

# RETRASO DE LA EDAD DE LA PROCREACIÓN, INCREMENTO DE LA INFERTILIDAD Y AUMENTO DEL RECURSO A LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA. CONSECUENCIAS EN LA SALUD DE LOS HIJOS

## DELAY THE AGE OF PROCREATION, DECLINE IN FERTILITY AND INCREASED USE OF ASSISTED REPRODUCTION. RISK OF BIRTH DEFECTS

**Natalia López Moratalla**

*Dpto. Bioquímica y Biología Molecular*

*E-mail: natalialm@unav.es*

**Sara Palacios Ortega**

*Dpto. Bioquímica y Biología Molecular.*

*E-mail: sportega@alumni.unav.es*

*Universidad de Navarra*

### Resumen

En los últimos años se ha producido un descenso progresivo de la fertilidad, originado, fundamentalmente por el envejecimiento de los óvulos en la mujer y en el hombre por alteraciones del material genético de los espermatozoides causados por factores ambientales acumulativos con el paso del tiempo. Los tratamientos de infertilidad, así como las técnicas de reproducción humana asistida —fecundación *in vitro* o inseminación— consisten, o están precedidas, por un tratamiento de estimulación ovárica que persigue la obtención de un número elevado de óvulos maduros en un ciclo. Esta estimulación no resuelve la cuestión esencial del cambio del patrón de modificación química, impronta parental, que ocurre en el proceso epigenético de la ovogénesis. Los óvulos inducidos a madurar y/o forzados a su fecundación, no

aportan el genoma en la situación de estreno que en cada generación pasa de progenitores a hijos. Esos cambios afectan a la regulación de la expresión de un grupo de genes (conocidos como genes con impronta) durante el desarrollo embrionario del hijo; estas alteraciones pueden aportarle una predisposición a enfermedades poco frecuentes que tienen su origen precisamente en el descontrol de tales genes. Algunos factores que causan infertilidad pueden tener su origen en etapas tempranas de su desarrollo. Por ello, la infertilidad es ya un tema intergeneracional que hace necesario dar a conocer y alertar sobre los factores importantes, y las formas de vida, que dan origen a un problema emergente.

**Palabras clave:** infecundidad, edad reproductiva avanzada, envejecimiento ovárico.

## Summary

In recent years there has been a progressive decline in fertility, originated mainly on women by the aging of ovules and on man through changes in genetic material of sperm due to cumulative environmental factors over time. Infertility treatments and techniques of assisted reproduction, IVF or insemination, consist of, or preceded by ovarian stimulation treatment aimed to obtain a large number of mature ovules in one cycle. This stimulation does not resolve the crucial issue of changing the pattern of chemical modification, parental imprinting, which occurs in the epigenetic process of oogenesis. Ovules induced to mature and / or forced to fertilization, do not provide a fresh genome to be passed in each generation passes from parents to children. These changes affect the regulation of expression of a gene cluster (known as imprinted genes) during embryonic development of the child, give him a predisposition to rare diseases that originate precisely in the chaos of such genes. Some factors that cause infertility can be traced to early stages of development. Therefore, infertility is already a generational issue. It is therefore necessary to inform and alert to important factors, and ways of life, giving rise to emerging problems.

**Key words:** infertility; advanced reproductive age; ovarian ageing.

## 1. Descenso de la fertilidad en los últimos años

La infertilidad se mide como número de ciclos requeridos para concebir. Se ha analizado en varios estudios en función de la edad. Uno de ellos realizado en 782 parejas de 7 países europeos en centros

de planificación familiar natural<sup>1</sup>, muestra que la edad de la mujer afecta directamen-

---

1 Dunson, D.B., Baird, D.D., Colombo, B. «Increased infertility with age in men and women» *Obstet Gynecol* 103, (2004), 51-56; Bhattacharya, S., Porter, M., Amalraj, E., Templeton, A., Hamilton, M., Lee, A.J., Kurinczuk, J.J. «The epidemiology of infertility in the North East of Scotland». *Human Reproduction* 24 (12), (2009), 3096-3107.

te a la capacidad de concebir a lo largo de dos años (18 o 24 ciclos), mientras que sólo afecta la edad del varón cuando la mujer es mayor de 35 años. De forma que a los 35 años del varón, si la mujer tiene entre 19 y 23 años, un 43% de las parejas conciben con relaciones a lo largo de 18 ciclos, y llega a ser un 63% con relaciones en 24 ciclos. Sin embargo, el porcentaje baja a 33% y 51% respectivamente si la mujer tiene 35. Y si el varón tiene 40 años o más, y la mujer 35, la infertilidad alcanza el 27% y 43% de las parejas.

Las alteraciones genéticas, tanto de los óvulos como de los espermatozoides, pueden ser más probables a medida que pasa el tiempo y quizás sean las causas subyacentes a esta pérdida de fertilidad<sup>2</sup>.

Se confirman así los resultados de estudios anteriores: a) sin control de natalidad hay una clara tendencia a la disminución de la fertilidad a partir de los 35 años y b) la capacidad reproductiva de una pareja está determinada principalmente por la edad de la mujer<sup>3</sup>, y c), el riesgo de sufrir

infertilidad en una pareja es mayor en aquellas formadas por hombres y mujeres de edad avanzada ya que la pérdida de fertilidad de los hombres<sup>4</sup> se produce de manera moderada y a edades avanzadas. Y, obviamente, ocurre con independencia de otros factores que pueden intervenir en la pérdida de fertilidad de una pareja, como son la disminución de la actividad sexual y los desequilibrios derivados de embarazos previos.

Las funciones reproductivas son también<sup>5</sup> sensibles a cambios físicos, psicosociales y químicos del ambiente. Por otra parte, además de la edad modifican la fertilidad otros factores; se han descrito<sup>6</sup> el tabaquismo, el sobrepeso y el sedentarismo, la anorexia y la diabetes, así como las formas de vida estresantes. También los pesticidas pueden ser una posible causa de infertilidad en hombres. Desde hace más de una década, los «disruptores endocrinos ambientales» se reconocen como causantes de esterilidad en varones y en la descendencia —ya que las hormonas endógenas a las que esta expuesto durante la vida fetal son importantes para su capacidad reproductiva— ha ido cobran-

2 Thonneau, P, Marchand, S., Tallec, A., Ferial, M.L., Ducot, B., Lansac, J., et al. «Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989)». *Human Reproduction* 6(6), (1991), 811-816; Sartorelli, E.M., Mazzucatto, L.F., de Pina-Neto, J.M. «Effect of paternal age on human sperm chromosomes». *Fertil Steril* 76(6), (2001), 1119-1123; Eskenazi, B., Wyrobek, A.J., Slotter, E., Kidd, S.A., Moore, L., Young, S., et al. «The association of age and semen quality in healthy men». *Human Reproduction* 18(2), (2003), 447-454; Kidd, S.A., Eskenazi, B., Wyrobek, A.J. «Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature». *Fertil Steril* 75(2), (2001), 237-248.

3 Menken, J., Trussell, J., Larsen, U. «Age and infertility». *Science* 233(4771), (1986), 1389-1394; Sarti-rius, G.A., Nieschlag, E. «Paternal age and reproduction». *Human Reproduction Update* 16, (2010), 65-79.

4 De La Rochebrochard, E., Thonneau, P. «Paternal age >or=40 years: an important risk factor for infertility». *Obstet Gynecol* 189(4), (2003), 901-905.

5 Younglai, E.V., Holloway, A.C., Foster W.G. «Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success» *Human Reproduction Update* 11, (2005) 43-57.

6 Dupas, C., Christin-Maitre, S. «What are the factors affecting fertility in 2008?» *Annales d'Endocrinologie* 69, (2008), S57-S61; Homan, G.F., Davies, M., Norman, R. «The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility». *Hum Reprod.* 13(3), (2007), 209-223.

do alarma, aunque se intentan evadir los casos comprobados<sup>7</sup>.

## 2. Disminución en el número de folículos ováricos y de la calidad de los oocitos con la edad

La causa subyacente que relaciona la infertilidad en la mujer con el incremento de su edad es posiblemente el envejecimiento de los óvulos, ya que su maduración se realiza siguiendo estrictamente su específico reloj biológico<sup>8</sup>. La fecundidad femenina es cíclica y con límite en la menopausia de la mujer, a diferencia de la fecundidad lineal del varón.

Aunque hasta el momento no existe un procedimiento estandarizado para evaluar el correcto funcionamiento de los óvulos, se ha demostrado que el número de folículos ováricos (reserva ovárica)<sup>9</sup> y la calidad de los oocitos van disminuyendo con la edad.

La maduración de un oocito es el resultado de un largo proceso de regu-

lación de la expresión de los genes implicados. El patrón de expresión de los genes cambia durante la maduración. Se han estudiado los niveles de expresión de 7470 genes implicados en funciones biológicas centrales, procedentes de 10 mujeres menores de 35 años y 5 mujeres de entre 37 y 39 años, para conocer las funciones biológicas que se ven más afectadas por el paso de los años y cómo el envejecimiento contribuye al descenso de la fertilidad<sup>10</sup>. Se han encontrado diferencias significativas en la expresión de 342 genes: 125 genes se sobreexpresan y 217 disminuyen su expresión en los oocitos de las mujeres de mayor edad. Es decir, el 4,6% de los genes estudiados modifican su expresión en relación con la edad. Las funciones más alteradas de los oocitos parecen ser en primer lugar las implicadas en el ciclo celular y su regulación<sup>11</sup>, lo que puede conllevar pérdida de cromosomas<sup>12</sup> y estrés oxidativo<sup>13</sup>.

7 Sharpe, R.M., Franks, S. «Environment, lifestyle and infertility — an inter-generational issue». *Nature Cell Biology & Nature Medicine* 8 (S1), (2002), 4 Suppl:s33-40. El tabaco por ejemplo puede modificar la maduración del oocito: Zenzes MT, Wang P, Casper RF. «Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes». *Hum Reprod.* 10(12), (1995), 3213-17.

8 Navot, D., Bergh, P.A., Williams, M.A., Garri, G.J., Guzman, I., Sandler, B., Grunfeld, L. «Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility». *Lancet* 337, (1991), 1375-7.

9 Gougeon, A. «The biological aspects of risks of infertility due to age: the female side». *Rev Epidemiol Sante Publique.* 53 Spec No 2, (2005), 2S37-45; Friese, C., Becker, G., Nachtigall, R.D. «Rethinking the biological clock: Eleventh-hour moms, miracle-moms and meanings of age-related infertility». *Social Science & Medicine* 63 (2006) 1550-1560.

10 Grøndahl, M.L., Andersen, C.Y., Bogstad, J., Nielsen, F.C., Meinertz, H., Borup, R. «Gene expression profiles of single human mature oocytes in relation to age». *Hum. Reprod.* 25(4), (2010), 957-968; Steuerwald, N., Bermdez, M., Wells, D., Munn, S., Cohen, J. «Maternal age-related differential global expression profiles observed in human oocytes». *Reproductive biomedicine online* 14(6), (2007), 700-708.

11 Song, J., Wessel, G. «How to make an egg: transcriptional regulation in oocytes». *Differentiation* 73(1), (2005), 1-17.

12 Warburton, D. «Biological aging and the etiology of aneuploidy». *Cytogenetic and Genome Research* 111(3-4), (2005), 266-272.

13 Yao, J., Hamilton, R.T., Cadenas, E., Diaz Brinton, R. «Decline in mitochondrial bioenergetics and shift to ketogenic profile in brain during reproductive senescence». *Biochimica et Biophysica Acta* 1800, (2010), 1121-1126.

Por otra parte, la edad cambia la causa de la infertilidad<sup>14</sup>. De un total de 7172 mujeres de las que un 26.9% con una media de edad de 31.2 años, el 51.4% tenía infertilidad primaria, mientras que las mujeres de más de 35, tenían como diagnóstico más frecuente infertilidad de causa no explicada, junto con disfunción ovulatoria y factor tubárico.

Precisamente una de las causas principales de la pérdida de la capacidad reproductiva en la mujer es el daño en las trompas de Falopio que puede desembocar en la enfermedad inflamatoria pélvica. Se desarrolla en muchas ocasiones como consecuencia de enfermedades de transmisión sexual como la gonorrea o la infección por *Chlamydia*. Aunque no todos los casos desembocan en desajustes reproductivos, Westrom publicó que el 22,5% de las mujeres que habían sido diagnosticadas alguna vez de este tipo de alteración desarrollaban esterilidad<sup>15</sup>.

### 3. Infecundidad masculina

Aproximadamente entre el 25-35 % de los casos de infertilidad en la pareja se deben a factores masculinos. Las causas más comunes de infertilidad masculina están relacionadas con la calidad del esperma y ésta a su vez, está relacionada con la edad del varón y factores asociados, que han

14 Maheshwari, A., Hamilton, M., Bhattacharya, S. «Effect of female age on the diagnostic categories of infertility». *Hum. Reprod.* 23, (2008), 538-542.

15 Westrom, L. «Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries». *Obstet Gynecol.* 138(7), (1980), 880-892.

ido en aumento en las últimas décadas<sup>16</sup>. Existen varios estudios que afirman que a lo largo de los años el volumen del semen y la movilidad de los espermatozoides disminuyen progresivamente<sup>17</sup>. La pérdida de movilidad puede deberse en parte a cambios en la función del epidídimo o de las glándulas sexuales accesorias<sup>18</sup>. Estas alteraciones suelen estar acompañadas de anomalías en la morfología de los gametos y un incremento del deterioro de su DNA<sup>19</sup>.

Sin embargo, hay otros factores que pueden afectar a la calidad del esperma masculino. Cada vez son más los datos que apoyan el hecho de que la contaminación ambiental por óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono, plomo y otros metales pesados, o la consumición de

16 Mukhopadhyay, D., Varghese, A.C., Pal, M., Banerjee, S.K., et al. «Semen quality and age-specific changes: a study between two decades on 3,729 male partners of couples with normal sperm count and attending an andrology laboratory for infertility-related problems in an Indian city». *Fertil Steril* 93, (2010), 2247-54; Nieschlag, E., Lammers, U., Freischem, C.W., Langer, K., Wickings, E.J. «Reproductive functions in young fathers and grandfathers». *J Clin Endocrinol Metab* 55(4), (1982), 676-681.

17 Levitas, E., Lunenfeld, E., Weisz, N., Friger, M., Potashnik, G. «Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples». *Andrologia* 39(2), (2007), 45-50.

18 Elzanaty, S. «Association between age and epididymal and accessory sex gland function and their relation to sperm motility». *Arch Androl* 53(3), (2007), 149-156; Henkel, R., Maass, G., Schuppe, H., Jung, A., Schubert, J., Schill, W. «Molecular aspects of declining sperm motility in older men». *Fertil Steril* 84(5), (2005), 1430-1437.

19 Singh, N., Muller, C., Berger, R. «Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm». *Fertil Steril* 80(6), (2003), 1420-1430.

alimentos contaminados con los mismos, afectan gravemente a las funciones del espermatozoides tanto si se tienen en cuenta los parámetros seminales clásicos como el daño de los gametos a nivel genómico<sup>20</sup>.

#### 4. Descenso de la fecundidad por tratamientos oncológicos

En algunos casos de enfermedad oncológica en mujeres, en los que el tratamiento conlleva riesgo de infertilidad, se han tratado de preservar los óvulos mediante criopreservación, aunque dada la fragilidad de estas células<sup>21</sup> no se pueden asegurar resultados posteriores satisfactorios. También por el hecho de que la estimulación ovárica requiere altas dosis de estrógenos unas semanas

antes de la quimioterapia, lo que puede afectar al crecimiento de los tumores que son dependientes de hormonas<sup>22</sup>. Se ha iniciado un procedimiento de criopreservación de biopsias de ovario, aún en fase experimental.

Durante los últimos 20 años, se ha observado un incremento en la prevalencia de ciertas enfermedades en varones en edad reproductiva, especialmente leucemia, linfoma de Hodgkin y tumores de las células germinales del testículo<sup>23</sup>. Para evitar la pérdida de fecundidad se ha intentado salvar con la criopreservación del semen antes del inicio del tratamiento, aunque las células germinales están ya afectadas en el momento del diagnóstico de este tipo de tumor.

#### 5. Recurso a la estimulación ovárica y sus riesgos

Los tratamientos de infertilidad y cualquiera de los sistemas de fecundación artificial —la fecundación *in vitro* general (FIVET) o en su modalidad de inyección intracitoplásmica del espermio (ICSI), como la inseminación— requieren una estimulación ovárica previa a fin de que se obtengan más óvulos y/o que éstos maduren. Los compuestos inductores de la ovulación utilizados son el citrato de clomifeno, que se usa desde la década de los 60 y aún se considera

---

20 Selevan, S.G., Borkovec, L., Slott, V.L., Zudov, Z., Rubes, J., Evenson, D.P., et al. «Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution». *Environ Health Perspect* 108(9), (2000), 887-894; Gennart, J.P., Buchet, J.P., Roels, H., Ghyselen, P., Ceulemans, E., Lauwerys, R. «Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese». *Am J Epidemiol* 135(11), (1992), 1208-1219; Pant, N., Upadhyay, G., Pandey, S., Mathur, N., Saxena, D.K., Srivastava, S.P. «Lead and cadmium concentration in the seminal plasma of men in the general population: correlation with sperm quality». *Reprod. Toxicol.* 17(4), (2003), 447-450; Rubes, J., Selevan, S., Evenson, D., Zudova, D., Vozdova, M., Zudova, Z., et al. «Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality». *Hum. Reprod.* 20(10), (2005), 2776-2783; De Rosa, M., Zarrilli, S., Paesano, L., Carbone, U., Boggia, B., Petretta, M., et al. «Traffic pollutants affect fertility in men». *Hum. Reprod.* 18(5), (2003), 1055-1061.

21 Maher, B. «Little consensus on egg freezing». *Nature* 449(7165), (2007), 958-958; Oktay K., Cil, AP, Bang H. «Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis». *Fertil Steril* 86 (2006), 70-80.

22 Domingo J, Ayllón Y, Domingo S, Cobo A, Crespo J, Pellicer A.» New approaches to female fertility Preservation». *Clin Transl Oncol*, 11, (2009), 154-159.

23 Dohle, G.R. «Male infertility in cancer patients: Review of the literature» *International Journal of Urology* 17, (2010), 327-331.

el mejor tratamiento para las mujeres con infertilidad anovulatoria<sup>24</sup>, las gonadotropinas coriónicas humanas<sup>25</sup>, o la hormona recombinante estimuladora del folículo.

A mayor cantidad de óvulos, mayor será la probabilidad de éxito de los tratamientos; sin embargo, no es una solución al envejecimiento ovárico, puesto que la estimulación ovárica tiene consecuencias negativas para la mujer. Se ha descrito el Síndrome de hiperestimulación ovárica como una complicación ocasional en mujeres que se someten a tratamientos de fertilidad. Se trata de una respuesta excesiva de los ovarios tras la administración de gonadotropinas exógenas FSH, o hCG<sup>26</sup>. Como consecuencia pueden aparecer diversos síntomas, incluido el aumento del tamaño de los ovarios junto con el desarrollo de quistes, la extravasación aguda

de fluidos fuera del torrente sanguíneo (ascitis, derrame pleural o pericárdico), hipovolemia, hemoconcentración, desórdenes hidro-electrolíticos, fallo renal, dificultad respiratoria y episodios de tromboembolismo<sup>27</sup>.

Aunque se sabe que la edad, la presencia de ovarios poliquísticos o el número de folículos antrales son factores de riesgo para este síndrome, aún no se ha desarrollado un método de predicción<sup>28</sup> además de que existen casos espontáneos. Se han detectado algunos factores, como las mutaciones en el receptor de FSH que provocan la pérdida de especificidad por lo que puede activarse también por hCG o TSH<sup>29</sup>, que pueden influir como predisposición al Síndrome, aunque también puede desarrollarse sin que esté mutado el receptor.

---

24 The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine «Use of clomiphene citrate in women». *Fertil Steril* 86(5 Suppl 1), (2006), S187-S193.

25 Lunenfeld, B. «Historical perspectives in gonadotrophin therapy». *Human Reproduction Update* 10(6), (2004), 453-467; Melo, M., Bellver, J., Garrido, N., Meseguer, M., Pellicer, A., Remoh, J. «A prospective, randomized, controlled trial comparing three different gonadotropin regimens in oocyte donors: ovarian response, in vitro fertilization outcome, and analysis of cost minimization» *Fertil Steril* 2010;94:958-64.

26 Daelemans, C., Smits, G., de Maertelaer, V., Costagliola, S., Englert, Y., Vassart, G., et al. «Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism». *J Clin Endocrinol Metab* 89(12), (2004), 6310-6315; Delvigne, A., Rozenberg, S. «Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review». *Human Reproduction Update* 8(6), (2002), 559-577.

---

27 De Leener, A., Montanelli, L., Van Durme, J., Chae, H., Smits, G., Vassart, G., et al. «Presence and absence of follicle-stimulating hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome pathophysiology». *J Clin Endocrinol Metab* 91(2), (2006), 555-562.

28 Delbaere, A., Smits, G., Vassart, G., Costagliola, S. «Genetic predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing in vitro fertilization». *Nature clinical practice endocrinology metabolism* 2(11), (2006), 590-591.

29 Vasseur, C., Rodien, P., Beau, I., Desroches, A., Grard, C., de-Poncheville, L., et al. «A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome». *N Engl J Med* 349(8), (2003), 753-759; Smits, G., Olatunbosun, O., Delbaere, A., Pierson, R., Vassart, G., Costagliola, S. «Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor». *N Engl J Med* 349(8), (2003), 760-766; Simoni, M., Nieschlag, E., Gromoll, J. «Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction». *Hum Reprod Update* 8, (2002), 413-421.

Por otra parte, se ha publicado recientemente, con una muestra limitada aún, un estudio<sup>30</sup> que pone de manifiesto que con donantes con buena respuesta a la estimulación ovárica, se puede reducir la dosis de gonadotropinas mejorando el índice de fecundación y la calidad del embrión. Sin embargo, con un bajo número de oocitos obtenidos con dosis bajas de agentes estimulantes la eficacia en términos de niños nacidos parece similar a cuando se usan altas dosis.

Se ha analizado también la posible asociación entre los tratamientos de inducción ovárica y el desarrollo de neoplasias. Los datos no son rigurosos debido no tanto al carácter multifactorial de las causas de cáncer sino a que las publicaciones difieren en las dosis empleadas, o al tiempo en el que se ha prolongado su administración. Aún así, hay trabajos que arrojan datos que deben tenerse en cuenta. En el estudio de Calderon-Margalit<sup>31</sup> se observó que las mujeres a las que se administraban las drogas de inducción ovárica durante más de 12 meses, tenían dos veces más riesgo de desarrollar cáncer que las que terminaban el tratamiento antes de un año. Además este riesgo era más evidente durante los 20 primeros

años después de dar a luz. Otros sugieren un mayor riesgo de sufrir cáncer de útero, ovario, mama, melanoma maligno y linfoma de non-Hodgkin<sup>32</sup>.

Algunas de las mujeres que son diagnosticadas con alguno de estos problemas acuden a la FIV con donación de óvulos por parte de mujeres jóvenes.

## 6. Recurso a las Técnicas de Reproducción Asistida y sus riesgos

La Fecundación *in vitro* (FIV) en sus dos formas —adición de los espermatozoides al óvulo o mediante la inyección de un solo espermatozoide dentro del ovocito (ICSI)— requiere estimulación ovárica previa a la aspiración de los oocitos.

La European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) realiza cada año una publicación de los resultados obtenidos en los centros europeos. Según el publicado en 2010<sup>33</sup> con

30 Rubio, C., Mercader, A., Alama, P., Lizan, C., Rodrigo, L., Labarta, E., Melo M., Pellicer, A., Remohi J. «Prospective cohort study in high responder oocyte donors using two hormonal stimulation protocols: impact on embryo aneuploidy and development». *Hum Reprod* 25, (2010), 2290-2297.

31 Calderon Margalit, R., Friedlander, Y., Yanetz, R., Kleinhaus, K., Perrin, M.C., Manor, O., et al. «Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction». *Am J Epidemiol* 169(3), (2009), 365-375.

32 Althuis, M., Moghissi, K., Westhoff, C., Scoccia, B., Lamb, E., Lubin, J., et al. «Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation». *Am J Epidemiol* 161(7), (2005), 607-615; Brinton, L., Lamb, E., Moghissi, K., Scoccia, B., Althuis, M., Mabie, J., et al. «Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs». *Obstet Gynecol* 103(6), (2004), 1194-1203; Rossing, M., Tang, M., Flagg, E., Weiss, L., Wicklund, K. «A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs». *Am J Epidemiol* 160(11), (2004), 1070-1078; Modan, B., Ron, E., Lerner Geva, L., Blumstein, T., Menczer, J., Rabinovici, J., et al. «Cancer incidence in a cohort of infertile women». *Am J Epidemiol* 147(11), (1998), 1038-1042; Doyle, P., Maconochie, N., Beral, V., Swerdlow, A., Tan, S.L. «Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK». *Hum Reprod* 17(8), (2002), 2209-2213.

33 De Mouzon, J., Goossens, V., Bhattacharya, S., Castilla, J.A., Ferraretti, A.P., Korsak, V., et al.

los datos del año 2006, el 29% y el 29,9% de los ciclos de obtención de óvulos para FIV y para ICSI respectivamente consiguieron embarazo. Las tendencias de los últimos años se centran en la reducción del número de embriones transferidos al útero materno, ya que el riesgo de sufrir un nacimiento prematuro extremo (<28 semanas) es tres veces mayor en gemelos y diez veces mayor en trillizos y que en el caso de nacimientos prematuros (28-32 semanas) es cinco veces mayor en gemelos y quince veces mayor en trillizos, y tomando como referencia el embarazo de un solo niño. Una de las complicaciones frecuentes de los embarazos múltiples es la reducción del crecimiento intrauterino.

En el informe anterior correspondiente a los datos de 2005<sup>34</sup> se recogen los datos tanto de FIV como de ICSI en función de la edad. Los resultados con las dos técnicas muestran una disminución de la eficacia de alrededor de un 33% en los grupos de edad entre 30 y 39 años a un 13% a los 40-44 años y un 1% a partir de los 45 años. Dato que ya era conocido en 1992<sup>35</sup>.

---

«Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE». *Hum Reprod* 25(8), (2010), 1851-1862.

34 Andersen, A.N., Goossens, V., Bhattacharya, S., Ferraretti, A.P., Kupka, M.S., de Mouzon, J., et al. «Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: Human Reproduction and Embryology (ESHRE)». *Hum Reprod* 24(6), (2009) 1267-1287.

35 Tan, S.L., Royston, P., Campbell, S., Jacobs, H.S., Betts, J., Mason, B., Edwards, R.G. «Cumulative conception and live birth rates after in-vitro fertilisation». *Lancet* 339(8806), (1992), 1390-4.

La inseminación artificial (IA) consiste en depositar una gran cantidad de espermatozoides, en el momento de la ovulación, en el tracto reproductor femenino, bien en el canal cervical o en el interior del útero. La inseminación con donante de esperma se ha analizado en función de la edad de la mujer<sup>36</sup>, en 1654 mujeres fértiles (sin pareja, lesbianas, o por infertilidad de la pareja) con un total de 6630 ciclos de inseminación con un máximo de 12 ciclos por mujer, se consiguieron 928 embarazos, lo que supone un 14% por ciclo y 77% después de 12 ciclos. Cuando los datos se reparten por edades disminuye la eficacia desde 87% para el grupo de 20-29 años, a un 77% a la edad de 30-34, un 76% para las de edad comprendida entre 35-37, un 66% para las de 38-39 y un 52% para las edad de 40-45.

Según el informe de la ESHRE para el año 2006, citado, la probabilidad de conseguir un embarazo que llegue a término mediante la técnica con donante es de un 12,4% por ciclo, con algo más de un 10% de probabilidades de que se produzca un embarazo múltiple. Y de igual forma disminuye del 13,3 % por ciclo para mujeres menores de 40 años a un 4,1 % por ciclo para mujeres de mayor edad. El grupo de trabajo Capri de ESHRE<sup>37</sup> afirma que la IA es un pobre sustituto de los tratamientos de FIV.

---

36 De Brucker, M., Haentjens, P., Evenepoel, J., Devroey, P., Collins, J., Tournaye, H. «Cumulative delivery rates in different age groups after artificial insemination with donor sperm». *Hum Reprod* 24 (8), (2009), 1891-1899.

37 INTRAUTERINE INSEMINATION. The Capri Workshop Group. *Hum Reprod Update* 1, (2009), 1-13.

Los progenitores de edad más alta acuden en más proporción que los jóvenes a estas técnicas<sup>38</sup>.

## 7. Riesgos para la descendencia

En publicaciones previas<sup>39</sup>, que recogen los datos conocidos hasta 2009, se ha puesto de manifiesto la alarma creciente de neonatólogos y pediatras ante el riesgo mayor de padecer enfermedades y malformaciones de los niños generados *in vitro* respecto a los engendrados. Esto conlleva el deber de un examen riguroso de las consecuencias de la aplicación de esta tecnología. Dos tipos de carencias de comunicación intercelular y molecular causan los diversos defectos. En primer lugar, se obvia la necesidad del reconocimiento específico de los gametos en su estado de maduración adecuado y en el medio natural de la fecundación, por lo que ésta se fuerza y se llega a realizar careciendo uno o ambos gametos de capacidad fecundante. En segundo lugar, tanto al desarrollo inicial del embrión como al útero materno, se les resta la comunicación materno-filial que permite

y facilita la anidación. Datos posteriores<sup>40</sup> alertan de los desordenes psicológicos tanto de los padres como de los niños, y llaman la atención acerca de la necesidad de consejo psicológico antes de tomar la decisión. Consideraremos aquí los riesgos relacionados con la avanzada edad de la procreación.

## 8. Retraso del crecimiento intrauterino

RCIU se define como la disminución patológica del ritmo de crecimiento fetal que tiene como resultado un feto que no alcanza su potencial de crecimiento y está en peligro de sufrir, con mayor frecuencia que los fetos normales, complicaciones perinatales y muerte. Entre los factores de riesgo que se han asociado con esta patología, está una edad materna menor de 20 años o mayor de 35 años (Canadian Institute for Health Information, 2009), además del tabaco, el índice de masa corporal materno o lesiones vasculares, y el estrés materno<sup>41</sup>. La exposición de la madre a agentes dañinos o tóxicos derivados de su lugar de residencia, estilo

---

38 Sunderam, S., Chang, J., Flowers, L., Kulkarni, A., Sentelle, G., et al. Assisted reproductive technology surveillance- United States, 2006. *MMWR Surveillance Summaries*, 58, (2009),1-25.

39 Sánchez Abad, P.J., López Moratalla, N. «Carencias de la comunicación biológica en las técnicas de reproducción asistida». *Cuad Bioet* 70, (2009), 339-355; El-Chaar, D., Yang, Q., Gao, J., Bottomley, J., Leader, A., Wen, S.W., Walker, M. «Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction» *Fertil Steril* 92, (2009), 1557-61; López Moratalla, N. «Objeción de ciencia a las técnicas de reproducción asistida». *Arvo Net* (2009). <http://arvo.net>.

---

40 Fortunato, A., Tosti, E. «The impact of in vitro fertilization on health of the children: an update». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 154, (2011), 125-129.

41 Cnattingius, S. «The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes». *Nicotine tob res* 6 Suppl 2, (2004), S125-S140; Zeitlin, J.A., Ancel, P.Y., Saurel Cubizolles, M.J., Papiernik, E. «Are risk factors the same for small for gestational age versus other preterm births?» *Obstet Gynecol* 185(1), (2001), 208-215.; Hobel, C., Culhane, J. «Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome». *J Nutr* 133(5 Suppl 2), (2003), 1709S-1717S.

de vida o de la actividad laboral pueden desembocar en complicaciones de este tipo, con mayor intensidad que en el caso del padre<sup>42</sup>.

## 9. Riesgo de cáncer

El estudio de Johnson<sup>43</sup> sugiere que la edad materna o paterna avanzada aumenta el riesgo de los tumores infantiles más comunes. En él se estudian 17.672 casos de cáncer diagnosticados entre los 0-14 años en el periodo de 1980-2004 y 57,966 controles nacidos durante los años 1970-2004, y encuentran asociación con la edad de los padres después de ajustar por sexo, peso al nacer, etc. Describen leucemia, linfoma, tumores del sistema nervioso central, neuroblastoma, tumor de Wilms, de hueso y sarcomas, pero no

---

42 Ahmed, P., Jaakkola, J.J.K. «Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcomes». *Hum Reprod* 22(10), (2007), 2751-2757; Meyer, J., Nichols, G., Warren, N., Reisine, S. «Maternal occupation and risk for low birth weight delivery: assessment using state birth registry data». *J Occup Environ Med* 50(3), (2008), 306-315; Simcox, A., Jaakkola, J.J.K. «Does work as a nurse increase the risk of adverse pregnancy outcomes?» *Journal of occupational and environmental medicine* 50(5), (2008), 590-592; Seidler, A., Raum, E., Arabin, B., Hellenbrand, W., Walter, U., Schwartz, F.W. «Maternal occupational exposure to chemical substances and the risk of infants small-for-gestational-age». *Am J Ind Med* 36(1), (1999), 213-222; Quansah, R., Jaakkola, J.J.K. «Paternal and maternal exposure to welding fumes and metal dusts or fumes and adverse pregnancy outcomes». *Int Arch Occup Environ Health* 82(4), (2009), 529-537.

43 Johnson, K.J., Carozza, S.E., Chow, E.J., Fox, E.E., Horel, S., McLaughlin, C.C., Mueller, B.A., Puumala, S.E., Reynolds, P., Von Behren, J., Spector, L.G. «Parental age and risk of childhood cancer: A pooled analysis» *Epidemiology*. 20(4), (2009), 475-483.

de retinoblastoma, tumores de la línea germinal o hepatoblastomas. Estudios previos<sup>44</sup> aportan una relación con leucemias pero no con otros tipos de cáncer.

## 10. Autismo y trastornos neurológicos

El autismo es un desorden crónico que se presenta antes de los tres años de edad, caracterizado por graves déficits del desarrollo y del comportamiento que suponen dificultades en las relaciones sociales, en el lenguaje y la comunicación, y que ocasionan patrones estereotipados y repetitivos de comportamiento<sup>45</sup>. Se estima que la prevalencia de trastornos del espectro autista (ASD) se ha incrementado de manera importante en los últimos años, desde unos 5 casos a 50 casos por 10000 niños nacidos<sup>46</sup>, aunque parte de este incremento puede explicarse como consecuencia de la mejora en el diagnóstico, los cambios en los criterios utilizados para el mismo o en los avances para conseguir el diagnóstico precoz.

Diversos estudios relacionan la edad avanzada de los progenitores, con el

---

44 Dockerty, J.D., Draper, G., Vincent, T., Rowan, S.D., Bunch, K.J. «Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers». *Int. J. Epidemiol* 30, (2001), 1428-1437; Yip, B.H., Pawitan, Y., Czene, K. «Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden». *Int. J. Epidemiol* 35, (2006), 1495-1503.

45 Rapin, I. «The autistic-spectrum disorders». *N Engl J Med* 347(5), (2002), 302-303; Rapin, I., Tuchman, R. «Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis». *Pediatr Clin North Am* 55, (2008), 1129-46; Volkmar, F., Pauls, D. «Autism». *Lancet* 362(9390), (2003), 1133-1141.

46 Fombonne, E. «The prevalence of autism». *JAMA* 289(1), (2003), 87-89.

riesgo de los hijos a desarrollar autismo<sup>47</sup>, aunque existe debate sobre todo para la edad del padre<sup>48</sup>. Sin embargo, dos estudios posteriores con una amplia muestra muestran la existencia de relación tanto con la edad avanzada de la madre como del padre<sup>49</sup>.

---

47 Croen, L., Najjar, D., Fireman, B., Grether, J. «Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders». *Arch Pediatr Adolesc Med* 161(4), (2007), 334-340; Durkin, M., Maenner, M., Newschaffer, C., Lee, L., Cunniff, C., Daniels, J., et al. «Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder». *Am J Epidemiol* 168 (11), (2008), 1268-1276; Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S., et al. «Advancing paternal age and autism». *Arch Gen Psychiatry* 63(9), (2006), 1026-1032.

48 Glasson, E., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., Hallmayer, J. «Perinatal factors and the development of autism: a population study». *Arch Gen Psychiatry* 61(6), (2004), 618-627; Croen, L., Grether, J., Selvin, S. «Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk?» *J Autism Dev Disord* 32(3), (2002), 217-224; Eaton, W.W., Mortensen, P.B., Thomsen, P.H., Frydenberg, M. «Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood». *J Autism Dev Disord* 31(3), (2001), 279-285; Hultman, C., Sparn, P., Cnattingius, S. «Perinatal risk factors for infantile autism». *Epidemiology* 13(4), (2002), 417-423. Larsson, H., Eaton, W., Madsen, K., Vestergaard, M., Olesen, A., Agerbo, E., et al. «Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status». *Am J Epidemiol* 161(10), (2005), 916-25; Burd, L., Severud, R., Kerbeshian, J., Klug, M.G. «Prenatal and perinatal risk factors for autism». *J Perinat Med* 27(6), (1999), 441-450; King, M.D. Fountain, C., Dakhllallah, D., Bearman, P.S. «Estimated Autism Risk and Older Reproductive Age». *Am J Public Health* 99, (2009), 1673-1679.

49 Shelton, J., Tancredi, D., Hertz Picciotto, I. «Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk». *Autism research* 3(1), (2010), 30-39; Hultman, C.M., Sandin, S., Levine, S.Z., Lichtenstein, P., Reichenberg, A. «Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological stud-

Las causas del autismo se desconocen pero se sabe que existe una fuerte contribución genética<sup>50</sup> y que las influencias medioambientales también pueden ser importantes<sup>51</sup>. Se señala que con la edad aumenta la probabilidad de sufrir variaciones en el DNA de los gametos, o de presentar alteraciones epigenéticas; de hecho, los desórdenes epigenéticos han sido asociados con diversos síndromes neuropsiquiátricos<sup>52</sup> y es posible que la exposición más o menos prolongada a toxinas ambientales afecte al patrón epigenético de las células germinales. Estos cambios en la estructura del ADN de los gametos no son cambios de la secuencia de bases, no son mutaciones, sino cambios de segundo nivel, epigenéticos, que modifican la expresión de genes durante

---

ies». *Mol Psychiatry* 2010, Nov 30. [Epub ahead of print]. Doi: 10.1038/mp.2010.121.

50 Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., et al. «Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study». *Psychol Med* 25, (1995), 63-77; Glessner, J.T., et al. «Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitous and neuronal genes». *Nature* 459, (2009), 569-573; Schaaf, C.P., Zoghbi, H.Y. «Solving the autism puzzle a few pieces at a time». *Neuron* 70, (2011), 806-808.

51 Newschaffer, C., Fallin, D., Lee, N. «Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders». *Epidemiol Rev* 24(2), (2002), 137-153; Hertz Picciotto, I., Croen, L., Hansen, R., Jones, C., van de Water, J., Pessah, I. «The CHARGE study: an epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism». *Environ Health Perspect* 114, (2006), 1119-1125.

52 Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z., Khare, T., Yazdanpanah, S., Bouchard, L., et al. «Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis». *Am J Hum Genet* 82, (2008), 696-711; Reichenberg, A., Mill, J., MacCabe, J. «Epigenetics, genomic mutations and cognitive function». *Cogn Neuropsychiatry* 14, (2009), 377-390.

el desarrollo embrionario de la descendencia<sup>53</sup>.

La edad materna avanzada se relaciona con un riesgo mayor de presentar anomalías cromosómicas<sup>54</sup>, como síndrome de Down<sup>55</sup> y retraso mental<sup>56</sup>. Por otro lado, la edad paterna se ha asociado con malformaciones y diversos desórdenes congénitos, riesgo de pérdida de capacidad intelectual<sup>57</sup>,

déficit neuro-cognitivos<sup>58</sup>, o riesgo de esquizofrenia<sup>59</sup>.

En conclusión, la fecundidad femenina tiene un estricto reloj biológico por lo que la edad tiene una marcada influencia en la infecundidad, debido fundamentalmente al envejecimiento de los oocitos y disminución de la reserva ovárica. La influencia de la edad en la fecundidad masculina es indirecta y debida a la posible acumulación de factores ambientales que causan alteraciones genéticas; se ha descrito disminución de la capacidad de reparar el ADN y regular la replicación<sup>60</sup>. Este conjunto de causas ha incrementado en los últimos años la infecundidad, sin que la estimulación ovárica, acompañada, o no, de alguna de las técnicas de fecundación asistida esté suponiendo de hecho una solución a la dificultad de procrear el primer hijo a edad más avanzada. Las

53 Tucker, K.L., Beard, C., Dausmann, J., Jackson-Grusby, L., Laird, P.W., et al. «Germ-line passage is required for establishment of methylation and expression patterns of imprinted but not of nonimprinted genes». *Genes & Development* 10, (1996), 1008-1020; Fraga, M.F., Esteller, M. «Epigenetics and aging: the targets and the marks». *Trends in Genetics*, 23, (2007), 413-418.

54 Martin, R.H.. Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reproductive Biomedicine Online*, 16, (2008), 523-531; Berkowitz, G.S., Skovron, M.L., Lapinski, R.H., & Berkowitz, R.L. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 322, (1990), 659-664.

55 Hultn, M., Patel, S., Jonasson, J., Iwarsson, E. «On the origin of the maternal age effect in trisomy 21 Down syndrome: the oocyte mosaicism selection model». *Reproduction* 139(1), (2010), 1-9.

56 Croen, L.A., Grether, J.K., Selvin, S. «The epidemiology of mental retardation of unknown cause». *Pediatrics* 107(6), (2001), E86-E86.

57 Zhu, J.L., Madsen, K.M., Vestergaard, M., et al. «Paternal age and congenital malformations». *Hum Reprod* 20, (2005), 3173-3177; Tolarova, M.M., Harris, J.A., Ordway, D.E., Vargervik, K. «Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome». *Am J Med Genet* 72(4), 394-398; Singer, S., Bower, C., Southall, P., Goldblatt, J. «Craniosynostosis in Western Australia, 1980-1994: a population-based study». *Am J Med Genet* 83(5), (1999), 382-387; Polednak, A.P. «Paternal age in relation to selected birth defects». *Hum Biol* 48(4), (1976), 727-739; Savitz, D.A., Schwingl, P.J., Keels, M.A. «Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies». *Teratology* 44(4), (1991), 429-440; Malaspina, D., Harlap, S., Fennig, S., Heiman, D., Nahon, D., Feldman,

D., et al. «Advancing paternal age and the risk of schizophrenia». *Arch Gen Psychiatry* 58(4), (2001), 361-367; Brown, A., Schaefer, C., Wyatt, R., Begg, M., Goetz, R., Bresnahan, M., et al. «Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring». *Am J Psychiatry* 159(9), (2002), 1528-1533; Malaspina, D., Reichenberg, A., Weiser, M., Fennig, S., Davidson, M., Harlap, S., et al. «Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells». *Psychiatr Genet* 15(2), (2005), 117-125.

58 Saha, S., Barnett, A.G., Foldi, C., Burne, T.H., Eyles, D.W., et al. «Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood». *PLoS Medicine*, 6, (2009), 40.

59 Brown, A.S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Begg, M.D., Goetz, R., et al. «Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring». *American Journal of Psychiatry*, 159, (2002), 1528-1533.

60 Sartorius, G.A., Nieschlag, E. «Paternal age and reproduction». *Human Reproduction Update*, (2009), 65-79.

alteraciones de los gametos conllevan riesgo para la salud de los hijos.

Por otra parte, algunos de los efectos de la alteración de los gametos de los progenitores tienen influencia durante el desarrollo embrionario, de manera que estas alteraciones pueden afectar a generaciones posteriores. A diferencia de los cambios durante la vida adulta, los inducidos durante el desarrollo temprano pueden ser probablemente permanentes.

Es un deber ético informar, sin eludir datos incómodos para los centros de

Reproducción Humana Asistida, del avance del recurso al uso de donantes de óvulos o de esperma, que entre otras consecuencias diluye o rompe la estrecha relación filiación-paternidad, de enorme importancia en el desarrollo personal.

Parece necesario un amplio debate social que reflexione sobre esta cuestión y aporte posibles medidas laborales y sanitarias de forma que los estilos de vida no supongan una hipoteca de estas dimensiones de gran calado humano.

Recibido: 26.05.2011  
Aceptado: 19.07.2011