dies preTE | 0.53 | | | |
| | 3 dies preTE | | 0.55 | | |
| | Dia de la TE | | | 0.55 | |
| | 7 dies postTE | | | | 0.59 |
| PM _{2.5} | | | | | |
| NO ₂ | 15 dies preTE | 0.55 | | | |
| | 3 dies preTE | | 0.56 | | |
| | Dia de la TE | | | 0.53 | |
| | 7 dies postTE | | | | 0.60 |
| NO _x | 15 dies preTE | 0.57 | | | |
| | 3 dies preTE | | 0.59 | | |
| | Dia de la TE | | | 0.58 | |
| | 7 dies postTE | | | | 0.59 |

* Correlacions altes que invaliden un anàlisi multi-contaminant

Atès aquesta interacció entre contaminants, es realitza l'anàlisi seguint un model de múltiples contaminants, observant una tendència cap a incrementar el risc d'avortament respecte la gestació clínica per les partícules en suspensió (llevat de la PM_{2.5} absorbance). Aquesta tendència que és més consistent en ajustar per l'exposició subaguda, i resulta ser estadísticament significativa per increments de PM_{2.5} els 3 dies prèvia TE (veure taula 25a). No obstant, per l'NO₂ i NO_x, s'observa una tendència a la disminució del risc d'avortament, que s'inverteix en ajustar per l'exposició subaguda dels respectius contaminants (veure taula 25a).

Taula 25. Anàlisi del risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica - Model de múltiples contaminants

| a. Risc d'avortament | | | | | |
|--|------------------------|---------------------------------|-------|--|-------|
| Contaminant | Dia de la determinació | Model de múltiples contaminants | | Model d'ajust per l'exposició subaguda | |
| | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.72 (0.46 – 1.15) | 0.168 | - | |
| | 3 dies preTE | 0.72 (0.49 – 1.05) | 0.091 | 0.92 (0.49 – 1.71) | 0.786 |
| | Dia de la TE | 0.90 (0.63 – 1.28) | 0.567 | 1.25 (0.80 – 1.95) | 0.321 |
| | 7 dies postTE | 0.98 (0.65 – 1.47) | 0.919 | 1.70 (0.93 – 3.11) | 0.083 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.86 (0.69 – 1.08) | 0.194 | | |
| | 3 dies preTE | 0.86 (0.72 – 1.04) | 0.114 | 0.94 (0.70 – 1.26) | 0.673 |
| | Dia de la TE | 0.97 (0.82 – 1.16) | 0.754 | 1.11 (0.90 – 1.37) | 0.314 |
| | 7 dies postTE | 0.98 (0.80 – 1.19) | 0.806 | 1.24 (0.93 – 1.65) | 0.140 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.71 (0.45 – 1.13) | 0.149 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.18 (0.75 – 1.85) | 0.482 | 1.84 (1.00 – 3.39) | 0.049 |
| | Dia de la TE | 1.08 (0.72 – 1.62) | 0.709 | 1.39 (0.86 – 2.24) | 0.183 |
| | 7 dies postTE | 0.84 (0.54 – 1.30) | 0.427 | 1.00 (0.61 – 1.64) | 0.998 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | NA | | - | |
| | 3 dies preTE | NA | | NA | |
| | Dia de la TE | NA | | NA | |
| | 7 dies postTE | NA | | NA | |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 1.07 (0.43 – 2.63) | 0.887 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.01 (0.57 – 2.06) | 0.803 | 1.47 (0.65 – 3.31) | 0.349 |
| | Dia de la TE | 1.18 (0.62 – 2.28) | 0.605 | 1.50 (0.84 – 2.71) | 0.295 |
| | 7 dies postTE | 1.01 (0.47 – 2.21) | 0.972 | 1.24 (0.53 – 2.91) | 0.626 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.89 (.51 – 1.56) | 0.681 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.13 (0.73 – 1.77) | 0.579 | 1.43 (0.85 – 2.43) | 0.181 |
| | Dia de la TE | 1.11 (0.76 – 1.61) | 0.594 | 1.24 (0.84 – 1.85) | 0.281 |
| | 7 dies postTE | 1.00 (0.63 – 1.60) | 0.985 | 1.13 (0.69 – 1.85) | 0.622 |

| b. Risc de “no gestació” | | | | | |
|--|------------------------|---------------------------------|-------|--|-------|
| Contaminant | Dia de la determinació | Model de múltiples contaminants | | Model d’ajust per l’exposició subaguda | |
| | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.75 (0.51 – 1.09) | 0.134 | - | |
| | 3 dies preTE | 0.75 (0.54 – 1.03) | 0.072 | 0.89 (0.54 – 1.49) | 0.665 |
| | Dia de la TE | 0.83 (0.62 – 1.12) | 0.224 | 0.95 (0.66 – 1.37) | 0.801 |
| | 7 dies postTE | 0.80 (0.57 – 1.13) | 0.202 | 0.89 (0.55 – 1.45) | 0.640 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.87 (0.72 – 1.05) | 0.137 | | |
| | 3 dies preTE | 0.90 (0.78 – 1.04) | 0.150 | 1.00 (0.80 – 1.26) | 0.995 |
| | Dia de la TE | 0.93 (0.80 – 1.08) | 0.325 | 0.99 (0.83 – 1.18) | 0.940 |
| | 7 dies postTE | 0.89 (0.76 – 1.05) | 0.179 | 1.93 (0.74 – 1.17) | 0.540 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.96 (0.68 – 1.36) | 0.832 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.32 (0.90 – 0.93) | 0.156 | 1.60 (0.98 – 2.61) | 0.060 |
| | Dia de la TE | 1.09 (0.78 – 0.53) | 0.612 | 1.16 (0.78 – 1.71) | 0.471 |
| | 7 dies postTE | 1.01 (0.70 – 1.45) | 0.967 | 1.04 (0.69 – 1.57) | 0.833 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | NA | | - | |
| | 3 dies preTE | NA | | NA | |
| | Dia de la TE | NA | | NA | |
| | 7 dies postTE | NA | | NA | |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 1.05 (0.49 – 2.25) | 0.893 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.40 (0.84 – 2.34) | 0.803 | 1.81 (0.95 – 3.49) | 0.072 |
| | Dia de la TE | 1.37 (0.80 – 2.37) | 0.262 | 1.50 (0.74 – 3.07) | 0.258 |
| | 7 dies postTE | 1.20 (0.63 – 2.31) | 0.577 | 1.34 (0.65 – 2.74) | 0.423 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.92 (0.58 – 1.47) | 0.739 | - | |
| | 3 dies preTE | 1.30 (0.90 – 1.89) | 0.168 | 1.59 (1.02 – 2.47) | 0.040 |
| | Dia de la TE | 1.18 (.86 – 1.62) | 0.301 | 1.25 (0.90 – 1.73) | 0.179 |
| | 7 dies postTE | 1.08 (0.73 – 1.61) | 0.680 | 1.16 (0.77 – 1.75) | 0.478 |

* Valor de PM_{2.5}absorbance expressat en 10⁻⁵*m⁻¹

En quant al risc de “no gestació”, s’observa de forma anàloga a l’avortament, un increment del risc de “no gestació” respecte la gestació clínica per les partícules en suspensió, sent més marcat en ajustar per l’exposició subaguda de cadascun dels contaminants (veure taula 25b). Aquest increment de risc es estadísticament significatiu per les PM₁₀ i quedant a la vora de la significació per les PM_{2.5} i PM coarse per exposicions els 3 dies previs a la transferència. Per l’NO₂ i NO_x s’observa una disminució del risc “no gestació”, no estadísticament significatiu, tot i que l’efecte s’atenua en ajustar per l’exposició subaguda dels respectius contaminants.

5.3.3 Anàlisi de resultats en base a la primera transferència de cada pacient

En avaluar l'impacte de l'exposició a contaminants per la primera transferència de cada pacient el model cru no mostra cap tendència clara d'augment o disminució de risc ni per avortament ni per "no gestació" respecte la gestació clínica (taula 26 a i b).

El model multivariat que manté l'ajust l'exposició subaguda per cada contaminant sí mostra una tendència per totes les variables, cap a un increment del risc d'avortament, tret per l'exposició els 7 dies post transferència. Aquestes diferències només es mostren estadísticament significatives per l'exposició a les PM_{2.5} els 3 dies prèvia transferència (taula 26a).

En aplicar el model multi-contaminant aquesta tendència d'increment de risc és més marcada per les partícules en suspensió (llevat de les PM_{2.5} absorbance) i s'atenua per l'NO₂ i l'NO_x.

En quant al risc de "no gestació" respecte la gestació clínica, el model cru mostra una reducció del risc de "no gestació" respecte la gestació clínica per l'NO₂ i NO_x i un resultat no conclouent per les partícules en suspensió. En el model multivariat però s'observa una tendència de les partícules en suspensió a incrementar el risc de "no gestació" en especial els 3 dies previs a la transferència i el mateix dia (taula 26b).

En avaluar aquest efecte seguint un model de múltiples contaminants s'observa un increment en la taxa de "no gestació" per les partícules en suspensió (llevat de les PM_{2.5} absorbance), sent estadísticament significativa per les PM_{2.5} i les PM coarse i quedant a la vora de la significació per les PM₁₀ per les exposicions agudes els 3 dies abans i el mateix dia de la transferència (taula 26b).

En canvi l'NO₂ i l'NO_x en el model de múltiples contaminants no es registra un impacte significatiu en el risc de "no gestació".

Taula 26. Resultats de l'anàlisi de regressió logística multivariant sobre el risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica en la primera transferència per pacient

| a. Risc d'avortament respecte la gestació clínica en la primera TE | | | | | | | |
|--|------------------------|--------------------|-------|---|-------|----------------------------------|-------|
| Contaminant | Dia de la determinació | Anàlisi cru | | Model multivariat ajustat per l'exposició inicial † | | Model de múltiples contaminants‡ | |
| | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.97 (0.56 – 1.66) | 0.900 | - | | 0.62 (0.35 – 1.11) | 0.106 |
| | 3 dies preTE | 0.98 (0.63 – 1.53) | 0.934 | 1.96 (0.74 – 5.24) | 0.178 | 1.23 (0.39 – 3.91) | 0.728 |
| | Dia de la TE | 1.18 (0.80 – 1.73) | 0.411 | 1.82 (0.97 – 3.44) | 0.063 | 1.58 (0.71 – 3.48) | 0.261 |
| | 7 dies postTE | 0.90 (0.54 – 1.49) | 0.678 | 1.01 (0.38 – 2.69) | 0.982 | 0.77 (0.24 – 2.46) | 0.655 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.95 (0.74 – 1.23) | 0.721 | - | | 0.76 (0.51 – 1.14) | 0.184 |
| | 3 dies preTE | 0.95 (0.77 – 1.17) | 0.842 | 1.31 (0.84 – 2.03) | 0.232 | 1.04 (0.63 – 1.73) | 0.868 |
| | Dia de la TE | 1.04 (0.87 – 1.25) | 0.639 | 1.27 (0.95 – 1.70) | 0.111 | 1.18 (0.80 – 1.72) | 0.401 |
| | 7 dies postTE | 0.92 (0.72 – 1.18) | 0.495 | 0.95 (0.60 – 1.52) | 0.841 | 0.80 (0.46 – 1.40) | 0.437 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.93 (0.50 – 1.74) | 0.820 | - | | 1.10 (0.43 – 2.81) | 0.842 |
| | 3 dies preTE | 1.26 (0.74 – 2.13) | 0.390 | 3.54 (1.20 – 10.43) | 0.022 | 3.80 (1.13 – 12.80) | 0.031 |
| | Dia de la TE | 1.32 (0.84 – 2.06) | 0.228 | 1.55 (0.77 – 3.10) | 0.220 | 1.47 (0.69 – 3.21) | 0.308 |
| | 7 dies postTE | 0.96 (0.58 – 1.59) | 0.870 | 1.19 (0.63 – 2.23) | 0.594 | 1.60 (0.72 – 3.56) | 0.251 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | 0.56 (0.04 – 7.60) | 0.664 | - | | NA | |
| | 3 dies preTE | 0.63 (0.90 – 4.41) | 0.643 | 11.81 (0.31 – 450.95) | 0.184 | NA | |
| | Dia de la TE | 1.27 (0.28 – 5.69) | 0.755 | 6.57 (0.63 – 68.05) | 0.115 | NA | |
| | 7 dies postTE | 0.38 (0.03 – 4.28) | 0.435 | 0.67 (0.02 – 30.63) | 0.837 | NA | |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 1.22 (0.45 – 3.33) | 0.700 | - | | 2.30 (0.48 – 11.06) | 0.299 |
| | 3 dies preTE | 1.34 (0.63 – 2.85) | 0.445 | 1.98 (0.52 – 7.52) | 0.316 | 2.89 (0.59 – 14.28) | 0.192 |
| | Dia de la TE | 1.61 (0.86 – 2.99) | 0.135 | 2.28 (0.91 – 5.71) | 0.078 | 2.41 (0.82 – 7.15) | 0.111 |
| | 7 dies postTE | 0.97 (0.41 – 2.25) | 0.936 | 1.09 (0.36 – 3.30) | 0.885 | 2.00 (0.47 – 8.55) | 0.352 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 1.07 (0.58 – 1.95) | 0.838 | - | | 1.16 (0.44 – 3.04) | 0.761 |
| | 3 dies preTE | 1.15 (0.74 – 1.79) | 0.525 | 1.12 (0.66 – 1.90) | 0.666 | 1.67 (0.66 – 4.24) | 0.277 |
| | Dia de la TE | 1.29 (0.90 – 1.86) | 0.170 | 1.40 (0.92 – 2.13) | 0.119 | 1.54 (0.84 – 2.81) | 0.162 |
| | 7 dies postTE | 0.94 (0.56 – 1.57) | 0.818 | 0.97 (0.54 – 1.73) | 0.904 | 1.32 (0.56 – 3.08) | 0.524 |

| b. Risc de “no gestació” respecte la gestació clínica en la primera TE | | | | | | | |
|--|------------------------|--------------------|-------|---|-------|----------------------------------|-------|
| Contaminant | Dia de la determinació | Anàlisi cru | | Model multivariat ajustat per l'exposició inicial † | | Model de múltiples contaminants‡ | |
| | | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| NO ₂ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.86 (0.88 – 1.26) | 0.433 | - | | 0.68 (0.30 – 1.55) | 0.356 |
| | 3 dies preTE | 0.88 (0.63 – 1.21) | 0.421 | 1.08 (0.56 – 2.11) | 0.818 | 0.69 (0.32 – 1.52) | 0.359 |
| | Dia de la TE | 0.86 (0.63 – 1.16) | 0.310 | 0.95 (0.59 – 1.51) | 0.816 | 0.87 (0.50 – 1.53) | 0.630 |
| | 7 dies postTE | 0.88 (0.61 – 1.25) | 0.467 | 0.95 (0.49 – 1.87) | 0.889 | 0.81 (0.36 – 1.83) | 0.619 |
| NO _x (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.97 (0.81 – 1.16) | 0.720 | - | | 0.84 (0.64 – 1.10) | 0.208 |
| | 3 dies preTE | 0.99 (0.86 – 1.13) | 0.842 | 1.11 (0.84 – 1.47) | 0.461 | 0.94 (0.68 – 1.32) | 0.729 |
| | Dia de la TE | 0.97 (0.84 – 1.12) | 0.666 | 1.04 (0.84 – 1.28) | 0.712 | 1.00 (0.76 – 1.32) | 0.994 |
| | 7 dies postTE | 0.96 (0.81 – 1.14) | 0.629 | 0.95 (0.70 – 1.28) | 0.729 | 0.90 (0.63 – 1.28) | 0.559 |
| PM _{2.5} (µg/m ³) | 15 dies preTE | 1.01 (0.65 – 1.56) | 0.971 | - | | 1.43 (0.75 – 2.71) | 0.275 |
| | 3 dies preTE | 1.19 (0.81 – 1.74) | 0.320 | 1.71 (0.87 – 3.36) | 0.122 | 2.72 (1.20 – 6.18) | 0.017 |
| | Dia de la TE | 1.08 (0.77 – 1.52) | 0.669 | 1.11 (0.69 – 1.78) | 0.673 | 1.27 (0.74 – 2.16) | 0.384 |
| | 7 dies postTE | 0.99 (0.69 – 1.41) | 0.943 | 0.95 (0.60 – 1.51) | 0.832 | 1.19 (0.67 – 2.13) | 0.549 |
| PM _{2.5} abs (1 unitat)* | 15 dies preTE | 0.77 (0.13 – 4.67) | 0.775 | - | | NA | |
| | 3 dies preTE | 0.98 (0.28 – 3.39) | 0.969 | 2.90 (0.29 – 28.58) | 0.362 | NA | |
| | Dia de la TE | 0.75 (0.23 – 2.41) | 0.631 | 1.22 (0.23 – 6.61) | 0.814 | NA | |
| | 7 dies postTE | 0.68 (0.13 – 3.50) | 0.649 | 0.50 (0.04 – 6.45) | 0.597 | NA | |
| PM coarse (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.87 (0.42 – 1.84) | 0.724 | - | | 1.55 (0.47 – 5.05) | 0.472 |
| | 3 dies preTE | 1.19 (0.67 – 2.11) | 0.545 | 1.86 (0.72 – 4.84) | 0.202 | 3.38 (1.04 – 10.92) | 0.042 |
| | Dia de la TE | 1.29 (0.78 – 0.15) | 0.319 | 1.67 (0.86 – 3.26) | 0.132 | 2.37 (1.06 – 5.30) | 0.036 |
| | 7 dies postTE | 0.91 (0.50 – 1.69) | 0.773 | 1.05 (0.47 – 2.37) | 0.903 | 1.74 (0.60 – 5.08) | 0.309 |
| PM ₁₀ (µg/m ³) | 15 dies preTE | 0.91 (0.58 – 1.42) | 0.667 | - | | 1.17 (0.58 – 2.35) | 0.667 |
| | 3 dies preTE | 1.11 (0.80 – 1.54) | 0.540 | 1.41 (0.82 – 2.41) | 0.214 | 1.87 (0.97 – 3.58) | 0.060 |
| | Dia de la TE | 1.16 (0.86 – 1.55) | 0.334 | 1.31 (0.90 – 1.89) | 0.154 | 1.55 (0.99 – 2.41) | 0.053 |
| | 7 dies postTE | 0.93 (0.64 – 1.34) | 0.698 | 1.00 (0.63 – 1.59) | 0.992 | 1.29 (0.70 – 2.37) | 0.421 |

* Valor de PM_{2.5} absorbance expressat en 10⁻⁵*m⁻¹

† Anàlisi ajustat per factors de confusió i per l'exposició del mateix contaminant els 15 dies previs a la transferència embrionària

‡ El model multi-contaminant manté l'ajust per l'exposició subaguda en l'anàlisi de l'exposició aguda

NA L'elevada correlació entre les PM_{2.5} abs en tots les finestres d'exposició i l'NO₂ és > 0.80, i no permet realitzar l'anàlisi de regressió per donar estimacions inestables.

DISCUSSIÓ

6 Discussió

L'objectiu d'aquesta tesis doctoral és avaluar l'impacte de l'exposició aguda i subaguda a contaminants atmosfèrics en els resultats de la fecundació in vitro.

Els resultats d'aquest estudi mostren que increments en l'exposició a partícules en suspensió de forma aguda té un impacte negatiu sobre els resultats reproductius en dones sotmeses a FIV, i que increments en l'exposició de forma subaguda podria afegir-se a l'efecte de l'exposició aguda.

6.1 Tècniques de Reproducció Assistida

Primer de tot, hem de valorar si la població que estudiem és similar a la població de dones que es sotmeten a TRA en l'àmbit nacional i/o europeu, per conèixer el potencial extrapolable dels resultats obtinguts.

6.1.1 Estudi d'esterilitat

Les causes d'esterilitat de la població inclosa són comparable amb les de la població sotmesa a TRA a Espanya, segons les darreres dades disponibles en registre nacional de la Societat Espanyola de Fertilitat (SEF) (134) on es descriu la causa masculina aïllada en el 22.4% de casos, la causa femenina en el 27.7%, causa mixta en el 19.2%, dona sense parella masculina en el 4% i esterilitat d'origen desconegut en el 26.1%.

Les causes d'esterilitat femenina descrites en dones sotmeses a TRA als Estats Units, també són comparables amb la nostra població (135). Segons dades de la CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) respecte els cicles realitzats durant el 2015, d'entre les causes d'esterilitat femenina destaca un 30.8% de disminució de la reserva ovàrica, ja sigui de forma congènita, mèdica o per edat avançada, un 8.8% d'endometriosis, un 13.9% disfunció ovulatòria secundari a patologia endocrina, un 14% de factor tubàric i un 5.3% de factor uterí, també comparables amb les causes d'esterilitat femenina de la nostra població.

6.1.2 Fecundació In Vitro i transferència embrionària

En comparar el resultat dels cicles de FIV de la població inclosa s'observen resultats equiparables als reportats per la SEF en el registre nacional (134), que informa de una mitja de 8.5 oòcits recuperats, 6.8 d'oòcits fertilitzats, i una obtenció de 4.6 embrions per cicle de FIV.

Tanmateix la proporció de transferències realitzades amb embrions vitrificats en la nostra població és comparable a la reportada per la SEF (del 67.38%), i és superior a la reportada per la CDC (52.37%). En la nostra població però, la mitja d'embrions transferits és inferior a la mitja espanyola, de 1.56 *versus* 1.8 embrions, respectivament. En quant l'estadi embrionari dels embrions en el moment de la transferència, tenim una taxa superior de transferències de blastocists que la descrita per la SEF, 17.28% *versus* 11.2%, respectivament, tot i que clarament inferior que la mitja reportada per la CDC, del 58.9% (135).

6.1.3 Resultats reproductius

Els resultats reproductius de la FIV i TE són comparables amb els obtinguts en la resta de centres de l'estat espanyol el 2015, registrant amb una taxa de gestació del 24.9% i d'avortament del 21.9% (134), però lleugerament pitjors que els registrats per la CDC, amb una taxa de gestació del 29.3% i d'avortament del 18% (135).

6.2 Factors sociodemogràfics, estils de vida i nutrició

Per valorar amb detall l'impacte real de la contaminació atmosfèrica sobre l'èxit reproductiu és important valorar aquells factors sociodemogràfics, els estils de vida i hàbits dietètics que poden exercir un efecte perjudicial sobre les possibilitats de gestació.

6.2.1 Factors sociodemogràfics

L'edat mitja de les dones incloses en l'estudi és de 36.90 ± 4.02 anys, amb un 27.61% de dones amb edats inferiors a 35 anys i un 17.53% \geq a 40 anys. Aquests valors són

comparables als de la població sotmesa a TRA en Espanya, on es va registrar el 2015 un 27.61% de dones de menys de 35 anys sotmeses a una FIV amb òvuls propis i un 18.53% de dones amb edat \geq als 40 anys (136).

Atès que l'edat avançada disminueix tant la reserva ovàrica com la qualitat oocitària, hem avaluat l'impacte sobre els resultats reproductius, i s'observa en el grup de dones que obtenen una gestació clínica una proporció significativament menor de dones en la franja d'edat \geq als 40 anys, en comparació al grup de dones amb avortament o "no gestació" ($p=0.002$) (taula 12).

El nivell socioeconòmic és una variable àmpliament utilitzada en l'àmbit de l'epidemiologia ambiental, atès que s'associa a major exposició a contaminants, i incrementen la seva susceptibilitat a una esdeveniments de salut adversos (62–64). En la reproducció, el nivell socioeconòmic baix s'associa a un empitjorament dels resultats reproductius. En contrapartida, el nivell socioeconòmic alt es relaciona amb un retard en la cerca de fertilitat.

La població inclosa en l'estudi té una taxa de desocupació inferior a la registrada per dones a Catalunya el 2017 (8.76 versus 13.49%), (137), i un nivell socioeconòmic superior, amb un 52.06% de dones situades en un nivell socioeconòmic alt (ISCO entre 1 i 3), respecte el 37.3% registrat a Espanya, segons les darreres dades publicades al respecte (138).

No obstant, no s'han observat canvis en l'èxit reproductiu en relació al nivell socioeconòmic de la població estudi, i s'han registrat proporcions similars de dones amb nivell socioeconòmic baix independentment del resultat reproductiu (taules 10 a 12).

6.2.2 Estils de vida

Són nombrosos els autors que han avaluat els diferents estils de vida i l'impacte que tenen sobre la fertilitat.

6.2.2.1 Obesitat

L'obesitat es relaciona amb la lipotoxicitat, un increment de RLO i estrès mitocondrial (22), canvis que no només tenen impacte en la qualitat oocitària sinó podrien comprometre el procés de decidualització i la receptivitat endometrial.

Segons la distribució per IMC, un 59.28% de dones en l'estudi tenen normopès en comparació amb el 49.7% de dones en l'àmbit nacional, i només un 2.58% tenen obesitat. No obstant, s'observa una mitja de IMC inferior en el grup de dones que obtenen una gestació, mentre que el grup de dones amb avortament registra una mitja de IMC superior, diferències que queden a la vora de la significació ($p=0.120$) (taula 12).

6.2.2.2 *Tabaquisme*

L'efecte negatiu del tabaquisme no es limita només sobre la qualitat oocitària o embrionària, sinó que també presenta un efecte nociu sobre la receptivitat endometrial i/o el procés d'implantació, atès l'augment en la taxa d'avortaments observat en dones fumadores sotmeses a TRA (53,55).

D'entre les dones incloses en l'estudi, un 13.92% són fumadores i un 34.54% son ex-fumadores, valors inferiors en comparació amb el 28.26 i 14%, respectivament en dones d'entre 25 i 45 anys en l'àmbit nacional (139). Tot i així, s'ha registrat un increment en la intensitat del consum de tabac mesurat en IPA en el grup de dones amb avortaments de repetició, diferències que queden a la vora de la significació ($p=0.086$) (taula 15).

6.2.2.3 *Alcohol*

El consum d'alcohol immediatament abans o durant un cicle de FIV i TE, inclús a dosis baixes de 6-7 g/d, s'ha relacionat amb un increment del risc d'avortament (60).

En la nostra població, el consum d'alcohol és inferior a les dades registrades per la WHO a nivell europeu. El 76.80% de dones de l'estudi no consumeixen alcohol, respecte el 40.2% a nivell europeu, i d'entre les que consumeixen, ho fan amb una mitja de 3.04 ± 3.99 grams d'alcohol/dia en comparació amb un 37.4 grams/dia europeus. Tot i així són poblacions demogràficament poc comparables, donat que existeix molta variabilitat entre regions, i un major consum entre homes respecte les dones (140). En el nostre estudi, no s'ha detectat un impacte negatiu sobre l'èxit reproductiu ($p=0.658$).

6.2.2.4 *Activitat física*

Per contra, l'activitat física regular juga un factor protector, reduint els marcadors d'inflamació sistèmica. Malauradament, la nostra població té un hàbit més aviat

sedentari, amb un 45.36% de dones que passen més de 8.5h al dia assegudes en comparació amb el 11% de mitja de la població espanyola i el 12% de mitja europea. Destaca també que un 69.59% de les dones en l'estudi no realitzen cap tipus d'activitat física moderada o vigorosa, en comparació amb el 47% de mitja europea (141). Tot i així, no s'observen diferències estadísticament significatives en el resultat reproductiu en funció de l'activitat física (0.332)

6.2.3 Hàbits dietètics

La dieta mediterrània està inversament associada amb la síndrome metabòlica, i causa un efecte protector contra diverses malalties cròniques, incloent la de causa cardiovascular i diversos càncers.

Tot i els avantatges geogràfics per seguir una dieta mediterrània òptima en la nostra població, fins un 76.20% de dones de l'estudi tenen baixa adherència a la MD.

S'ha observat, que una baixa adherència a la MD s'associa a una inflamació sistèmica de baix grau, que sembla tenir un paper important en la fisiopatologia de la obesitat, la resistència a la insulina, les malalties cardiovasculars i processos de coagulació anòmals (142). Aquesta resposta inflamatòria crònica és anàloga a la observada en el context de l'obesitat i la lipoinflamació.

Tot i aquesta resposta inflamatòria associada a una baixa adherència a la MD, no s'ha observat un empitjorament en els resultats reproductius en aquest subgrup de pacients.

6.3 Contaminació atmosfèrica

L'exposició elevada a contaminants de forma crònica s'ha associat a un major risc de múltiples patologies (143) incloent la cardiovascular, cerebrovascular, malalties respiratòries, l'asma infantil, la dermatitis atòpica, neurològiques (144,145) i el càncer. Malauradament, l'exposició aguda també s'ha relacionat amb un increment del risc d'aturada cardíaca (146), exacerbacions de patologies respiratòries cròniques i crisis d'asma (147), entre d'altres. Es postula que la inflamació sistèmica derivada de la contaminació atmosfèrica podria induir aquests canvis en individus susceptibles (148). Per aquest motiu la Plataforma Mundial sobre Qualitat i Salut de l'Aire, iniciativa liderada per la WHO (149), col·labora amb múltiples organismes de l'àmbit regional i internacional, i institucions de recerca, per enfortir la capacitat de monitoratge de la qualitat de l'aire arreu, i informar sobre l'impacte en la salut en les diferents esferes, establint uns límits superiors a partir dels quals l'efecte en la salut. Aquesta plataforma pretén impulsar polítiques que redueixen les exposicions a la contaminació així com la morbimortalitat associada.

La nostra població, de mitja anual està sotmesa a uns nivells de contaminació que assoleixen nivells clarament superiors als límits recomanats per la WHO (131) (veure taula 8). En analitzar les mitges diàries en les diferents finestres d'exposició, veiem que els nivells de NO₂ no superen el límit establert per la WHO, mentre que les partícules en suspensió es mantenen en nivells excessivament elevats (taula 19).

6.3.1 Impacte de l'exposició crònica

Varis autors han valorat l'impacte de l'exposició a contaminants de forma crònica sobre la fertilitat. El grup de Mahalingaiah (111) va avaluar l'efecte dels nivells mitjos bianuals de PM_{2.5}, PM₁₀ i les PM coarse sobre la població general durant un període de 10 anys, sense detectar increments del risc d'esterilitat en la població exposada, tot i que sí van detectar associació significativa amb una major proximitat a carreteres.

En l'estudi de Nieuwenhuijsen *et al.* (110) es va analitzar en la població general de Barcelona la taxa de fertilitat, calculada segons el nombre de nounats vius per cada 1000 dones entre 15 i 44 anys segons tracte censal, i van observar diferències que només van ser estadísticament significatives per les PM coarse.

En la nostra població, hem avaluat l'impacte de l'exposició crònica sobre la fertilitat, avaluant-la en termes de taxa de gestació i d'avortament, i no s'observen diferències estadísticament significatives. Cal tenir en compte però, que la grandària de la nostra mostra dista molt de la inclosa en els estudis de Mahalingaiah i Nieuwenhuijsen, que treballen amb grans bases de dades derivades d'una cohort de 116,430 infermeres (*The Nurses' Health Study II*), i del tracte censal de Barcelona, respectivament.

6.3.2 Impacte de l'exposició aguda i subaguda

L'evidència epidemiològica sobre l'efecte de la contaminació atmosfèrica amb la vida reproductiva i els resultats perinatals suggereix que l'impacte no es limita a aquestes esferes, i podria exercir un efecte nociu sobre els resultats reproductius en les TRA (109).

Malauradament, la literatura publicada al respecte és molt heterogènia tant en termes de la població diana avaluada com en els períodes d'exposició analitzats, avaluant l'impacte sobre el desenvolupament fol·licular així com en la finestra d'implantació.

En aquest sentit, l'efecte nociu de la contaminació sobre la funció ovàrica i la fol·liculogènesi ha sigut el centre d'atenció per varis autors (150,151). No obstant, el present estudi està dissenyat per avaluar l'impacte dels contaminants en moments clau del procés implantatori, des de (1) l'impacte subagut en l'inici de la fase proliferativa del cicle, (2) l'exposició aguda a l'inici de la deciduïtzació endometrial, (3) el dia de la transferència, o (4) un cop el blastocist ja ha iniciat el procés implantatori.

Paradoxalment, en avaluar l'impacte d'aquests nivells d'exposició sobre l'èxit reproductiu, s'observa en el model cru una disminució del risc d'avortament respecte la gestació clínica en quasi totes les finestres d'exposició, sent estadísticament significatiu per l' NO_2 , NO_x , $\text{PM}_{2.5}$ i $\text{PM}_{2.5}$ absorbance els 15 dies prèvia TE i per l' NO_2 i les $\text{PM}_{2.5}$ els 3 dies prèvia TE, tot i que en ajustar pels factors de confusió tan sols roman estadística o quasi estadísticament significativa la reducció del risc per l'exposició subaguda (taula 21a). En quant al risc de "no gestació" s'observa una tendència global a la reducció del risc però no resulta estadísticament significativa en ajustar pels factors de confusió (taula 21b).

Un dels objectius d'aquest estudi és valorar si existeix una possible interacció entre l'exposició crònica o subaguda amb l'efecte de l'exposició aguda sobre el resultat reproductiu en dones sotmeses a FIV que pugui modificar o esbiaixar els resultats obtinguts.

En aquest sentit, alguns autors han descrit una modificació en l'efecte de la contaminació segons el nivell d'inflamació basal (152,153). El grup de Lee (152) va avaluar l'impacte de l'exposició aguda i crònica sobre els marcadors d'inflamació en individus no fumadors, i va observar associacions significativament més elevades entre individus amb nivells elevats de marcadors d'inflamació basal, incloent el fibrinògen i la PCR, mentre que associacions negatives es van detectar en individus amb nivells d'inflamació en el percentil més baix. El fibrinògen per exemple es va associar de forma negativa amb l'exposició crònica a PM_{2.5} i amb l'exposició aguda a NO₂ en individus amb mínima inflamació (152). Aquesta modificació en l'efecte dels contaminants segons els nivells de inflamació s'ha corroborat en altres estudis, malgrat que no sempre els resultats han sigut concordants (153,154).

En la nostra població, l'anàlisi mostra una inversió en la tendència de risc respecte el model cru i l'ajustat per covariables, registrant globalment un increment del risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica, troballes que van ser més consistents en les diferents finestres d'exposició aguda amb el models d'ajust per l'exposició subaguda en comparació amb la crònica (taula 23 a i b). Aquestes troballes suggereixen una possible modificació en l'efecte dels contaminants de forma aguda en funció de l'exposició rebuda de forma subaguda i no en la crònica.

L'endometri prolifera i descama en cada cicle menstrual. Segons Petracco *et al.* (155), existeix una expressió gènica única en els diferents moments de la fase proliferativa del cicle. La fase inicial s'ha descrit com un procés de cicatrització (156), i es caracteritza per un procés de remodelació tissular, amb una major expressió de gens relacionats amb la proliferació i diferenciació, angiogènesi i immunomodulació, acompanyant-se d'un increment en el reclutament cel·lular i la resposta inflamatòria.

Biològicament, és plausible que un increment en la resposta inflamatòria sistèmica en l'inici de la fase proliferativa del cicle interfereixi amb l'activació o supressió de gens a nivell endometrial durant aquesta etapa. D'aquesta manera, la inflamació sistèmica derivada d'aquesta exposició subaguda es comportaria com un factor de susceptibilitat o vulnerabilitat per l'exposició aguda.

D'altra banda, es volia valorar una possible interacció entre diferents contaminants mitjançant un model de múltiples contaminants.

En epidemiologia ambiental s'examina l'associació entre els contaminants atmosfèrics individuals i els efectes sobre la salut, contribuint enormement a entendre com la contaminació de l'aire afecta la salut. Malgrat que la comprensió dels efectes independents de l'exposició a un únic contaminant és essencial, en el camp de epidemiologia ambiental es reconeix que, en condicions ambientals normals, els individus no estan exposats a contaminants individuals aïllats, sinó a una mescla complexa. Aquesta tendència creixent a l'ús de models de múltiples contaminants promou el desenvolupar i implementar normatives de qualitat de l'aire més sostenibles (157).

Malgrat això, les correlacions entre contaminants dificulten la interpretació dels resultats, atès que les estimacions d'efectes poden tornar-se inestables a l'hora d'ajustar per co-contaminants (158). Habitualment les correlacions entre les $PM_{2.5}$ i els òxids de nitrogen (NO_2 o NO_x) solen ser febles o moderades (159), però poden variar espacialment segons si l'origen de les $PM_{2.5}$ és per emissió directe, com pot ser derivada de la combustió, o si són partícules formades en l'atmosfera (160). Les $PM_{2.5}$ derivades de l'emissió del tràfic (les PM ultrafines i les $PM_{2.5}$ absorbance) poden mostrar una elevada correlació amb les concentracions de NO_2 i NO_x ambient (159,161,162).

En el model dissenyat en l'estudi s'utilitzen la $PM_{2.5}$ i l' NO_2 com a co-contaminants, introduint l' NO_2 en el model de regressió de les partícules en suspensió i la $PM_{2.5}$ en el de l' NO_2 i NO_x . Com s'esperava, en avaluar la correlació entre variables es va detectar una elevada correlació entre les $PM_{2.5}$ absorbance i l' NO_2 , impossibilitant l'anàlisi de múltiples contaminants per les $PM_{2.5}$ absorbance per l'elevat risc d'obtenir estimacions inestables.

Globalment, els resultats del model per múltiples contaminants mostren un increment del risc d'avortament per les partícules en suspensió, sent només significatiu per les $PM_{2.5}$ els 3 dies prèvia TE ($p=0.049$) (taula 25a). Tanmateix s'observa un increment del risc de "no gestació" per totes les partícules en suspensió els 3 dies prèvia TE, amb p -valors entre 0.072 i 0.40 (taula 25b). En el cas de l' NO_2 i NO_x s'observa una tendència a la disminució del risc tant d'avortament com de "no gestació" en totes les finestres d'exposició, que s'atenua en ajustar per l'exposició subaguda.

Segons el disseny de l'estudi, l'estructura jeràrquica de la nostra població (amb la possibilitat de comptar amb més de una transferència per pacient) permetia una major representativitat i comparabilitat amb el que succeeix en una consulta de Medicina Reproductiva.

Malgrat això, aquesta estructura introdueix varis elements de biaix potencials. La pèrdua de independència de les observacions queda compensada en l'anàlisi estadístic per l'aplicació de mètodes de regressió multinivell, dissenyats per resoldre aquestes situacions.

En canvi, hi ha elements clínics que poden generar conflicte. Per una banda, el millor embrió segons criteris morfològics és transferit en la primera transferència. I malgrat que en el model de regressió s'ajusta per la qualitat embrionària, aquest ajust podria resultar insatisfactori, atès que la correlació entre la qualitat morfològica i l'euploïdia no és òptima, i fins a un 30-40% de blastocists de qualitat màxima poden presentar aneuploidies (163,164). D'altra banda, la fallida d'implantació de forma reiterada comporta la selecció indirecta d'un subgrup de dones amb patologies concomitants sovint no diagnosticades relacionades amb la infertilitat i la fallida d'implantació, i per tant no controlables segons el disseny d'aquest estudi.

Per aquests motius s'ha realitzat l'anàlisi de dades en base a la primera transferència de cada pacient, seguint un model de múltiples contaminants.

6.3.2.1 Risc d'avortament

S'observa un increment del risc d'avortament en el model ajustat per l'exposició subaguda, més marcat si utilitzen el model de múltiples contaminants.

Per una banda, s'observa un increment significatiu del risc d'avortament per les PM_{2.5} els 3 dies prèvia TE en ajustar per l'exposició subaguda, sent més marcat en el model de múltiples contaminants, amb una OR de 3.80 (IC 95% 1.13 – 12.80) per cada increment de 5 µg/m³ de PM_{2.5}. En quant a les PM_{2.5} absorbance també mostren una tendència cap a l'increment del risc d'avortament, però els intervals de confiança tan amplis suggereixen una potència limitada en aquestes observacions. Per les PM coarse també s'objectiva aquesta tendència a l'increment de risc en totes les finestres d'exposició,

amb un efecte magnificat en ajustar per l'exposició a NO₂, tot i que els resultats no són estadísticament significatius. Tanmateix, les PM₁₀ també mostren aquesta tendència sense ser estadísticament significativa.

D'altra banda, tant l'NO₂ com l'NO_x mostren una tendència a incrementar el risc d'avortament els 3 dies prèvia TE i el mateix dia, tot i que efecte s'atenua en el model d'ajust amb la PM_{2.5}.

Aquests resultats són similars als publicats en la literatura realitzats en pacients sotmeses a TRA, tot i que metodològicament són estudis molt heterogenis i les finestres d'exposició que avaluen no són del tot comparables.

D'entre els estudis realitzats en dones sotmeses a FIV, destaca un estudi retrospectiu del grup de Choe (165), en el qual es van analitzar l'exposició a PM₁₀ i NO₂, entre d'altres en 6,621 cicles de 4,581 pacients sotmeses a FIV en 4 períodes (1) des de la fase d'estimulació ovàrica fins la punció, (2) de punció a TE, (3) de TE a β-HCG i (4) des de l'estimulació fins la β-HCG. Els resultats d'aquest estudi van mostrar un increment en el risc d'avortament a major concentració de PM₁₀ i NO₂ durant la fase post TE (165), finestra d'exposició en la qual l'impacte observat en la nostra població és de menor intensitat.

El grup de Perin va publicar dos estudis retrospectius (119,120) on va avaluar l'exposició a PM₁₀ en dones sotmeses a TRA en durant la fase d'hiperestimulació ovàrica, observant un increment del risc d'avortament en les dones del quartil més alt d'exposició (119,120). No van detectar diferències en la taxa d'avortament entre les dones amb esterilitat respecte la població general (120).

6.3.2.2 Risc de "no gestació"

En la població estudi es va observar un increment global del risc de "no gestació" en l'exposició a partícules en suspensió en totes les finestres d'exposició fins a la transferència embrionària. De forma similar amb el risc d'avortament, el model d'ajust de múltiples contaminants permet detectar una magnificació d'aquest impacte.

Les PM_{2.5} s'associen un increment del risc de "no gestació" per l'exposició els 3 dies abans de la TE, sobretot en ajustar per l'exposició a NO₂, amb una OR de 2.72 (1.20 – 6.18) per cada increment de 5 µg/m³ de PM_{2.5}.

Per les $PM_{2.5}$ absorbance també s'observa aquest increment del risc de "no gestació" per l'exposició els 3 dies prèvia TE.

En el cas de les PM coarse, tant l'exposició els 3 dies prèvia TE com l'exposició el mateix dia s'associen a un increment del risc sent significativament més marcat en ajustar per el model multi-contaminant, amb ORs de 3.38 (IC 95% 1.04 – 10.92) i 2.37 (IC 95% 1.06 – 5.30), respectivament, per cada increment de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM coarse. Per les PM_{10} s'observen canvis similars per l'exposició els 3 dies prèvia TE i pel mateix dia, tot i que les diferències queden molt a la vora de la significació ($p=0.060$ i 0.0053 , respectivament).

Aquestes troballes són comparables amb les descrites en la literatura, tot i que alguns autors han observat resultats dispers. En l'estudi de Choe *et al.* (165) es descriu una disminució en la taxa de gestació clínica associada a major exposició de NO_2 i PM_{10} tant en la fase de desenvolupament fol·licular com post transferència i fins el dia de la β -HCG.

En els dos estudis de Perin (119,120), en dones sotmeses a TRA, l'exposició a PM_{10} en el quartil més alt es va associar a un impacte negatiu mesurant els resultats, però, en taxa de nounat viu. Malauradament es va avaluar l'impacte de la contaminació durant la fase d'hiperestimulació ovàrica, finestra en la qual l'impacte observat en el nostre estudi és no és significatiu.

En l'estudi realitzat pel grup de Legro (167) existeix discrepància amb els resultats obtinguts en el nostre estudi. Aquest grup va avaluar de forma retrospectiva l'exposició a NO_2 , $PM_{2.5}$ i PM_{10} , entre d'altres, a dones sotmeses a TRA en 4 períodes, (1) des de l'inici de l'estimulació ovàrica fins la punció, (2) de punció a TE, (3) de TE a β -HCG i (4) des de la TE fins el naixement, i va avaluar els nivells de contaminants tant al domicili de les pacients com en l'adreça del laboratori de FIV. Es va observar una associació entre l'exposició a domicili a NO_2 i una menor taxa de gestació i nounat viu en totes les finestres d'exposició. Mentre que per les $PM_{2.5}$ i PM_{10} no es van detectar diferències significatives en els domicilis d'elles pacients, malgrat observar una associació negativa significativa entre la taxa de gestació i l'exposició a $PM_{2.5}$ en el laboratori de FIV durant el cultiu embrionari.

Gaskins *et al.* (168), d'altra banda va avaluar en un estudi prospectiu l'impacte de l'exposició a contaminants en les tasses d'implantació i nounat viu en dones sotmeses a FIV, utilitzant la proximitat a carreteres com a mesura d'exposició a contaminants,

observant una associació negativa entre l'èxit reproductiu i una major proximitat a carreteres, resultats que ja s'havien descrit en estudis poblacionals (111,169). Aquest model aporta l'avantatge de mesurar l'efecte a dels múltiples contaminant de forma concomitant, però no analitzat la intensitat ni el tipus d'emissions en relació a la densitat del trànsit en un moment puntual, ni permet detectar la finestra d'exposició que confereix major vulnerabilitat.

Fins l'actualitat l'evidència sobre l'efecte nociu dels contaminants en la salut prové d'estudis epidemiològics observacionals, exposicions humanes controlades i de l'àmbit de la toxicologia animal (79). Les dades observacionals deriven de les exposicions a l'aire lliure, on es poder trobar mescles complexes de diferents contaminants i en diferents densitats segons la intensitat i el tipus d'emissió, complicant la seva interpretació.

A nivell urbà, en l'atmosfera, els òxids de nitrogen que produeixen NO_x i NO_2 són emessos predominant per vehicles, per això es considera un fort indicador de l'exposició al trànsit (80). Són nombrosos els estudis que han utilitzat l' NO_2 com a representant de l'exposició a la mescla complexa de contaminants derivats de les emissions del trànsit (170,171). En aquests estudis, l' NO_2 es considera sovint com un substitut per als contaminants més difícils de mesurar que poden ser més rellevants per la salut que el propi NO_2 , com les $\text{PM}_{2.5}$, les $\text{PM}_{0.1}$ o el contingut de carboni negre de les partícules (80).

Aquest fet podria explicar la discrepància en la literatura i els resultats del nostre estudi en quant a l'impacte de l' NO_2 sobre la fertilitat, i en concret sobre el procés implantatori. Mentre que les partícules en suspensió s'associen a una reducció de la taxa de gestació i un increment del risc d'avortament, l' NO_2 no modifica de forma significativa els resultats reproductius. Malgrat això, en aquest estudi l' NO_2 es confirma com un marcador de contaminació derivada de les emissions del trànsit. Les $\text{PM}_{2.5}$ absorbance, que fan referència a la quantitat de carboni negre contingut en les $\text{PM}_{2.5}$, també són un bon indicador del sutge relacionat amb el tràfic (80), i com era esperable, en la nostra població existeix una correlació molt elevada (coeficient de correlació de Pearson > 0.90) entre els nivells de NO_2 i $\text{PM}_{2.5}$ absorbance.

Segons l'evidència disponible, els riscos observats en la salut dels òxids de nitrogen podrien derivar potencialment del propi NO₂ o dels seus productes de reacció o partícules secundàries (79). Encara que diversos estudis -tant a l'aire lliure com a l'interior- han intentat centrar-se en els riscos per a la salut de l'NO₂, els efectes contribuents d'aquests altres contaminants altament correlacionats sovint han sigut difícils de descartar. Tanmateix cal tenir en compte la dificultat en mesurar l'efecte nociu sobre la salut en relació als nivells de NO₂, atès que la variació espacial de l'NO₂ es més elevada que altres contaminants com les PM.

Les PM primàries originades pels motors de combustió interna, la combustió de carbó, petroli o fusta, o les PM secundàries derivades de les reaccions químiques en l'atmosfera, tenen un fort potencial inflamatori, en comparació amb les PM originades de la pols atmosfèrica que semblen una font menys crítica. Per aquest potencial inflamatori, les PM_{2.5} són el factor de risc ambiental més rellevant que contribueix a la mortalitat cardiovascular global (172).

A nivell epidemiològic no s'ha pogut identificar un llindar per sota del qual les PM no tenen efectes nocius sobre la salut(79). Inclús a concentracions baixes < 10 µg/m³ les PM_{2.5} s'associen a un increment en la mortalitat per malaltia cardiovascular i càncer de pulmó (173,174).

En el cas de l'NO₂ tampoc s'ha identificat aquest llindar basal de seguretat, però per exposicions molt agudes (mitges horàries) la WHO estableix com a límit recomanable no superar nivells de 200 µg/m³ (respecte els 40 µg/m³ de mitja anual) (131). Atès que la nostra població està sotmesa a valors mitjos diaris inferiors a 40 µg/m³ en totes les finestres d'exposició, és possible que es necessitin exposicions més elevades de NO₂ per observar un efecte nociu sobre la fertilitat, o que efecte als nivells al quals la població està exposada siguin tan subtils que no es puguin detectar diferències estadísticament significatives.

6.4 Fortaleses i limitacions

Aquest estudi presenta varies limitacions que cal tenir en compte a l'hora d'interpretar els resultats. En estudis d'epidemiologia ambiental, és necessari comptar amb una grandària de la mostra suficient que permeti distribuir homogèniament totes les diferències individuals i factors de confusió que puguin esbiaixar els resultats. Existeixen múltiples factors de confusió lligats a l'èxit o fracàs de les TRA, però també existeixen molts factors relacionats amb l'exposició a contaminants, com ho són els estils de vida associats a inflamació sistèmica (obesitat i tabaquisme, entre d'altres) o el nivell socioeconòmic, conferint un major risc a rebre nivells elevats d'exposició o una major vulnerabilitat per una mateixa exposició. Per això, la grandària de la nostra mostra és limitada. Això en ocasions implica la impossibilitat de detectar diferències significatives o inclús una pèrdua de potència en les observacions obtingudes.

Tanmateix, cal mencionar que l'estructura anidada de la població, el fet de incloure més d'una transferència per pacient, comporta una major homogeneïtat entre individus i per tant la pèrdua de independència entre les observacions, atès que un mateix individu tendeix a respondre de manera similar a una exposició. Aquesta pèrdua en la independència de les observacions dificulta l'anàlisi de les dades i la interpretació dels resultats. Malgrat això, l'anàlisi de regressió multinivell permet compensar aquest efecte *clustering*.

Tot i les limitacions exposades, aquest estudi presenta fortaleces que cal remarcar. A diferència de la majoria d'estudis publicats que mesuren l'impacte de la contaminació sobre la fertilitat, hem realitzat un estudi prospectiu, que permet detectar i controlar l'exposició a factors de confusió. En aquest sentit, la realització de qüestionaris que recullen informació sobre els estils de vida i l'exposició a altres contaminants ha permès fer una valoració àmplia contextual de cada pacient inclosa per poder detectar factors potencials de confusió no identificats inicialment.

Tanmateix, l'efecte als contaminants s'avalua com a variable continua, en comparació amb la majoria d'estudis publicats on avaluen l'impacte segons quartils d'exposició (110,120,165,166,168). Això permet detectar l'existència de diferències significatives en l'èxit o fracàs reproductiu inclús per canvis mínims en els nivells de contaminació, i augmentar la potència de les observacions.

Una altra fortalesa a considerar és l'aplicació en els models de regressió l'ajust per múltiples contaminants, sovint emprats per distingir el rol dels diversos contaminants (175). En la nostra població ens ha permès detectar un major impacte de l'exposició a les PM en controlar per l'exposició a l'NO₂.

I finalment, malgrat que l'estructura jeràrquica de la mostra comporti certes limitacions, també aporta una avantatge crucial, una major representativitat del que succeeix en la pràctica clínica en una consulta de Medicina Reproductiva, incrementant així la validesa externa dels resultats obtinguts.

6.5 Implicacions clíniques i de salut pública

La contaminació de l'aire constitueix una important preocupació per la salut pública per la seva omnipresència i el seu potencial impacte en la salut. La WHO estima que és responsable de fins a 3 milions de morts prematures a l'any, i tan sols una de cada 10 persones viu en una ciutat que compleix amb les directrius de qualitat de l'aire de la WHO (176).

Tanmateix la contaminació s'ha identificat com una prioritat mundial per la salut, i existeix una tendència creixent a una major conscienciació entre la població general sobre aquesta qüestió. Tot i així, és necessària la implementació de mesures de salut pública a nivell global però també local, destinades a reduir la contaminació a nivell de societat o en determinats subgrups, en especial aquells més vulnerables, ja sigui en termes de salut o per factors socioeconòmics.

En les campanyes de promoció de la salut, cal educar la població sobre l'ampli espectre d'efectes nocius dels contaminants, amb especial rellevància l'impacte sobre la salut reproductiva.

El major impacte, només es pot tenir a nivell de societat, abordant les principals fonts de contaminació a l'aire lliure, incloent la ineficient combustió de combustibles fòssils del transport de vehicles a motor, la generació d'energia i la millora de l'eficiència energètica en edificis i fabricació. A nivell individual, les persones poden tenir un impacte, sobretot en la qualitat de l'aire a la llar, però reduir els efectes sobre la salut de la contaminació de l'aire urbà és, en gran part, fora del control dels individus i requereix l'acció de les autoritats públiques a nivell nacional, regional i fins i tot internacional.

Per això, a partir d'aquest estudi, les autoritats sanitàries haurien de tenir en compte aquestes troballes per les polítiques de salut pública en matèria de regulació de la contaminació, limitació del trànsit i el tipus de combustible, entre d'altres.

6.6 Recomanacions futures

Arrel d'aquest estudi, es plantegen algunes qüestions que podrien valorar-se en estudis futurs:

- Atesa la discrepància entre el disseny dels estudis publicats, es planteja la necessitat de analitzar amb més detall l'impacte de la contaminació en les diferents fases del procés reproductiu, i acotar les finestres d'exposició que s'avaluen a fi de valorar individualment el procés de fol·liculogènesi, el desenvolupament embrionari, i el procés d'implantació, així com una potencial interacció entre les diferents etapes.
- Valorar una possible sinèrgia entre l'exposició rebuda per la dona com l'exposició masculina a contaminants, en particular en parelles que comparteixen domicili i que probablement estiguin sotmeses als mateixos increments i davallades en els nivells de contaminants atmosfèrics.
- Identificar subgrups amb una major vulnerabilitat a l'efecte nociu dels contaminants. Són particularment rellevants els estils de vida, factors la majoria de vegades controlables a nivell individual i que s'associen a inflamació sistèmica, incloent l'obesitat, al síndrome metabòlic, el sedentarisme, el tabaquisme, entre d'altres.
- Avançar cap a estudis que segueixin un model d'anàlisi per múltiples contaminants. En l'epidemiologia ambiental cada cop hi ha més interès en l'anàlisi dels efectes en la salut per múltiples contaminants, donat que promou la implementació de mesures preventives dirigides a les fonts emissores, i no a reduir contaminants de manera individual.

CONCLUSIONS

7 Conclusions

- (1) En la població inclosa s'ha observat que una major exposició a determinats contaminants atmosfèrics de forma aguda s'associa a un increment del risc d'avortament i de "no gestació" en comparació amb la gestació clínica.
- (2) Les partícules en suspensió s'han relacionat amb un increment significatiu del risc d'avortament (sobretot les PM_{2.5}) i de "no gestació", mentre que per l'NO₂ no s'observen diferències significatives.
- (3) Un increment en l'exposició a PMs els tres dies prèvia transferència embrionària i el mateix dia s'associen a un major risc d'avortament i de "no gestació". Globalment, l'exposició a PMs els 15 dies prèvia TE i els 7 dies posteriors mostren una tendència a l'increment de risc sense ser significatiu.
- (4) Una major exposició a contaminants PMs de forma subaguda incrementa l'impacte negatiu de l'exposició aguda sobre el risc d'avortament i de "no gestació". En quant a l'NO₂ i l'NO_x, l'exposició subaguda neutralitza l'efecte protector observat en el model cru. Aquest efecte no s'ha observat en l'exposició crònica per cap dels contaminants analitzats.
- (5) S'ha observat una interacció entre les exposicions a PMs i els òxids de nitrogen. Hi ha una magnificació en l'increment del risc d'avortament i "no gestació" en relació amb l'exposició a PMs en controlar l'exposició a NO₂. Les exposicions a NO₂ i NO_x mostren una tendència protectora envers l'èxit reproductiu, reduint el risc d'avortament i de "no gestació" en controlar l'exposició a les PM_{2.5}.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

8 Referències bibliogràfiques

1. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996;65(3):503-9.
2. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod*. 2003;18(9):1959-66.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2683-7.
4. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001;2(1):41-53.
5. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986;67(4):604-6.
6. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, et al. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1674-8.
7. Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, Chrelias G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol*. 2016;68(3):283-96.
8. Maroto Martín M, Romero Guadix B, Martínez Navarro L. Estudio del factor tuboepitoneal en la disfunción reproductiva. SEF. 2016. Disponible a: <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia10.pdf>
9. Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):551-66.
10. Ozkan S, Murk W, Arici A. *Endometriosis and Infertility*. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127(1):92-100.
11. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2000;73(2):344-50.

12. Checa MA, González-Comadran M, Agramunt S. Fertility and Endometriosis. En: Fernandez E, Giné L, Ponce J, editors. *Endometriosis: A Multidisciplinary Approach*. Nova science publishers; 2013. p. 257-78.
13. Wallace WHB, Kelsey TW. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. Vitzthum VJ, editor. *PLoS One*. 2010;5(1):e8772.
14. Jones KT. Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update*. 2008;14(2):143-58.
15. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009;30(5):465-93.
16. Heffner LJ. Advanced maternal age--how old is too old? *N Engl J Med*. 2004;351(19):1927-9.
17. World Health Organization. Obesity and overweight. 2018. Disponible a: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
18. World Health Organization. Obesity. Data and statistics. 2016. Disponible a: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>
19. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *REPRODUCTION*. 2010;140(3):347-64.
20. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2468-73.
21. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533-40.
22. Broughton D, Jungheim E. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Semin Reprod Med*. 2015;34(01):005-010.
23. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1970-4.
24. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015;30(1):122-32.

25. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-7.
26. Lee B-J, Kim B, Lee K. Air pollution exposure and cardiovascular disease. *Toxicol Res*. 2014;30(2):71-5.
27. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
28. Yao L, Bhatta A, Xu Z, Chen J, Toque HA, Chen Y, et al. Obesity-induced vascular inflammation involves elevated arginase activity. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2017;313(5):R560-71.
29. Lee CH, Lam KSL. Obesity-induced insulin resistance and macrophage infiltration of the adipose tissue: a vicious cycle. *J Diabetes Investig*. 2018;
30. Hamer M, Sabia S, Batty GD, Shipley MJ, Tabák AG, Singh-Manoux A, et al. Physical Activity and Inflammatory Markers Over 10 Years. *Circulation*. 2012;126(8):928-33.
31. Hakimi O, Cameron L-C. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. *Sport Med*. 2017;47(8):1555-67.
32. Cui X, Jin Y, Singh UP, Chumanevich AA, Harmon B, Cavicchia P, et al. Suppression of DNA damage in human peripheral blood lymphocytes by a juice concentrate: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(4):666-70.
33. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr*. 2009;139(12):2365-72.
34. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):677-85.
35. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee C-H, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr*. 2016;146(4):920S.
36. Billingsley HE, Carbone S. The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: an in-depth review of the PREDIMED. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):13.
37. Dobson H, Ghuman S, Prabhakar S, Smith R. A conceptual model of the influence of stress on female reproduction. *Reproduction*. 2003;125(2):151-63.

38. Checa MA., Manau, D., Martínez F, editor. Estilo de vida y fertilidad. En: Sociedad Española de Fertilidad. Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2011.
39. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):429-38.
40. Smeenk JMJ, Verhaak CM, Vingerhoets AJJM, Sweep CGJ, Merkus JMWM, Willemsen SJ, et al. Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Hum Reprod*. 2005;20(4):991-6.
41. Csemiczky G, Landgren BM, Collins A. The influence of stress and state anxiety on the outcome of IVF-treatment: psychological and endocrinological assessment of Swedish women entering IVF-treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(2):113-8.
42. Lewicka S, von Hagens C, Hettinger U, Grunwald K, Vecsei P, Runnebaum B, et al. Cortisol and cortisone in human follicular fluid and serum and the outcome of IVF treatment. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1613-7.
43. Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril*. 1995;64(3):599-603.
44. Neal MS, Zhu J, Foster WG. Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers. *Reprod Toxicol*. 2008;25(1):100-6.
45. Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD, McShane PM, Vitonis A, Ginsburg E, et al. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2005;83(2):302-8.
46. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(1):96-102.
47. Riveles K, Tran V, Roza R, Kwan D, Talbot P. Smoke from traditional commercial, harm reduction and research brand cigarettes impairs oviductal functioning in hamsters (*Mesocricetus auratus*) in vitro. *Hum Reprod*. 2007;22(2):346-55.

48. Yu HS, Tam PP, Chan ST. Effects of cadmium on preimplantation mouse embryos in vitro with special reference to their implantation capacity and subsequent development. *Teratology*. 1985;32(3):347-53.
49. Detmar J, Rabaglino T, Taniuchi Y, Oh J, Acton BM, Benito A, et al. Embryonic loss due to exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons is mediated by Bax. *Apoptosis*. 2006;11(8):1413-25.
50. Liu Y, Li G-P, Sessions BR, Rickords LF, White KL, Bunch TD. Nicotine induces multinuclear formation and causes aberrant embryonic development in bovine. *Mol Reprod Dev*. 2008;75(5):801-9.
51. Xie Y, Abdallah ME, Awonuga AO, Slater JA, Puscheck EE, Rappolee DA. Benzo(a)pyrene causes PRKAA1/2-dependent ID2 loss in trophoblast stem cells. *Mol Reprod Dev*. 2010;77(6):533-9.
52. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008;15(1):31-44.
53. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod*. 2005;20(9):2531-5.
54. Heger A, Sator M, Walch K, Pietrowski D. Smoking Decreases Endometrial Thickness in IVF/ICSI Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(1):78-82.
55. Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod*. 2007;22(2):543-7.
56. Emanuele MA, Wezeman F, Emanuele N V. Alcohol's effects on female reproductive function. *Alcohol Res Health*. 2002;26(4):274-81.
57. Anderson K, Nisenblat V, Norman R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment - A review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2010;50(1):8-20.
58. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril*. 2004;81(2):379-83.
59. Gill J. The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. *Alcohol Alcohol*. 35(5):417-23.
60. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril*. 2018;110(4):587-92.

61. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*. 2003;79(2):330-9.
62. O'Neill MS, Jerrett M, Kawachi I, Levy JJ, Cohen AJ, Gouveia N, et al. Health, Wealth, and Air Pollution: Advancing Theory and Methods. *Environ Health Perspect*. 2003;111(16):1861-70.
63. Morello-Frosch R, Shenassa ED. The Environmental "Riskscape" and Social Inequality: Implications for Explaining Maternal and Child Health Disparities. *Environ Health Perspect*. 2006;114(8):1150-3.
64. Hajat A, Hsia C, O'Neill MS. Socioeconomic Disparities and Air Pollution Exposure: a Global Review. *Curr Environ Heal reports*. 2015;2(4):440-50.
65. Institute of Medicine (US) Committee on Environmental Justice. *Toward Environmental Justice*. Washington, D.C.: National Academies Press; 1999.
66. Barut MU, Agacayak E, Bozkurt M, Aksu T, Gul T. There is a Positive Correlation Between Socioeconomic Status and Ovarian Reserve in Women of Reproductive Age. *Med Sci Monit*. 2016;22:4386-92.
67. Jain T. Socioeconomic and racial disparities among infertility patients seeking care. *Fertil Steril*. 2006;85(4):876-81.
68. Dayal MB, Gindoff P, Dubey A, Spitzer TLB, Bergin A, Peak D, et al. Does ethnicity influence in vitro fertilization (IVF) birth outcomes? *Fertil Steril*. 2009;91(6):2414-8.
69. Slama R, Darrow L, Parker J, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M, et al. Meeting Report: Atmospheric Pollution and Human Reproduction. *Environ Health Perspect*. 2008;116(6):791-8.
70. Colborn C, Clement C. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Rinceton: Princeton Scientific Publishing; 1992. 1-8 p.
71. Greathouse K.L. WCL. Mechanisms of endocrine disruption. En: Woodruff, T.J., Janssen, N.J., Giullete, L.J. Jr., Giudice LC, editor. *Environmental impacts on reproductive health and fertility*. Cambridge: UK: Cambridge University Press; 2010.
72. Waddington CH. Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. *Nature*. 1959;183(4676):1654-5.

73. Loomis D, Huang W, Chen G. The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. *Chin J Cancer*. 2014;33(4):189-96.
74. Unger N, Bond TC, Wang JS, Koch DM, Menon S, Shindell DT, et al. Attribution of climate forcing to economic sectors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(8):3382-7.
75. Cao J, Xu H, Xu Q, Chen B, Kan H. Fine particulate matter constituents and cardiopulmonary mortality in a heavily polluted Chinese city. *Environ Health Perspect*. 2012;120(3):373-8.
76. Greene NA, Morris VR. Assessment of public health risks associated with atmospheric exposure to PM_{2.5} in Washington, DC, USA. *Int J Environ Res Public Health*. 2006;3(1):86-97.
77. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9928):1581-92.
78. Monks PS, Archibald AT, Colette A, Cooper O, Coyle M, Derwent R, et al. Tropospheric ozone and its precursors from the urban to the global scale from air quality to short-lived climate forcer. *Atmos Chem Phys*. 2015;15:8889-973.
79. WHO. Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide. Report on a WHO Working Group. Germany; 2003. Disponible a:
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/112199/E79097.pdf
80. Durant JL, Beelen R, Eeftens M, Meliefste K, Cyrus J, Heinrich J, et al. Comparison of ambient airborne PM_{2.5}, PM_{2.5} absorbance and nitrogen dioxide ratios measured in 1999 and 2009 in three areas in Europe. *Sci Total Environ*. 2014;487:290-8.
81. Yu T, Zhang X, Zhong L, Cui Q, Hu X, Li B, et al. The use of a 0.20 μm particulate matter filter decreases cytotoxicity in lung epithelial cells following air-liquid interface exposure to motorcycle exhaust. *Environ Pollut*. 2017;227:287-95.
82. Li H, Han M, Guo L, Li G, Sang N. Oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammatory response in rat heart to NO₂ inhalation exposure. *Chemosphere*. 2011;82(11):1589-96.

83. Hirano S, Furuyama A, Koike E, Kobayashi T. Oxidative-stress potency of organic extracts of diesel exhaust and urban fine particles in rat heart microvessel endothelial cells. *Toxicology*. 2003;187(2-3):161-70.
84. Hajat A, Allison M, Diez-Roux A V, Jenny NS, Jorgensen NW, Szpiro AA, et al. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Epidemiology*. 2015;26(3):310-20.
85. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287(9):1132-41.
86. Viehmann A, Hertel S, Fuks K, Eisele L, Moebus S, Möhlenkamp S, et al. Long-term residential exposure to urban air pollution, and repeated measures of systemic blood markers of inflammation and coagulation. *Occup Environ Med*. 2015;72(9):656-63.
87. Baja ES, Schwartz JD, Wellenius GA, Coull BA, Zanobetti A, Vokonas PS, et al. Traffic-Related Air Pollution and QT Interval: Modification by Diabetes, Obesity, and Oxidative Stress Gene Polymorphisms in the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):840-6.
88. Marchini T, Magnani N, D'Annunzio V, Tasat D, Gelpi RJ, Alvarez S, et al. Impaired cardiac mitochondrial function and contractile reserve following an acute exposure to environmental particulate matter. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(3):2545-52.
89. Meng Z, Qin G, Zhang B, Bai J. DNA damaging effects of sulfur dioxide derivatives in cells from various organs of mice. *Mutagenesis*. 2004;19(6):465-8.
90. Meng Z, Liu Y. Cell morphological ultrastructural changes in various organs from mice exposed by inhalation to sulfur dioxide. *Inhal Toxicol*. 2007;19(6-7):543-51.
91. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*. 2014;348(jan21 3):f7412-f7412.

92. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux A V, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
93. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. Sun Q, editor. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174050.
94. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, Pandey KD, Krzyzanowski M, Künzli N, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A*. 2005;68(13-14):1301-7.
95. Wang B, Xu D, Jing Z, Liu D, Yan S, Wang Y. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):R173-82.
96. Shah PS, Balkhair T, Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Int*. 2011;37(2):498-516.
97. Clemente DBP, Casas M, Janssen BG, Lertxundi A, Santa-Marina L, Iñiguez C, et al. Prenatal ambient air pollution exposure, infant growth and placental mitochondrial DNA content in the INMA birth cohort. *Environ Res*. 2017;157:96-102.
98. Carvalho MA, Bernardes LS, Hettfleisch K, Pastro LDM, Vieira SE, Saldiva SRDM, et al. Associations of maternal personal exposure to air pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol*. 2016;62:9-17.
99. Hettfleisch K, Bernardes LS, Carvalho MA, Pastro LDM, Vieira SE, Saldiva SRDM, et al. Short-Term Exposure to Urban Air Pollution and Influences on Placental Vascularization Indexes. *Environ Health Perspect*. 2017;125(4):753-9.
100. Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, Krishnakumar A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ Health Perspect*. 2006;114(11):1636-42.
101. Veras MM, de Oliveira Alves N, Fajersztajn L, Saldiva P. Before the first breath: prenatal exposures to air pollution and lung development. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):445-55.

102. Flores-Pajot M-C, Ofner M, Do MT, Lavigne E, Villeneuve PJ. Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. *Environ Res.* 2016;151:763-76.
103. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. Kesavachandran CN, editor. *PLoS One.* 2016;11(9):e0161851.
104. Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG, Maciel Ribeiro AAC, Mayhew TM, Saldiva PHN, et al. Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *Biol Reprod.* 2008;79(3):578-84.
105. Lafuente R, García-Blàquez N, Jacquemin B, Checa MA. Outdoor air pollution and sperm quality. *Fertil Steril.* 2016;106(4):880-96.
106. Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ Health Perspect.* 1999;107 Suppl 3(suppl 3):451-60.
107. Januário DANF, Perin PM, Maluf M, Lichtenfels AJ, Nascimento Saldiva PH. Biological effects and dose-response assessment of diesel exhaust particles on in vitro early embryo development in mice. *Toxicol Sci.* 2010;117(1):200-8.
108. Ziaei S, Nouri K, Kazemnejad A. Effects of carbon monoxide air pollution in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(1):27-30.
109. Checa Vizcaíno MA, González-Comadran M, Jacquemin B. Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. *Fertil Steril.* 2016;106(4):897-904.e1.
110. Nieuwenhuijsen MJ, Basagaña X, Dadvand P, Martinez D, Cirach M, Beelen R, et al. Air pollution and human fertility rates. *Environ Int.* 2014;70:9-14.
111. Mahalingaiah S, Hart J., Laden F, Farland LV, Hewlett MM, Chavarro J, et al. Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod.* 2016;31(3):638-47.
112. Faiz AS, Rhoads GG, Demissie K, Kruse L, Lin Y, Rich DQ. Ambient Air Pollution and the Risk of Stillbirth. *Am J Epidemiol.* 2012;176(4):308-16.

113. Mohorovic L, Petrovic O, Haller H, Micovic V. Pregnancy loss and maternal methemoglobin levels: an indirect explanation of the association of environmental toxics and their adverse effects on the mother and the fetus. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(12):4203-12.
114. Green RS, Malig B, Windham GC, Fenster L, Ostro B, Swan S. Residential exposure to traffic and spontaneous abortion. *Environ Health Perspect*. 2009;117(12):1939-44.
115. Januário DANF, Perin PM, Maluf M, Lichtenfels AJ, Nascimento Saldiva PH. Biological Effects and Dose-Response Assessment of Diesel Exhaust Particles on In Vitro Early Embryo Development in Mice. *Toxicol Sci*. 2010;117(1):200-8.
116. Perin, P.M., Maluf, M., Januário, D.N., Saldiva PH. Effects of short-term exposure of female mice to diesel exhaust particles on in vitro fertilization and embryo development. *Fertil Steril*. 2008;90(Suppl):S206.
117. Lawal AO, Davids LM, Marnewick JL. Diesel exhaust particles and endothelial cells dysfunction: An update. *Toxicol Vitro*. 2016;32:92-104.
118. Mohallem SV, de Araújo Lobo DJ, Pesquero CR, Assunção JV, de Andre PA, Saldiva PHN, et al. Decreased fertility in mice exposed to environmental air pollution in the city of Sao Paulo. *Environ Res*. 2005;98(2):196-202.
119. Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Januário DANF, Saldiva PHN. Impact of short-term preconceptional exposure to particulate air pollution on treatment outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(7):371-82.
120. Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Nicolosi Foltran Januário DA, Nascimento Saldiva PH. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2010;93(1):301-3.
121. ASEBIR. Criterios ASEBIR de Valoración Morfológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos. 3º. Hurtado, M.V, Cuadros J, editor. ASEBIR; 2015.
122. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117-28.

123. International Labour Organization. ISCO - International Standard Classification of Occupations. 2016 [citat 17 setembre 2018]. Disponible a: <https://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/isco08/index.htm>
124. Nance R, Delaney J, McEvoy JW, Blaha MJ, Burke GL, Navas-Acien A, et al. Smoking intensity (pack/day) is a better measure than pack-years or smoking status for modeling cardiovascular disease outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:111-9.
125. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
126. Schröder H, Benitez Arciniega A, Soler C, Covas M-I, Baena-Díez JM, Marrugat J, et al. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public Health Nutr.* 2012;15(4):618-26.
127. Eeftens M, Beelen R, de Hoogh K, Bellander T, Cesaroni G, Cirach M, et al. Development of Land Use Regression models for PM(2.5), PM(2.5) absorbance, PM(10) and PM(coarse) in 20 European study areas; results of the ESCAPE project. *Environ Sci Technol.* 2012;46(20):11195-205.
128. Beelen R, Hoek G, Vienneau D, Eeftens M, Dimakopoulou K, Pedeli X, et al. Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe – The ESCAPE project. *Atmos Environ.* 2013;72:10-23.
129. Cyrus J, Eeftens M, Heinrich J, Ampe C, Armengaud A, Beelen R, et al. Variation of NO₂ and NO_x concentrations between and within 36 European study areas: Results from the ESCAPE study. *Atmos Environ.* 2012;62:374-90.
130. Brunekreef B. Study manual ESCAPE European Study of Cohorts for Air Pollution Effects. 2008. Disponible a: http://www.escapeproject.eu/manuals/ESCAPE-Study-manual_x007E_final.pdf
131. World Health Organization. Ambient (outdoor) air quality and health. 2018 [citat 18 setembre 2018]. Disponible a: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
132. Billionnet C, Sherrill D, Annesi-Maesano I, GERIE study. Estimating the Health Effects of Exposure to Multi-Pollutant Mixture. *Ann Epidemiol.* 2012;22(2):126-41.

133. Dominici F, Peng RD, Barr CD, Bell ML. Protecting human health from air pollution: shifting from a single-pollutant to a multipollutant approach. *Epidemiology*. 2010;21(2):187-94.
134. SEF. Registro Nacional de Actividad 2015 - Registro SEF. 2017. Disponible a: http://www.registrosef.com/public/docs/sef2015_IAFIV.pdf
135. CDC. National Summary Report - Assisted Reproductive Technology 2015. 2017. Disponible a: <https://www.cdc.gov/art/artdata/index.html>
136. INE. España en cifras 2017. 2017. Disponible a: www.ine.es
137. INE. Encuesta de Población Activa (EPA). 2017. Disponible a: <http://www.ine.es/daco/daco42/daco4211/epa0317.pdf>
138. Fundación Encuentro. Informe España 2011 - una interpretación de su realidad social. 2011. Disponible a: file:///C:/Users/Mireia/Downloads/11_cap5.pdf
139. INE. Determinantes de salud (sobrepeso, consumo de fruta y verdura, tipo de lactancia, actividad física). 2017 [citad 15 octubre 2018]. Disponible a: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888
140. WHO. Global status report on alcohol and health 2018. 2018. Disponible a: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>
141. European Commission. Sport and physical activity. Special Eurobarometer 472. 2018. Disponible a: <https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/ResultDoc/download/DocumentKy/82432>
142. Sureda A, Del Mar Bibiloni M, Julibert A, Bouzas C, Argelich E, Llompart I, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. 2018;
143. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10082):1907-18.
144. Calderón-Garcidueñas L, Leray E, Heydarpour P, Torres-Jardón R, Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration: The clinical impact on children and beyond. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):69-80.

145. Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN, Lind N, Modig L, Nordin M, et al. Traffic-Related Air Pollution and Dementia Incidence in Northern Sweden: A Longitudinal Study. *Environ Health Perspect.* 2016;124(3):306-12.
146. Zhao R, Chen S, Wang W, Huang J, Wang K, Liu L, et al. The impact of short-term exposure to air pollutants on the onset of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;226:110-7.
147. Habre R, Zhou H, Eckel SP, Enebish T, Fruin S, Bastain T, et al. Short-term effects of airport-associated ultrafine particle exposure on lung function and inflammation in adults with asthma. *Environ Int.* 2018;118:48-59.
148. Li H, Zhou L, Wang C, Chen R, Ma X, Xu B, et al. Associations Between Air Quality Changes and Biomarkers of Systemic Inflammation During the 2014 Nanjing Youth Olympics: A Quasi-Experimental Study. *Am J Epidemiol.* 2017;185(12):1290-6.
149. WHO. Global platform on air quality and health. WHO. World Health Organization; 2018 [citat 18 octubre 2018]. Disponible a: <http://www.who.int/airpollution/global-platform/en/>
150. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Leandri R. Influence of air quality on the results of in vitro fertilization attempts: A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:116-22.
151. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayraud V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Heal.* 2017;16(1):37.
152. Lee H, Myung W, Jeong B-H, Choi H, Jhun BW, Kim H. Short- and long-term exposure to ambient air pollution and circulating biomarkers of inflammation in non-smokers: A hospital-based cohort study in South Korea. *Environ Int.* 2018;119:264-73.
153. Li W, Dorans KS, Wilker EH, Rice MB, Ljungman PL, Schwartz JD, et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Biomarkers of Systemic Inflammation: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):1793-800.
154. Su T-C, Hwang J-J, Yang Y-R, Chan C-C. Association Between Long-term Exposure to Traffic-related Air Pollution and Inflammatory and Thrombotic Markers in Middle-aged Adults. *Epidemiology.* 2017;28 Suppl 1:S74-81.

155. Petracco RG, Kong A, Grechukhina O, Krikun G, Taylor HS. Global gene expression profiling of proliferative phase endometrium reveals distinct functional subdivisions. *Reprod Sci.* 2012;19(10):1138-45.
156. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin M V, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol.* 1998;152(6):1445-52.
157. Davalos AD, Luben TJ, Herring AH, Sacks JD. Current approaches used in epidemiologic studies to examine short-term multipollutant air pollution exposures. *Ann Epidemiol.* 2017;27(2):145-153.e1.
158. Coker E, Liverani S, Ghosh JK, Jerrett M, Beckerman B, Li A, et al. Multi-pollutant exposure profiles associated with term low birth weight in Los Angeles County. *Environ Int.* 2016;91:1-13.
159. Levy I, Mihele C, Lu G, Narayan J, Brook JR. Evaluating multipollutant exposure and urban air quality: pollutant interrelationships, neighborhood variability, and nitrogen dioxide as a proxy pollutant. *Environ Health Perspect.* 2014;122(1):65-72.
160. Fine PM, Sioutas C, Solomon PA. Secondary particulate matter in the United States: insights from the Particulate Matter Supersites Program and related studies. *J Air Waste Manag Assoc.* 2008;58(2):234-53.
161. Tsai M-Y, Hoek G, Eeftens M, de Hoogh K, Beelen R, Beregszászi T, et al. Spatial variation of PM elemental composition between and within 20 European study areas — Results of the ESCAPE project. *Environ Int.* 2015;84:181-92.
162. Wang Y, Ying Q, Hu J, Zhang H. Spatial and temporal variations of six criteria air pollutants in 31 provincial capital cities in China during 2013–2014. *Environ Int.* 2014;73:413-22.
163. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, Ruberti A, Casciani V, Scarselli F, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2245-54.
164. Sharara F, Goodwin MR, Abdo GA. Morphology matters: increased embryo euploidy rates and pregnancy rates with increased blastocyst quality. *Fertil Steril.* 2017;108(3):e278-9.

165. Choe SA, Jun YB, Lee WS, Yoon TK, Kim SY. Association between ambient air pollution and pregnancy rate in women who underwent IVF. *Hum Reprod.* 2018;33(6):1071-8.
166. Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Januário DANF, Saldiva PHN. Impact of short-term preconceptional exposure to particulate air pollution on treatment outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(7):371-82.
167. Legro RS, Sauer M V, Mottla GL, Richter KS, Li X, Dodson WC, et al. Effect of air quality on assisted human reproduction. *Hum Reprod.* 2010;25(5):1317-24.
168. Gaskins AJ, Hart JE, Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Laden F, Coull BA, et al. Residential proximity to major roadways and traffic in relation to outcomes of in vitro fertilization. *Environ Int.* 2018;115:239-46.
169. Mendola P, Sundaram R, Louis GMB, Sun L, Wallace ME, Smarr MM, et al. Proximity to major roadways and prospectively-measured time-to-pregnancy and infertility. *Sci Total Environ.* 2017;576:172-7.
170. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environ Heal.* 2013;12(1):43.
171. WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project, Final Technical Report. Copenhagen, Denmark; 2013. Disponible a: <http://www.euro.who.int/pubrequest>
172. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2054-70.
173. Daniels MJ, Dominici F, Samet JM, Zeger SL. Estimating particulate matter-mortality dose-response curves and threshold levels: an analysis of daily time-series for the 20 largest US cities. *Am J Epidemiol.* 2000;152(5):397-406.
174. Son J-Y, Bell ML. The relationships between short-term exposure to particulate matter and mortality in Korea: Impact of particulate matter exposure metrics for sub-daily exposures. *Environ Res Lett.* 2013;8(1):014015.
175. Tolbert PE, Klein M, Peel JL, Sarnat SE, Sarnat JA. Multipollutant modeling issues in a study of ambient air quality and emergency department visits in Atlanta. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2007;17(S2):S29-35.

176. WHO. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. 2016. Disponible a:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250141/9789241511353-eng.pdf;jsessionid=AB097094D0FCA901084DA3369B9E007C?sequence=1>

ANNEXES

9 Annexes

9.1 Annex 1. Full informatiu sobre l'estudi entregat a les participants



IMPACTE DE L'EXPOSICIÓ AGUDA A CONTAMINANTS ATMOSFÈRICS SOBRE ELS RESULTATS DE LA FECUNDACIÓ IN VITRO

Investigador principal: Dr. Miguel Ángel Checa

INFORMACIÓ PEL PARTICIPANT

Determinats contaminants atmosfèrics, en especial aquells derivats de les emissions del tràfic, s'han associat a nombrosos efectes perjudicials sobre la salut, en particular malalties respiratòries i cardiovasculars. Tanmateix, alguns estudis suggereixen que empitjoraments en la qualitat de l'aire podrien tenir efectes perjudicials sobre la reproducció humana, especialment en el procés d'implantació de l'embrió.

El present estudi té l'objectiu d'analitzar l'impacte de l'exposició aguda a aquests contaminants atmosfèrics en el moment previ a l'implantació en pacients que es sotmeten a un cicle de Fecundació In Vitro (FIV) amb Transferència d'Embrions (TE).

PROTOCOL DE L'ESTUDI

La participació en aquests estudi és totalment voluntària i anònima.

Si vostè accepta la participació en aquests estudi se li demanarà:

- qüestionari detallat sobre estils de vida, hàbits dietètics i de consum, i activitat física;
- direcció del seu domicili així com del seu centre de treball per quantificar l'exposició a contaminants atmosfèrics;
- analitzar els resultats del cicle de FIV i TE d'acord amb l'exposició rebuda a contaminants atmosfèrics.

Totes les dades derivades del qüestionari així com del cicle de FIV seran tractades de forma totalment confidencial i anònima. Tanmateix, les dades referents al seu cicle de FIV seran facilitades de forma encriptada, sense que hi consti la filiació.

Donat que la realització de l'estudi consisteix únicament en recollir informació, no existeixen beneficis directes relacionats amb la seva participació. De la mateixa manera, no existeix cap risc sobreafegit pel fet de participar en l'estudi.

PASSOS A SEGUIR

Un cop vostè accepti participar en l'estudi:

- se li demanarà signar el consentiment informat el dia que es programi la punció fol·licular, moment en què s'entregarà el qüestionari, i
- se li demanarà que retornin els qüestionaris emplenats el dia que acudeixin a la transferència embrionària, incloent l'apartat d'exposició aguda les 24h prèvies a la transferència.

Si té dubtes en referència a l'estudi pot posar-se en contacte amb nosaltres: 99120@parcdesalutmar.cat.

Para ello es necesario que previamente usted reciba la información correcta y suficiente, de este modo podrá valorar si desea participar en el estudio.

Por favor, lea detenidamente esta hoja informativa con atención, y no dude en ponerse en contacto con su médico para cualquier duda que le pueda surgir acerca de este documento y/o de la información sobre el estudio que le entregamos a continuación.

Participación en el estudio

Debe saber que su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a participar antes o durante el estudio sin que de ello se derive ningún perjuicio, ni que se vea afectada su atención médica o que suponga pérdida de los beneficios a los que usted tiene derecho.

Objetivo y descripción del estudio

La esterilidad afecta el 10-15% de las parejas que desean concebir en los países desarrollados, y la edad es el principal factor determinante. Existen múltiples factores, además de la edad, que pueden interferir en el éxito reproductivo, entre los cuales destaca la exposición a diversos contaminantes ambientales.

Es conocido el impacto de determinados contaminantes atmosféricos, en especial los derivados de las emisiones del tráfico, sobre la salud, en particular las enfermedades respiratorias y cardiovasculares.

Durante los últimos años, varios autores han descrito una asociación entre una mayor exposición a determinados contaminantes atmosféricos (en concreto el NO₂, PM y O₃) durante la gestación y un empeoramiento de los resultados reproductivos, que incluyen un peor crecimiento y funcionamiento de la placenta, menor peso al nacer y mayor riesgo de determinadas enfermedades obstétricas (pre-eclampsia y parto pretérmino).

Desafortunadamente, es muy limitado el conocimiento sobre el impacto de la contaminación atmosférica en la fertilidad femenina.

Para ampliar la escasa información de que disponemos sobre la influencia de la contaminación atmosférica en la fertilidad femenina, solicitamos su colaboración.

Procedimiento del estudio

Si usted otorga su consentimiento para participar en el estudio, su médico le solicitará que rellene un cuestionario sobre determinados datos sociodemográficos, sus hábitos personales, hábitos dietéticos y de consumo, actividad física, entre otros para evaluar su exposición a determinados contaminantes ambientales, lo cual le llevará aproximadamente media hora. Su médico, además, registrará algunos datos recogidos en su historia clínica referentes al resultado del tratamiento de fecundación in vitro.

Beneficios posibles por participar en el estudio

Dado que la realización del estudio consiste únicamente en recoger información sobre los datos de la encuesta y algunos de los que aparecen en su historia clínica, no hay beneficios específicos relacionados con su participación. El único beneficio posible derivado de su

participación en el estudio, será toda la información acerca de su exposición a determinados contaminantes atmosféricos y el impacto que puedan ejercer sobre los resultados de la FIV.

Riesgos derivados del estudio

Tampoco tendrá un riesgo diferente al que de por sí tiene con su procedimiento, ya que su tratamiento y cuidado no cambiará en modo alguno por motivos relacionados con su participación en el estudio.

Confidencialidad

Toda la información que se obtenga durante el estudio será confidencial y ni usted ni sus datos, en ningún caso, estarán identificados en cualquier informe que se emita de este estudio. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos. Si usted decide participar, sus datos serán accesibles a las Autoridades Sanitarias, Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs), auditores y al Promotor, para la verificación de los procedimientos y datos obtenidos durante el estudio, sin violar la confidencialidad de sus datos. Los datos del estudio podrán ser publicados en revistas científicas pero su identidad permanecerá confidencial. En cualquier caso se cumplirá lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre.

Información adicional y teléfono de contacto

El presente estudio y Consentimiento Informado han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Mar de Barcelona.

Su médico y/o miembros de su equipo están a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación al procedimiento del estudio. Recibirá una copia de este documento de consentimiento informado y podrá solicitar información adicional contactando con el investigador principal, Dr. Checa Vizcaíno, a través de la dirección de email 99120@parcdesalutmar.cat, o bien el número de teléfono 932483129.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Impacto de la exposición aguda a contaminantes atmosféricos sobre los resultados de la Fecundación In Vitro

Código: ATMOS-FIV-2013

Versión: 11 de julio de 2013

Yo, _____, manifiesto que he sido informado/a del presente estudio, y:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio
 - o Cuando quiera
 - o Sin tener que dar explicaciones
 - o Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
- Comprendo que mi participación en el estudio no conlleva ningún perjuicio para mi salud
- He sido informado/a que mis datos personales serán protegidos, que los resultados de mi evaluación serán estrictamente confidenciales
- He recibido una copia firmada de este consentimiento

Tomando esto en consideración, OTORGO libremente mi CONSENTIMIENTO para participar en el estudio, y a que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Fecha: ____/____/____

Firma del participante

Firma del investigador

9.3 Annex 3. Informe d'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació clínica



Informe del Comitè Ètic de Investigación Clínica

Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comitè Ètic de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2013/5249/I titulado "*Impacto de la exposición aguda a contaminantes atmosféricos sobre los resultados de la Fecundación In Vitro*", propuesto por el Dr. MIGUEL ANGEL CHECA VIZCAÍNO, del Servicio de Ginecología/Obstetricia del HOSPITAL DEL MAR.

Que adjunta documento de consentimiento informado versión de fecha 11/07/2013

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan están plenamente justificadas.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el HOSPITAL DEL MAR por el Dr. MIGUEL ANGEL CHECA VIZCAÍNO, como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 10 de Septiembre de 2013.

Lo que firmo en Barcelona, a 20 de Septiembre de 2013

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
CEIC - PARC DE SALUT MAR

Firmado: 
Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo

CEIC - Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

9.4 Annex 4. Qüestionari entregat a les pacients incloses



Estudi ATMOS-FIV 2013

QÜESTIONARI D'EXPOSICIÓ AMBIENTAL

Títol de l'estudi: Impacte de l'exposició aguda a contaminants atmosfèrics sobre els resultats de la Fecundació In Vitro

Qüestionari per la DONA

Investigador principal: Dr. MA Checa Vizcaíno

Centres participants

Hospital del Mar – Parc de Salut Mar de Barcelona

Centre d'Infertilitat i Reproducció Humana (CIRH)

Hospital Universitari Quirón Dexeus

Centre d'Investigació en Epidemiologia Ambiental (CREAL)

CODI D'IDENTIFICACIÓ DEL PARTICIPANT

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| H | 2 | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

DADES SOCIODEMOGRÀFIQUES

A1. Sexe:

- Home
 Dona

A2. Quina és la seva data de naixement? |__|__|__|

A3. On va néixer? (Municipi, País)/.....

A4. Quines són les dades de la seva residència actual?

CARRER Nº PIS
MUNICIPI CP

A5. Quant temps fa que viu en el seu domicili actual? Nº anys |__|__| Nº mesos |__|__|

↳ A5a. Si fa menys d'un any que hi viu, ens podria indicar la direcció del seu domicili anterior?

CARRER Nº PIS
MUNICIPI CP

A6. Ens podria facilitar un telèfon de contacte?/.....

A7. A quina ètnia o raça considera vostè que pertany?

- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Blanca/Caucàsica | <input type="checkbox"/> Ameríndia |
| <input type="checkbox"/> Gitana | <input type="checkbox"/> Asiàtica |
| <input type="checkbox"/> Negra | <input type="checkbox"/> Magrebí |
| <input type="checkbox"/> Altre | |

A8. Quin és el seu estat civil?

- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Soltera | <input type="checkbox"/> Casada o en parella |
| <input type="checkbox"/> Vidua | <input type="checkbox"/> Separada |
| <input type="checkbox"/> Altres | |

A9. Quin és el nivell més alt d'estudis que ha completat?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Sense estudis | <input type="checkbox"/> Estudis primaris |
| <input type="checkbox"/> Formació professional (FP o similar) | <input type="checkbox"/> Batxillerat/BUP/COU |
| <input type="checkbox"/> Diplomatura/Llicenciatura/Grau | <input type="checkbox"/> Màster i post-grau |
| <input type="checkbox"/> Doctorat | <input type="checkbox"/> Altres |

OCUPACIÓ

B1. En relació a la seva situació laboral actual, com la definiria millor? (Pot assenyalar més d'una opció)

- Treball a temps complet
 Treball a temps parcial
 Desocupada
 Jubilada
 Mestressa de casa
 Estudiant
 Altres

[Passar a la següent secció 'HISTÒRIA DE CONSUM' si no ha treballat durant el darrer any]

B2. Ens podria facilitar la direcció del seu centre de treball?

CARRER Nº PIS

MUNICIPI CP

En cas de treball itinerant, indiqui en quina àrea el desenvolupa

B3. En relació a la seva posició laboral actual i/o anteriors durant el darrer any, ens podria indicar:

Període de contracte *Temps treballat dins l'empresa (inici i finalització del contracte)*
 Activitat de l'empresa *A què es dedica l'empresa?*
 Posició laboral *Quina és la seva posició dins l'empresa?*
 Tasques *Quines tasques desenvolupa dins l'empresa?*
 Exposicions *Està exposat el treballador a temperatures extremes o substàncies químiques (herbicides, pesticides, insecticides...)? Indiqui, si us plau, el tipus d'exposició.*

| Període de contracte (mes/any) | Activitat de l'empresa | Posició laboral | Tasques | Exposicions |
|--|---------------------------|-----------------|---------|-------------|
| Des de/..... fins a/..... | | | | |
| Des de/..... fins a/..... | | | | |
| Des de/..... fins a/..... | | | | |

HISTÒRIA DE CONSUM

C1. Com definiria la seva relació amb l'hàbit tabàquic?

- Fumador actual [Passar a la pregunta C2]
 Ex-fumador [Passar a la pregunta C5]
 He fumat en alguna ocasió [Passar a la pregunta C9]
 Mai he fumat [Passar a la pregunta C9]

FUMADORS ACTUALS: En referència al seu consum de tabac actual:

C2. A quina edat va iniciar el seu hàbit tabàquic? |__|__| anys.

C3. Quins tipus de tabac consumeix habitualment?

- Tabac ros
 Tabac negre
 Tabac ros i negre
 No ho sé

C4. Assenyali el nombre de cigarretes/puros/pipes que fuma habitualment. (Indiqui la quantitat i **SUBRATLLI** 'dia' o 'setmana' segons si la quantitat fa referència al dia o a la setmana. Pot assenyalar més d'una opció)

- Tabac en paquet: |__|__| cigarretes al dia / setmana
 Tabac d'embolicar normal: |__|__| cigarretes al dia / setmana
 Tabac d'embolicar sense additius: |__|__| cigarretes al dia / setmana
 Puro |__|__| puros al dia / setmana
 Tabac de pipa |__|__| pipes al dia / setmana

[Passar a la pregunta C9]

EX-FUMADORS: En referència al seu consum de tabac anterior:

C5. A quina edat va iniciar el seu hàbit tabàquic? |__|__| anys.

C6. A quina edat va cessar el seu hàbit tabàquic? |__|__| anys.

C7. Quins tipus de tabac consumeix habitualment?

- Tabac ros
 Tabac negre
 Tabac ros i negre
 No ho sé

C8. Quant fumava habitualment? (Indiqui la quantitat i **SUBRATLLI** 'dia' o 'setmana' segons si la quantitat fa referència al dia o a la setmana. Pot assenyalar més d'una opció)

- Tabac en paquet: |__|__| cigarretes al dia / setmana
 Tabac d'embolicar normal: |__|__| cigarretes al dia / setmana
 Tabac d'embolicar sense additius: |__|__| cigarretes al dia / setmana
 Puro |__|__| puros al dia / setmana
 Tabac de pipa |__|__| pipes al dia / setmana

TABAQUISMO PASSIU: En referència al tabaquisme dins el seu domicili:

C9. Alguna de les persones que viu amb vostè fuma dins el domicili?

 Sí

↳ C9a. Indiqui el consum: |__|__| cigarretes al dia / setmana
 (SUBRATLLI 'dia' o 'setmana' segons si la quantitat fa referència al dia o a la setmana)

 No, no es fuma en el meu domicili

C10. Té en ocasions persones de visita que fumin dins el seu domicili?

 Sí

↳ C10a. Indiqui quantes persones que venen al seu domicili fumen: |__|__| persones al mes

 No**ALTRES TIPUS DE CONSUM**

C11. Durant una setmana normal, quants gots, copes o consumicions acostuma a prendre? (Assenyali el consum entre setmana i durant el cap de setmana. En cas de consum ocasional especificar el consum mensual)

| | Entre setmana | Cap de setmana | Al mes |
|--|---------------|----------------|--------|
| <input type="checkbox"/> Cervesa | __ __ | __ __ | __ __ |
| <input type="checkbox"/> Vi o cava | __ __ | __ __ | __ __ |
| <input type="checkbox"/> Licors, conyac | __ __ | __ __ | __ __ |
| <input type="checkbox"/> Whisky, ginebra, ron, vodka | __ __ | __ __ | __ __ |

C12. Ha consumit algun tipus de droga durant el darrer mes? (incloent marihuana, haixix, cocaïna, amfetamines, MDMA...)

 Sí

↳ C12a. Si us plau, indiqui quina substància i la freqüència:

a., |__|__| vegades al mes

b., |__|__| vegades al mes

 No**HISTÒRIA RESIDENCIAL, CONSUM I ÚS D'AIGUA****Habitatge**

D1. Com descriuria el seu habitatge?

- Pis / apartament (edifici) [Passar a la pregunta D2]
 Casa unifamiliar aïllada [Passar a la pregunta D3]
 Casa unifamiliar aparejada o adossada [Passar a la pregunta D3]
 Altres

D2. En cas de pis o apartament, en quina planta viu comptant amb l'entresòl? |__|__| planta.

[Passar a la pregunta D4]

D3. En cas de casa aïllada o aparejada, en quina planta es troba el seu dormitori? |__|__| planta.

D4. Quants metres quadrats té el seu domicili sense comptar amb jardí? |__|__|__| m².

D5. Quantes persones viuen en el seu domicili comptant amb vostè? |__|__|__| persones.

D6. El dormitori disposa de finestra a l'exterior?

- Sí
 No

D7. S'han realitzat obres en el seu domicili durant es darrers 6 mesos?

- Sí
 No

Aire acondicionat / Calefacció

D8. Disposa d'aire acondicionat?

- Sí
 No

D9. Disposa de calefacció central?

- Sí

↳ D9a. Especifiqui el tipus de calefacció central i al cobertura dins el seu domicili

| | Saló-menjador | Dormitori | Resta d'habitacions |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Gas natural | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Elèctric | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Altres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

No

Aigua

D10. Indiqui la quantitat d'aigua que beu al dia (*SUBRATLLI 'gots' o 'litres' segons correspongui*): |__|__|__| gots/litres

D11. Quina és la procedència de l'aigua d'aixeta en el seu domicili?

- Aigua de la xarxa municipal
 Altres

D12. Quina és la procedència de l'aigua que beu a casa? (*Indiqui la més habitual*)

- Aigua d'aixeta

↳ D12a. Utilitza algun filtre?

- Sí. Quina marca?
 No

- Aigua envasada
 Altre tipus

D13. Quina és la procedència de l'aigua que beu fora de casa? (Indiqui la més habitual)

- Aigua d'aixeta
↳ D12a. Utilitza algun filtre?
 Sí. Quina marca?
 No
- Aigua envasada
 Altre tipus

D14. Quina és la procedència de l'aigua que utilitza per cuinar? (Indiqui la més habitual)

- Aigua d'aixeta
↳ D12a. Utilitza algun filtre?
 Sí. Quina marca?
 No
- Aigua envasada
 Altre tipus

D15. Com realitza la seva higiene habitualment, i amb quina freqüència a la setmana? (Pot assenyalar ambdues opcions)

- Dutes: |__|__| a la setmana / mes
 Banys: |__|__| a la setmana / mes

D16. Es banya en piscines públiques o privades?

- Sí
↳ D16a. Quin tipus de piscina i quin desinfectant utilitzen? (Pot assenyalar ambdues columnes)
- | | Pública | Privada |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| Res | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Clor | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ozó | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Altres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No ho sé | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- No, mai o quasi mai en banyo a la piscina. [Passar a la pregunta D18]

D17. Quantes vegades al mes es banya en una piscina? |__|__| vegades al mes

Cuina

D18. Quin tipus de cuina utilitza?

- Gas natural
 Elèctrica
 Altres

D19. Utilitza l'extractor de fum mentre cuina?

- Sí
 No

Neteja

D20. Amb quina freqüència es neteja en el seu domicili?

- Menys d'una vegada per setmana
 Una vegada per setmana
 Més d'una vegada per setmana

D21. Utilitza algun dels següents productes per netejar almenys un cop per setmana?

| | Si | No | No ho sé |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Lleixiu | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Amoniàc | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Salfumant | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Esprai Fusta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Netejavidres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Esprai forn | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perfums | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

D22. Habitualment fa vostè la neteja del seu domicili?

- Si
 No

D23. L'ajuda algú en la neteja del seu domicili?

- Si, sovint
 Si, poc
 Si, suficient
 No

D24. Utilitza guants quan renta els plats?

- Si, sempre
 Ocasionalment
 Mai utilitzo guants
 No, no rento els plats a mà

EXPOSICIÓ A CONTAMINANTS

E1. Marqui si utilitza algun dels següents productes, i quantes vegades durant el darrer any:

| | Quants cops/any |
|---|-----------------|
| <input type="checkbox"/> Tint permanent | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Bany de color o tint semi-permanent | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Gel/escuma de color | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Metxes | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Reflexes o metxes inverses (per enfosquir) | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Decoloració i posterior tint ros | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Decoloració sense tint posterior | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Productes pel blanquejament de canes | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Henna i altres productes d'herboristeria | _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Brillantina | _ _ _ |

E2. Indiqui quin dels següents productes ha utilitzat durant el darrer any. Amb quina freqüència?

(Assenyali quin producte, la freqüència i SUBRATLLI 'dia', 'setmana' o 'mes' segons si fa referència al dia, setmana o mes)

- | | | |
|--------------------------|--|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Perfum | _ _ _ al dia / setmana / mes |
| <input type="checkbox"/> | Rentat de cabell (xampú, suavitzant) | _ _ _ al dia / setmana / mes |
| <input type="checkbox"/> | Modelat de cabell (laca, gomina, escuma) | _ _ _ al dia / setmana / mes |
| <input type="checkbox"/> | Locions per la cara (crema hidratant, desmaquilladora) | _ _ _ al dia / setmana / mes |
| <input type="checkbox"/> | Crema hidratant pel cos | _ _ _ al dia / setmana / mes |
| <input type="checkbox"/> | Altres tipus de crema i locions pel cos | _ _ _ al dia / setmana / mes |
| <input type="checkbox"/> | Crema hidratant per mans i peus | _ _ _ al dia / setmana / mes |
| <input type="checkbox"/> | Desodorant roll-on | _ _ _ al dia / setmana / mes |
| <input type="checkbox"/> | Desodorant d'esprai | _ _ _ al dia / setmana / mes |

E3. Utilitza insecticides o repel·lents per mosquits, escarabats i/o formigues?

Sí.

↳ E3a. Podria especificar quin producte, quina zona del domicili abasta i amb quina freqüència l'utilitza?
(Indiqui la freqüència i SUBRATLLI 'setmana' o 'mes' segons correspongui. Pot assenyalar més d'una opció)

| | Dormitori | Tota la casa | Quantes vegades |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Esprai | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _ _ _ a la setmana/mes |
| Dispositiu d'endoll (Pastilla/líquid) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _ _ _ a la setmana/mes |
| Loció repel·lent | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _ _ _ a la setmana/mes |
| Altres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _ _ _ a la setmana/mes |
| Altres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _ _ _ a la setmana/mes |

No

ACTIVITAT FÍSICA I TRANSPORT

Activitat física VIGOROSA *Aquell exercici que requereix gran esforç, provoca una respiració ràpida i un increment substancial de la freqüència cardíaca. Inclou l'squash, córrer, fer peses, natació, ciclisme ràpid, esports de competició.*

Activitat física MODERADA *Aquell exercici que accelera de forma perceptible el ritme cardíac. Inclou fusteria aeròbic, jòguing, natació (no de competició), bàsquet, tennis etc.*

F1. Quants cops per setmana realitza activitat física vigorosa?

Mai

|_|_|_| cops per setmana.

↳ F1a. Quant de temps hi destina?

|_|_|_| minuts al dia

|_|_|_| hores al dia

No ho sé

F2. Quants cops per setmana realitza activitat física moderada?

- Mai
 |__|__| cops per setmana.

↳ F2a. Quant de temps hi destina?

- |__|__| minuts al dia
 |__|__| hores al dia
 No ho sé

F3. Quant de temps destina a caminar? (Inclou a la feina i a casa, com a mitjà de transport, per esport o per plaer)

- Mai
 |__|__| cops per setmana.

↳ F3a. Quant de temps hi destina?

- |__|__| minuts al dia
 |__|__| hores al dia
 No ho sé

F4. Quant de temps destina a estar assegut en dies laborables? (Inclou a la feina, a casa, mirant la TV, llegint, etc.)

- _____ minuts al dia
 _____ hores al dia
 No ho sé

F5. Quant de temps passa en els següents llocs? (Hores / minuts al dia)

| | Dies laborables | Caps de setmana | No ho sé |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------|
| A casa |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> |
| A la feina |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> |
| Espais públics tancats (centre comercial...) |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> |
| A l'aire lliure (parc, carrer) |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> |
| Mitjà de transport |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> |

F6. Quant de temps passa en els següents mitjans de transport al dia? (Hores / minuts al dia)

| | Dies laborables | Caps de setmana | No ho sé | No l'utilitzo |
|---------------|-----------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| A peu |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En bicicleta |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En ciclomotor |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cotxe o taxi |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bus o tramvia |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tren o metro |/..... |/..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

HÀBITS DIETÈTICS

G1. Menja productes biològics, ecològics o orgànics? Amb quina freqüència?

- Mai o màxim 1 cop al mes
- 1-3 cops al mes
- 1 cop per setmana
- Varis cops per setmana
- Cada dia

G2. Pren algú suplement vitamínic de forma regular?

- No
- Vitamina C
- Vitamina E
- β -carotens
- Complexes multi vitamínics. Quina marca?

MINIQUÈSTIONARI D'EXPOSICIÓ AMBIENTAL AGUDA

Té l'objectiu d'avaluar l'exposició aguda a contaminants les 24 hores prèvies a la transferència embrionària. De manera que ha d'emplenar-se el mateix dia de la transferència embrionària.

H1. Quin tipus de transport ha utilitzat per venir al CIRH el dia de la transferència embrionària?

- Cotxe o taxi
- Motocicleta
- Bicicleta
- Caminant
- Metro
- Autobús
- Altres

H2. Ha fumat durant les darreres 24 hores?

- Sí
 - ↳ H2a. Quantes cigarretes ha fumat? |__|__| cigarretes
- No

FI DEL QÜESTIONARI

GRÀCIES PER LA SEVA COL·LABORACIÓ EN AQUEST ESTUDI

Abreviacions

| | |
|---------|--|
| ACTH | Corticotropina |
| ADN | Àcid desoxiribonucleic |
| aGnRH | Agonista de la GnRH |
| AMH | Hormona antimulleriana |
| ANOVA | Anàlisi de la variància |
| antGnRH | Antagonista de la GnRH |
| ASEBIR | Associació per l'Estudi de la Biologia de la Reproducció |
| ATP | Adenosine trifosfat |
| bMDS | <i>brief Mediterranean diet screener</i> |
| CDC | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> |
| CO | Monòxid de carboni |
| DE | Desviació estàndard |
| DEP | <i>Diesel Exhaust Particles</i> |
| ESCAPE | <i>European Study of Cohorts for Air Pollution Effects</i> |
| FISH | Hibridació in situ fluorescent |
| FIV | Fecundació in vitro |
| FSH | hormona fol·liculostimulant |
| GIS | Sistema d'informació geocodificada |
| GnRH | Hormona alliberadora de gonadotropina |
| hCG | Gonadotropina coriònica humana |
| IC | Interval de confiança |
| IMC | Índex de massa corporal |
| IPA | Índex de paquet any |
| IPAQ | <i>International Physical Activity Questionnaire</i> |
| IPD | Índex de paquet dia |
| ISCO | <i>International Standard Classification of Occupations</i> |
| LH | Hormona luteïnizant |
| LUR | <i>Land use regression</i> (models de regressió de l'ús del sòl) |

| | |
|-------------------|--|
| MD | Dieta mediterrània |
| MPI | Malaltia inflammatòria pèlvica |
| NO ₂ | Diòxid de nitrogen |
| NO _x | Òxids de nitrogen |
| O ₃ | Ozó |
| OA | Oligoasteno-zospèrmia |
| OR | <i>Odds</i> rati |
| p25 | Percentil 25 |
| p75 | Percentil 75 |
| PCR | Proteïna C reactiva |
| PM | Partícules en suspensió |
| PM _{0,1} | Partícules ultrafines amb diàmetre inferior a 0.1 µm |
| PM ₁₀ | Partícules fines amb diàmetre inferior a 10 µm |
| PM _{2,5} | Partícules fines amb diàmetre inferior a 2.5 µm |
| RFA | Recompte de fol·licles antrals |
| RLO | Radicals lliures d'oxigen |
| SEF | Societat Espanyola de Fertilitat |
| SHBG | Globulina fixadora d'hormones sexuals |
| SO ₂ | Diòxid de sofre |
| SOPQ | Síndrome d'ovari poliquístic |
| TE | Transferència embrionària |
| TEC | Transferència d'embrions vitrificats |
| TEF | Transferència d'embrions en fresc |
| TRA | Tècnica de reproducció assistida |
| WHO (OMS) | Organització Mundial de la Salut |
| β-HCG | Subunitat beta de la hCG |

Índex de taules

- Taula 1. Fonts d'exposició a factors ambientals. Taula adaptada
- Taula 2. Mètode de puntuació per a la dieta mediterrània
- Taula 3. Característiques basals de la població
- Taula 4. Causes d'esterilitat de la població inclosa
- Taula 5. Resultats de la fecundació in vitro
- Taula 6. Resultats de la preparació endometrial i TE
- Taula 7. Hàbits dietètics. Distribució segons tertils
- Taula 8. Descripció dels contaminants atmosfèrics segons geocodificació sense extrapolació temporal
- Taula 9. Anàlisi comparatiu de l'exposició als contaminants segons l'èxit reproductiu sense extrapolació temporal
- Taula 10. Anàlisi dels factors sociodemogràfics sobre el resultat reproductiu segons el total de pacients
- Taula 11. Anàlisi dels factors sociodemogràfics sobre el resultat reproductiu segons el total de FIVs
- Taula 12. Anàlisi dels factors sociodemogràfics sobre el resultat reproductiu segons el total de transferències
- Taula 13. Anàlisi dels estils de vida i factors ambientals sobre el resultat reproductiu segons el total de pacients
- Taula 14. Anàlisi dels estils de vida i factors ambientals sobre el resultat reproductiu segons el total de FIVs
- Taula 15. Anàlisi dels estils de vida i factors ambientals sobre el resultat reproductiu segons el total de TE
- Taula 16. Anàlisi comparatiu del procés de FIV segons el resultat reproductiu segons el total de FIVs
- Taula 17. Anàlisi comparatiu del procés de FIV segons el resultat reproductiu segons el total de transferències

- Taula 18. Anàlisi comparatiu de l'adherència a la dieta mediterrània segons el resultat reproductiu
- Taula 19. Anàlisi comparatiu de les exposicions subaguda i agudes segons el resultat reproductiu
- Taula 20. Estudi dels factors de confusió sobre l'èxit reproductiu
- Taula 21. Resultats de l'anàlisi de regressió logística multivariant multinivell sobre el risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica
- Taula 22. Anàlisi de l'exposició crònica a contaminants sobre la taxa de gestació i d'avortament
- Taula 23. Resultats de l'anàlisi de regressió logística multivariant multinivell sobre el risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica ajustant per l'exposició crònica (atemporal) i per l'exposició subaguda
- Taula 24. Correlació entre contaminants
- Taula 25. Anàlisi del risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica - Model de múltiples contaminants
- Taula 26. Resultats de l'anàlisi de regressió logística multivariant sobre el risc d'avortament i "no gestació" respecte la gestació clínica en la primera transferència per pacient

Índex de figures

- Figura 1. Distribució de la probabilitat acumulada de la concepció al llarg del temps
- Figura 2. Procés de punció fol·licular eco-guiada (a) i posterior transferència de l'embrió o embrions (b)
- Figura 3. Reserva ovàrica segons l'edat de la dona
- Figura 4. Micrografies del fus meiótic d'òcits obtinguts d'una dona entre 20-25 anys (part superior) i de 40-45 anys (inferior)
- Figura 5. Taxes de fertilitat i avortament en funció de l'edat materna
- Figura 6. Efectes adversos de l'obesitat sobre la reproducció
- Figura 7. Rol de les cèl·lules immunitàries del teixit adipós en el desenvolupament de la inflamació induïda per l'obesitat
- Figura 8. Intersecció entre inflamació i metabolisme lipídic a nivell endotelial
- Figura 9. Associació entre dieta mediterrània i salut cardio-metabòlica
- Figura 10. Comparativa de la dimensió de les partícules en suspensió
- Figura 11. Dipòsit compartimental de partícules en suspensió
- Figura 12. Reaccions fotoquímiques dels òxids de nitrogen
- Figura 13. Estructura jeràrquica de la població inclosa en l'estudi

