

CREANDO

FAMILIAS

Nº 5
AGOSTO
2021



La genética del
FALLO OVÁRICO
PREMATURO

Edad paterna avanzada,
¿CÓMO INFLUYE EN LA
FERTILIDAD?

¿POR QUÉ NO ME
QUEDO EMBARAZADA
SI TODO ESTÁ BIEN?



Grupo
Internacional
de Reproducción



REPRODUCCIÓN

Nuestro papel en la sociedad



Dr. José Jesús López Gálvez
*Consejero Delegado
Grupo UR*



Quizás, lo que nos está dejando la pandemia del Covid sea uno de los retos más importantes en Reproducción de las últimas décadas.

Si nos atenemos a los datos estadísticos vemos que en España en el último año ha habido un incremento del número de **defunciones de alrededor de un 17%** en nuestra población en comparación con el año anterior; y al mismo tiempo en nuestro país vuelve a haber una **disminución del número de nacimientos**, concretamente alrededor de un **6%**.

Este hecho se está produciendo de manera continuada desde el 2010, llegando a ser de un 30% en total durante estos últimos años, situando el número medio de hijos en la mujer española en 1,8 continuando con el descenso que ahora sería de unas 6 centésimas más con respecto al año anterior. Todo esto nos ha llevado a un crecimiento vegetativo de la población con un saldo negativo, con lo que la problemática que genera a nuestro futuro es sumamente importante en todos los aspectos y planos. Por todo ello, aquellos que nos dedicamos a la Reproducción Asistida debemos ayudar a plantear una

solución de esta situación, alertando y divulgando a nuestra Sociedad de esta problemática, explicando y aclarando el peligro que esto tiene consigo.

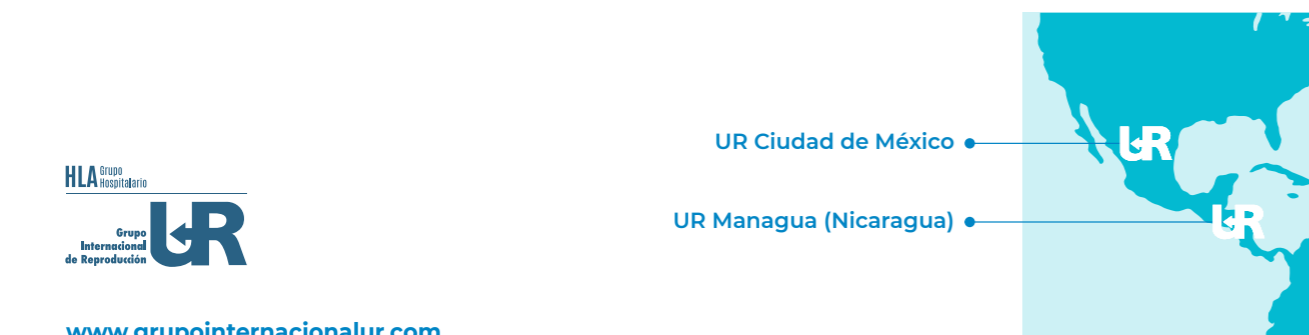
Deberemos, así mismo, mostrar y detallar los continuos avances que aparecen en las técnicas aplicadas en Reproducción pero no con la intención que nuestra población se confíe y demore su proyecto reproductivo, sino para que confíe en la seguridad de las mismas y comiencen a usarlas lo antes posible pues **la edad es su mayor enemigo**.

Y en otro orden de cosas, deberemos cada vez ser más eficaces tecnológicamente para poder ayudar a resolver este gran problema generacional.

Todas nuestras Unidades, los centros que conforman el Grupo UR, están totalmente integradas en esta línea, siendo un ejemplo la realización de esta revista que publicamos con carácter divulgativo, junto con nuestro compromiso con la formación, expansión del conocimiento y la actualización continua en los procedimientos reproductivos que utilizamos.

Lo que nos hace ser plenamente conscientes de nuestro papel en esta problemática social. **Y obramos en consecuencia.**

Índice



1. Criterios de clasificación embrionaria
Mireia Poveda

p.6

2. La congelación de embriones, un avance revolucionario
Carolina Orjuela Gasca

p.8

3. Microbiota endometrial: importancia de su estudio en reproducción asistida
Susana Malkhasian

p.10

4. La genética del Fallo Ovárico Prematuro
Isabel Ochando

p.12

5. La edad, la mejor medida de la fertilidad
Bárbara Romero

p.15

6. Edad paterna avanzada, ¿cómo influye en la fertilidad?
Grisel Estrada Manrique

p.16

7. Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), una patología de difícil diagnóstico
José María Vilar

p.18

8. ¿Por qué no me quedo embarazada si todo está bien?
Ana Serrano

p.20

Preguntas y Respuestas El experto responde... p.22

Criterios de Clasificación embrionaria



Categorías de calidad embrionaria

Mireia Poveda

Embrióloga

UR HLA Vistahermosa

En los tratamientos de fecundación in vitro se generan un número de embriones que se dejan en cultivo en el laboratorio donde se intentan **imitar las condiciones in vivo** utilizando herramientas necesarias, como por ejemplo sistemas de incubación concretos y medios de cultivo determinados, dependiendo de las necesidades del embrión a lo largo de los días que se mantenga en cultivo.

De esta forma, aquellos embriones de mejor calidad, es decir, aquellos que hayan llevado una evolución adecuada, y se encuentren en mejores condiciones, son los que serán seleccionados para su transferencia y/o criopreservación.

Podíamos definir la **calidad embrionaria** como la probabilidad que tiene un embrión para implantar en el útero y dar lugar a un embarazo a término con un niño sano. Por tanto, un embrión de buena calidad tendrá mayor posibilidad de conseguir embarazo que otro de calidad inferior.

A lo largo de los años se han intentado unificar los criterios de valoración embrionaria, siendo los criterios de **ASEBIR** (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción), los utilizados como referencia

en los centros españoles de reproducción asistida. Siguiendo esta clasificación, clasificamos a los embriones según **número** de células, **simetría** de las células, **grado de fragmentación**, **presencia de vacuolas**...etc, y teniendo en cuenta el día de desarrollo embrionario en el que se encuentran.

ASEBIR

Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción

Establece en su clasificación cuatro categorías de calidad embrionaria:



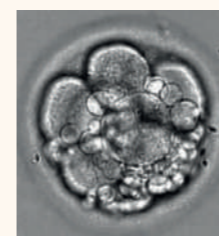
A.

Embrión de **óptima calidad con máxima capacidad de implantación**



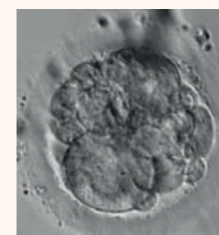
B.

Embrión de **buena calidad con elevada capacidad de implantación**.



C.

Embrión **regular con bajas posibilidades de implantación**.



D.

Embrión de **mala calidad con muy pocas posibilidades de implantación**.

La clasificación en cada una de esas **4 categorías** se realiza el día de la transferencia. No obstante, durante su desarrollo previo, los embriones son valorados diariamente, analizándose distintos aspectos morfológicos, que serán tenidos en cuenta en el momento de la clasificación.

Es importante dejar claro que **todos los embriones que se transfieren tienen posibilidad de derivar en embarazo**. Sabemos que, estadísticamente, los embriones de grado A tienen más posibilidades que el resto, y que a medida que aumentamos la categoría, esta probabilidad disminuye. Sin embargo, un ciclo de reproducción asistida no siempre es una estadística, y por tanto todas las categorías embrionarias representan una probabilidad de gestación.

Asimismo, la **implantación embrionaria es un proceso muy complejo en el que influyen otros muchos factores además de la calidad del embrión, como la receptividad endometrial, la edad materna o factores inmunológicos**.

La congelación de embriones



Un avance revolucionario

Carolina Orjuela Gasca

Embrióloga

UR HLA La Vega

Tras realizar una técnica de reproducción asistida, los embriones que no han podido transferirse en ese momento pueden ser conservados gracias a la criopreservación.

Esto ha supuesto a lo largo de los años un gran avance, al poder, por una parte, no desperdiciar los embriones restantes de un tratamiento y, por otra, programar transferencias en diferido en el caso de mujeres que por motivos médicos no pueden realizarse una transferencia de embriones en fresco.

¿En qué casos no puede realizarse una transferencia en fresco?

Por lo general, al finalizar el ciclo de reproducción asistida, se realiza la transferencia embrionaria para finalizar el proceso, sin embargo, en algunos casos, el útero de la mujer puede verse afectado por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, o puede ocurrir que el endometrio no haya engrosado lo suficiente y no sea receptivo, con lo que es conveniente esperar a su correcta preparación para realizar la transferencia de los embriones y garantizar las posibilidades de embarazo.

¿En qué consiste la técnica utilizada para congelar los embriones?

La técnica que se ha consolidado y que se usa en todos los centros de forma generalizada es la vitrificación. La vitrificación consiste en una **congelación ultrarrápida** de los embriones tras el uso de diversos crioprotectores, es decir, de sustancias que se encargan de proteger a las células frente a la elevada velocidad de enfriamiento, que en ausencia de estas

provocaría la formación de cristales y daño celular. La **desvitrificación**, realizada antes de la transferencia de los embriones, consiste en el proceso inverso, es decir, un cambio brusco de temperatura desde los -196°C del nitrógeno líquido hasta los 37°C necesarios para la supervivencia del embrión y la eliminación gradual de los crioprotectores utilizados en la congelación.

¿Cuánto tiempo puede permanecer congelado un embrión? ¿Influye la congelación en sus características?

Una vez congelados los embriones, pueden ser conservados por tiempo indefinido en bancos de nitrógeno líquido que se encuentran a muy baja temperatura (-196°C) y en constante mantenimiento. De esta forma, la transferencia de los embriones congelados podría realizarse pasados meses e incluso años sin perder la calidad y las características que tenían en el momento de su congelación. De hecho, recientemente, en febrero de 2020, se ha vivido en Estados Unidos, en el Estado de Tennessee, el nacimiento de una niña sana procedente de un embrión que estuvo congelado 27 años, y es el máximo tiempo observado hasta el momento.

¿Cuáles son las tasas de supervivencia de embriones congelados y de éxito en su transferencia?

Como en cualquier ciclo de reproducción asistida, la probabilidad de lograr el embarazo en un ciclo con embriones congelados depende mucho de la calidad de los embriones y de la preparación del útero, además de diversos factores implicados en la implantación del embrión.

En cualquier caso, en cuanto al proceso de descongelación o desvitrificación de embriones, tiene una tasa de supervivencia que actualmente supera el 95%, y la tasa de embarazo por transferencia de embriones congelados no varía en gran medida respecto a las de embriones transferidos en fresco.

Este procedimiento se ha convertido en una herramienta básica para la reproducción asistida humana y gracias a las altas tasas de supervivencia observadas se ha conseguido mejorar las técnicas para conseguir embarazos con un menor número de estimulaciones hormonales, reduciendo así también el impacto para las pacientes.

Microbiota endometrial

Susana Malkhasian

Ginecóloga

UR HLA La Vega



*Importancia
de su estudio
en reproducción
asistida*

Durante muchos años se pensó que el endometrio (la capa más interna del útero, donde se produce la implantación del embrión) era un órgano estéril. Sin embargo, varios estudios demostraron que en el endometrio viven distintos grupos de microorganismos (principalmente bacterias y hongos), conocidos en su conjunto como **microbiota endometrial**. La presencia de estos microorganismos está muy ligada a nuestro estado de salud. Así, cuando se produce un desequilibrio de estas colonias suelen aparecer distintas enfermedades. Se ha observado que la microbiota puede tener efectos en el desarrollo del embarazo en sus distintas etapas:

■ Durante la implantación del embrión en el endometrio.

Puede alterarse la receptividad del endometrio y condicionar su preparación para que el embrión se adhiera.

■ **Durante el embarazo.** Su alteración puede ser una de las causas de partos prematuros y abortos.

Es por esto que el tema de la microbiota ha ido ganando relevancia en el campo de la ginecología y reproducción asistida. El conocimiento de sus implicaciones en la fertilidad puede ayudar a mejorar el resultado de nuestros tratamientos, incluso en pacientes cuya causa de esterilidad o infertilidad actualmente se desconoce.

Si profundizamos en el estudio de **microbiota urogenital** vemos que en mujeres sanas en edad reproductiva, lo normal y deseable es que la mayor parte de las bacterias del tracto reproductivo pertenezcan al género *Lactobacillus*, aunque también se pueden encontrar otros géneros como: *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella* y *Acidobacterias*.

Otro dato importante es que aproximadamente entre el 20 y el 30% de las mujeres en edad reproductiva tienen una flora vaginal alterada. Es decir, no se encuentra dominada por los lactobacilos, sino que presentan otro tipo de flora que podríamos considerar patógena o disbiótica. En el caso

de mujeres que se encuentran en procesos de reproducción asistida por presentar algún problema de fertilidad, esta prevalencia se eleva hasta el 40%.

¿Cómo influye la microbiota endometrial en la fertilidad?

■ Causa directa

Algunas bacterias patógenas son causa directa de infertilidad. Por ejemplo: las bacterias que causan la gonorrea o *Chlamydia trachomatis*, algunas especies de *Mycoplasma* o la *Mycobacterium tuberculosis*, causante de la tuberculosis genital.

■ Gametogénesis

La calidad espermática puede verse alterada, dependiendo de cuáles sean las bacterias predominantes en la muestra seminal. También se ha descubierto que zonas que se creían estériles, como los folículos ováricos, tienen una microbiota muy activa.

Receptividad endometrial y embarazo

La microbiota endometrial puede influir en la capacidad que tiene para permitir que implante un embrión y condicionar el éxito a la hora de conseguir una gestación. Así como también puede influir en estadios más avanzados del embarazo. Por ejemplo, en que un parto sea prematuro, en que se produzca rotura prematura de membranas o incluso en que acabe en un aborto.

Los estudios recientes demuestran que aquellas mujeres con una flora dominante en lactobacilos en cavidad uterina, por **encima del 90%** presentan mejores tasas de implantación, gestación y recién nacido vivo, al compararlo con el grupo de mujeres que con endometrio receptivo, presentan una población de lactobacilos por debajo del 90%. Así, se relaciona la baja presencia de lactobacilos en el útero con un peor pronóstico reproductivo, pudiendo ser la causa de algunos fallos de implantación y de aborto.

Estrategias para mejorar la microbiota y aumentar las tasas de gestación

Contamos con diferentes técnicas para el estudio del tipo de microorganismos que coloniza nuestro tracto genital. Por ejemplo, los cultivos vaginales y endometriales para detectar infecciones asintomáticas o endometritis crónica.

Actualmente se está investigando en el beneficio que supone modular la microbiota para mejorar los resultados en técnicas de reproducción asistida mediante la administración de **productos bioterapéuticos** que contienen una o más cepas bacterianas concretas (lactobacilos), que se administran para colonizar el nicho correspondiente, desplazando al mismo tiempo a las bacterias disbióticas.

Por eso, se han introducido los **probióticos** de administración oral, como coadyuvantes al tratamiento de Reproducción Asistida. Este tratamiento es bien tolerado y permite colonizar tanto la mucosa vaginal como el endometrio

de manera eficaz. Los estudios indican que debe iniciarse la administración de lactobacilos desde al menos el inicio de la estimulación ovárica y con preparados que contengan entre otros subtipos el *Lactobacillus Rhamnosus* y, dado que se conoce el efecto beneficioso que **los probióticos tienen en la prevención de abortos y partos prematuros**, el tratamiento se puede prolongar durante la gestación.

Conclusión

La microbiota constituye otra pieza clave del complejo mecanismo de la reproducción humana. Los nuevos conocimientos plantean la necesidad de actuar sobre la misma en aquellas parejas que acuden con problemas reproductivos, sobre todo con historia de fallos de implantación. Dado que existe una correlación entre la microbiota vaginal y la endometrial, las estrategias terapéuticas que tenemos, parecen ser útiles para mejorar el pronóstico reproductivo de estas parejas.

La genética del Fallo Ovárico Prematuro

Isabel Ochando

Genetista

UR HLA Vistahermosa

LOS OVARIOS SON LOS ÓRGANOS RESPONSABLES DE PRODUCIR LOS GAMETOS FEMENINOS (OVOCITOS), Y LAS HORMONAS SEXUALES CONTROLAN LOS ÓRGANOS DEL SISTEMA REPRODUCTOR Y TIENEN INFLUENCIA SOBRE OTROS ÓRGANOS DEL CUERPO.

Durante la etapa reproductiva de la mujer, en cada ciclo menstrual se produce el reclutamiento de un número determinado de folículos (conjunto del ovocito y las células que lo envuelven) para seleccionar, entre ellos, el destinado a ser ovulado, mientras el resto desaparecerá por un proceso de atresia por muerte celular, por lo que, a lo largo de toda la vida **solamente alcanzarán la ovulación de 400 a 500 ovocitos de los 2 millones** de los que dispone la mujer al nacer.

El conjunto de folículos de los que dispone una mujer en un momento dado constituye su reserva ovárica y determina el estado de su fertilidad.

Depende principalmente de la edad de la mujer, siendo el período más fértil entre los **17 y los 30 años**. A partir de los **35 años**, hay un descenso importante de la reserva ovárica y, a partir de los **40 años**, la reserva ovárica se va viendo comprometida hasta su completo agotamiento, entre los **45-55 años**, edad en la que suele comenzar la menopausia.

En algunos casos, el descenso de la reserva ovárica se produce antes de lo esperado, lo que se conoce como **Fallo Ovárico Prematuro (FOP)**, que se caracteriza por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años o por un defecto ovárico primario (amenorrea primaria) y es, actualmente, una de las principales causas de infertilidad femenina.

El hecho de que la mayoría de las mujeres en la actualidad planeen su primer embarazo a partir de los 30 años está aumentando la relevancia del FOP, cuya prevalencia es del 1% antes de los 40 años y del 0,1% antes de los 30.

Dado que la fertilidad comienza a disminuir unos 20 años antes de la menopausia, y que cuando el fallo ovárico se hace clínica y bioquímicamente manifiesto la reserva ovárica ya está severamente dis-

minuida, está justificado plantear estudios que nos permitan predecir el riesgo que tiene una mujer de presentar una menopausia precoz con el fin de plantear adelantarse la edad de maternidad o criopreservar ovocitos.

La edad de comienzo de la menopausia **es un carácter heredable**, y el FOP tiene un fuerte componente genético además de otras posibles etiologías como son las autoinmunes, metabólicas, infecciosas o iatrogénicas, pero en la mayoría de los casos, es clasificado como idiopático. Estudios epidemiológicos sugieren una incidencia del FOP familiar de entre **13-30%**, y muestran que la tercera parte del FOP idiopático es realmente heredado. Una adecuada historia familiar permitirá identificar el FOP familiar, lo que resulta de gran importancia, ya que el riesgo de desarrollar una menopausia precoz en familiares directos de sexo femenino debe ser considerado inicialmente alto en los casos familiares.

Algunas de las causas genéticas del Fallo Ovárico Prematuro son:

1. Anomalías cromosómicas:

El cromosoma X tiene un papel esencial en el mantenimiento de la función ovárica. Las mujeres con monosomía del cromosoma X, o **Síndrome de Turner**, presentan disgenesia ovárica debido a la acelerada atresia folicular que

típicamente resulta en una amenorrea primaria. El síndrome de Turner tiene una prevalencia de **1 de cada 2500 niñas nacidas**, y puede estar producido, además de por la monosomía de X (50% de las pacientes con síndrome de Turner), por la presencia de mosaicismos (40-45%) y/o un cromosoma X anómalo. Cuando la monosomía del cromosoma X se presenta en mosaico, las pacientes suelen presentar un fenotipo menos severo. Hasta un **12-40%** de los mosaicismos 45X/46XX y 45X/47XXX, presentan menstruaciones durante varios años hasta que se produce el fallo ovárico.

La **trisomía del cromosoma X** también se asocia a disfunción ovárica. Se trata de la anomalía cromosómica más común en mujeres, afectando a **1 de cada 1.000 niñas nacidas**. Sin embargo, como la mayoría de las pacientes presentan una afectación leve o son asintomáticas, se estima que sólo un 10% de los casos con trisomía X están diagnosticados.

Algunas deleciones del cromosoma X y translocaciones equilibradas entre un cromosoma X y un autosoma también son causantes de FOP. Todas estas alteraciones se diagnostican mediante el estudio del cariotipo en sangre periférica, que se debe solicitar a todas las mujeres con FOP.

2. Reserva ovárica disminuida e insuficiencia ovárica primaria asociadas a X-frágil:

El gen **FMR1** (Fragile X Mental Retardation type 1) se localiza en el cromosoma X y contiene una se-

cuencia de tres nucleótidos (CGG) que se repite entre 6 y 44 veces.

Cuando este número de repeticiones aumenta a 55-200 repeticiones se denomina premutación y se vuelve inestable cuando se transmite a la descendencia, pudiendo expandirse a más de 200 repeticiones. El resultado de la mutación completa (>200 repeticiones) es el silenciamiento completo del gen que causa el síndrome de X-frágil, la forma más frecuente de discapacidad intelectual hereditaria en varones.

1 de cada 150-300 mujeres son portadoras de una premutación en el gen FMRI. Las mujeres portadoras de una premutación, pueden desarrollar insuficiencia ovárica primaria o una disminución de la reserva ovárica.

Aproximadamente el 20% de las mujeres portadoras de una premutación, desarrollarán FOP.

De las mujeres que presentan FOP espontáneo idiopático, el 2-6% presentarán una premutación en FMRI, mientras que en las mujeres con FOP familiar, la presentarán el 14%. Por tanto, la premutación en el gen FMRI es la principal causa heredable conocida de FOP tanto esporádico como familiar.

Aproximadamente el 3% de las mujeres portadoras de premutación presentarán **ciclos menstruales irregulares** durante la adolescencia y perfiles hormonales alterados. Las mujeres portadoras de premutación tienen un riesgo de tener un hijo con síndrome de X-frágil del 5-10%.

Por todo ello, el American College of Medical Genetics (ACMG) y el American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), recomiendan realizar el estudio de la premutación del gen FMRI a todas las mujeres con FOP o con antecedentes familiares de FOP.

3. Variantes genéticas asociadas a FOP:

Muy frecuentemente el FOP tiene una expresividad altamente variable en miembros de una misma familia, lo que sugiere que debe ser considerado como una enfermedad multifactorial, lo que dificulta enormemente su estudio. A pesar de que se han publicado gran cantidad de genes asociados a FOP, no en todos los casos se ha podido demostrar su causalidad y no son aceptados como marcadores diagnósticos.

Por todo ello, para poder adelantarnos a una situación irreversible de fallo ovárico, y permitir a la paciente que planifique su maternidad, se debe recoger una adecuada **historia familiar** de cada paciente. Se debe solicitar un estudio de cariotipo a todas las pacientes con FOP, y estudio de X-frágil a las pacientes con FOP y cariotipo normal y a todas las pacientes con historia familiar de FOP.

LA EDAD

La mejor medida de la fertilidad

Bárbara Romero

Ginecóloga

UR HLA Inmaculada

¿Podré tener hijos cuando quiera?

¿Hay alguna forma de medir mi fertilidad?

Si mi reserva ovárica es buena, ¿puedo esperar y quedarme tranquila?

La sociedad actual retrasa cada vez más la maternidad, a veces por decisión propia, pero en muchos casos porque no tenemos tiempo, o no tenemos pareja estable, o estabilidad en el trabajo. Sin embargo, éstas y muchas otras preguntas pasan por nuestra cabeza en algún momento de nuestra vida.

La mayoría de las parejas menores de 35 años consiguen embarazo tras 6 meses intentándolo, y más del 90% tras 2-3 años de relaciones sexuales sin protección. Conseguir un embarazo lleva su tiempo, y este tiempo aumenta con la edad. Y es que, lo primero que debemos saber, es que la edad es la mejor medida de nuestra fertilidad, de forma que, a partir de los 35 años, la fertilidad empieza a disminuir, aún más a partir de los 38-40 años. Esto no quiere decir que una mujer no pueda quedar embarazada con más de 35 años, sino que puede ser más difícil. Por ello, la primera recomendación sería buscar el embarazo antes de esta edad o asesorarse con especialistas para saber cuáles son las opciones que tiene para proteger la fertilidad.

Las mujeres nacemos con una cantidad limitada de óvulos, lo que se denomina como reserva ovárica. Es-

tos ovocitos no se regeneran y se van perdiendo con los años, por lo que con la edad vamos teniendo cada vez menos óvulos y de peor calidad.

Hay estudios para valorar la reserva ovárica, pero no existe una prueba como tal que pueda decirnos si somos fértiles o no, ya que la fertilidad no solo depende de los óvulos, sino que "es cosa de dos". Una consulta con un ginecólogo experto en reproducción humana puede diagnosticar el **nivel de la reserva ovárica**, y conocer qué opciones existen si se desea retrasar la maternidad.

Una buena reserva ovárica, medida por edad, por ecografía con el recuento de folículos ováricos y por analítica **hormonal antimulleriana**, aporta más tranquilidad en cuanto a fertilidad se refiere si se es joven; por el contrario, si la reserva ovárica está comprometida o alterada, o se tienen más de 35 años, estaría indicando que no se debe demorar la decisión de ser madres.

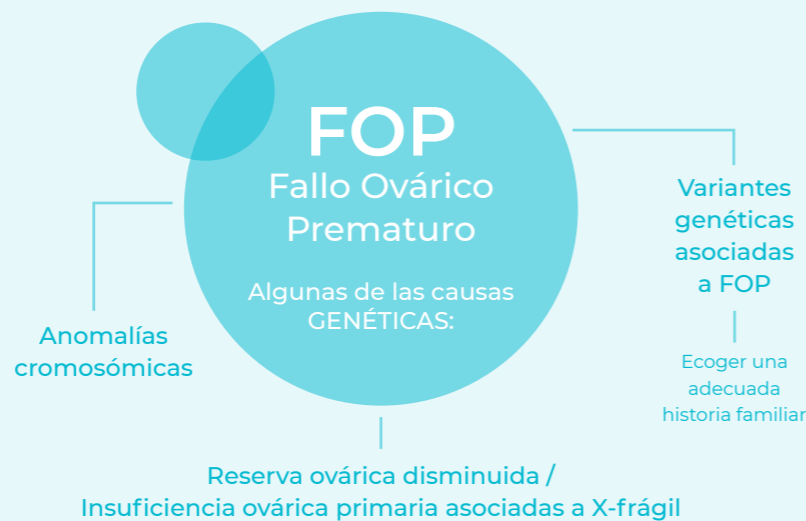
En el caso de querer retrasar el proyecto reproductivo se puede optar por la posibilidad de preservar la fertilidad con la vitrificación de ovocitos, cada vez más frecuente y necesaria en nuestra sociedad, y que básicamente consiste en guardar óvulos jóvenes y fértiles para ser madre en un futuro con óvulos propios. Con la vitrificación de óvulos conservamos los óvulos maduros de una mujer. El método que utilizamos es la **congelación ultrarrápida**, que mantiene estas células inalteradas durante un tiempo indefinido, hasta que se utilizan.

En resumen...

Fertilidad:

Depende de la edad de la mujer

- 17-30 años: período más fértil
- 35 años: descenso importante de la reserva ovárica
- 40 años: la reserva ovárica se va viendo comprometida
- 45-55 años: menopausia



Edad paterna avanzada



¿Cómo influye en la fertilidad?

Grisel Estrada Manrique

Embrióloga

UR Ciudad de México

Es de gran importancia el impacto que la edad de la mujer tiene sobre la fertilidad, ya que existe un límite natural para poder concebir un hijo. Sin embargo, **¿qué pasa con el impacto de la edad del varón sobre la fertilidad?**

A pesar de que aparentemente los hombres no se ven afectados por el reloj biológico, la probabilidad de tener problemas reproductivos a mayor edad, se incrementa.

Además, debido a factores socioculturales y económicos, en los últimos años ha aumentado notablemente el número de hombres por encima de 35 años con deseo reproductivo. Se ha relacionado la edad paterna con la calidad del semen, fertilidad disminuida y abortos espontáneos. Algunos efectos de la edad sobre calidad espermática son las siguientes:

Efecto sobre el volumen

Se ha observado que el aumento de la edad se asocia con una **disminución del volumen del semen**, secundario a una disminución de las glándulas accesorias. Se cree que cada año de edad va asociado con una disminución de volumen entre 0,03 a 0,22 mL.

Esta disminución comienza a los **35 años**, pero el declive marcado es a partir de los 50 años.

Recuento espermático

Aunque existe controversia del efecto de la concentración, varios estudios han encontrado una relación inversa entre la edad paterna y el recuento de espermatozoides. Esto sugiere una disminución significativa a partir de los **41 años**. Al parecer esto no afecta a la tasa de recuperación de espermatozoides obtenidos por biopsia testicular.

Efecto sobre la motilidad, morfología y vitalidad

Existe una **reducción de la motilidad de los espermatozoides** con respecto a la edad, algunas investigaciones reportan aproximadamente una disminución del 1,2% por cada 5 años de edad de retraso de la paternidad, en cambio, no se han observado cambios en la morfología asociados a la edad. Por otra parte, la vitalidad de los espermatozoides disminuye constantemente con el envejecimiento (aproximadamente un 10% en hombres mayores a 40 años).

Criopreservación de espermia

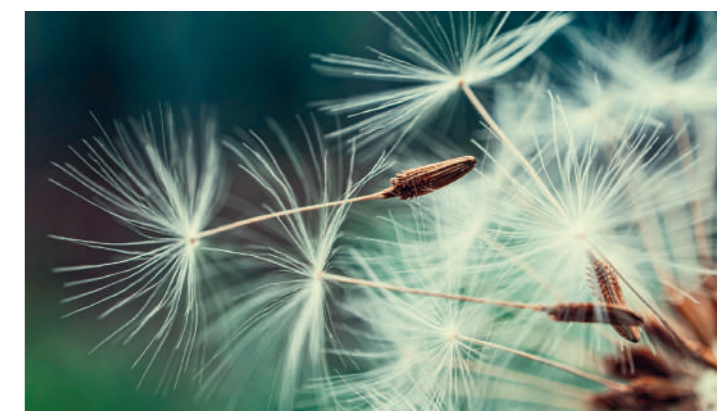
Teóricamente, el aumento de número de divisiones celulares con la edad durante la espermatogénesis (mecanismo de formación de espermatozoides), sería un argumento a favor del riesgo de mutaciones en los gametos de hombres de mayor edad, demostrándose que el aumento del daño del ADN en el espermatozoide de hombres entre 36 y 57 años **es tres veces mayor** que en hombres menores de 35 años.

Sin embargo, no se ha podido demostrar que la edad paterna avanzada constituya un factor de riesgo para tener hijos afectados de anomalías cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, excepto para trisomía 21, 22, X/Y, en que se ha comunicado cierta asociación. Sin embargo, **menos del 10% de los casos de trisomía 21 están asociados a la edad paterna avanzada**, el cual puede aumentar si se encuentra conjugado con una edad materna superior a los 35 años.

Una opción para prevenir los efectos adversos de la edad paterna avanzada sobre el resultado del embarazo sería la **criopreservación de espermia** a una edad temprana. Sin embargo, la criopreservación podría reducir la calidad de los espermatozoides, incluida la **motilidad, la viabilidad y el aumento del índice de fragmentación de ADN**, aunque no hay datos suficientes para saber si los beneficios superan los riesgos en este momento. Lo que sí es posible realizar son técnicas complementarias de reproducción asistida

como la evaluación de la fragmentación de ADN a pacientes mayores a 40 años.

También se debe considerar la realización de **pruebas genéticas preimplantacionales (PGT)** para la detección de **aneuploidías** en embriones creados con espermia de padres en edad avanzada. Se ha descubierto que el uso de antioxidantes, cambios en la dieta y algunos suplementos alimenticios pueden ayudar a mejorar la calidad de los espermatozoides que probablemente se verán reflejados en una mejoría de los resultados de los tratamientos de reproducción asistida en los padres mayores, sin embargo siempre es mejor que estas recomendaciones y evaluación las disponga el especialista en fertilidad.



Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

Una patología de difícil diagnóstico

José María Vilar
Ginecólogo
UR HLA La Salud

El síndrome de ovario poliquístico supone la **alteración endocrina más frecuente en la mujer en edad fértil**. Se trata de un cuadro complejo y en ocasiones de difícil diagnóstico, que podrá afectar a la esfera reproductiva, metabólica y psicológica de la mujer. Aunque la incidencia puede variar en función de la raza y los criterios de diagnóstico, se estima que entre un **2 y un 20% de las mujeres en edad reproductiva** pueden padecerlo.

A pesar de que la causa de su origen es desconocida, parece evidente que existe una **predisposición genética** para desarrollar este síndrome, y que haría que varios miembros de la familia pudiesen presentarlo, por lo que no es infrecuente encontrar a madres e hijas, o hermanas afectas dentro del mismo núcleo familiar.

Además, la exposición a diversos factores ambientales, incluso desde el desarrollo fetal durante el embarazo, así como el estilo de vida favorecería la aparición del síndrome en individuos susceptibles. El síndrome de ovario poliquístico supone un trastor-

no metabólico que se caracteriza por una **resistencia a la acción de la insulina** (la hormona encargada de metabolizar los azúcares dentro de las células) y un aumento en las concentraciones de esta (hiperinsulinemia), produciéndose niveles elevados de azúcar en sangre y haciendo que la mujer sea



más propensa a padecer intolerancia a los azúcares, diabetes mellitus o diabetes durante el embarazo. Por otro lado, la asociación entre síndrome de ovario poliquístico y obesidad es frecuente y puede llegar a presentarse hasta en el **90% de las pacientes**. Es importante recordar que la obesidad supone un factor de riesgo aislado de infertilidad y que disminuye la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida.

Aunque en ocasiones su identificación es difícil, para establecer el diagnóstico del SOP se deben valorar varios criterios:

- Elevación de los niveles de **hormonas masculinas** (hiperandrogenismo), que puede producir en un 60% de las mujeres aumento del vello corporal (hirsutismo), alopecia o acné. A pesar de que en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace evaluando estos signos, en ocasiones podrá realizarse una analítica específica para determinar el nivel de hormonas masculinas. Estas manifestaciones, junto con el sobrepeso, la obesidad, o las dificultades para conseguir el embarazo, hacen que el impacto emocional en la mujer que padece el Síndrome de Ovario Poliquístico pueda llegar a ser importante y, por tanto, debe tenerse en cuenta.
- **Irregularidades menstruales** como **alargamiento del ciclo** (oligomenorrea) o **ausencia de ovulación** (anovulación), debido a las alteraciones metabólicas que se han descrito y que pueden dificultar la consecución de embarazo de forma natural. Además, el riesgo de cáncer de endometrio puede aumentar en aquellas pacientes en las que desaparece la regla durante muchos meses y, sobre todo, en las obesas.
- **Patrón ecográfico del ovario poliquístico**. Este patrón se define como unos ovarios más grandes de lo habitual y con más de 12 folículos antrales en cada ovario. Es importante no confundir este patrón con un ovario con buena reserva ovárica, propio de mujeres jóvenes.

Tratamiento personalizado

El tratamiento del síndrome de ovario poliquístico debe ser individualizado y en ocasiones, implica a varios especialistas como el ginecólogo, el endocrinólogo, el dermatólogo o el nutricionista. Como norma general y sobre todo en aquellas pacientes con obesidad o sobrepeso, se recomienda mantener unos **hábitos de vida saludables**, una dieta sana y realizar ejercicio de forma regular, ya que mejorarán la sensibilidad a la insulina y disminuirá la producción de hormonas masculinas, **favoreciendo la ovulación**, la regularidad del ciclo menstrual y la mejora del hirsutismo o el acné. Varios estudios indican que una pérdida del 5-10% del peso inicial, consigue mejorar los parámetros metabólicos y reestablecer el ritmo menstrual y la ovulación en aquellas pacientes en las que estaban alterados.

A la hora de establecer la estrategia terapéutica las pacientes deberán ser diferenciadas en dos grupos: aquellas que no desean embarazo y aquellas que sí. En las pacientes que no desean embarazo y presenten reglas irregulares pueden emplearse los **anticonceptivos hormonales** combinados, siempre que no exista contraindicación. Ayudarán a regular el ciclo menstrual, disminuyendo el riesgo de cáncer de endometrio y reducirán los niveles de hormonas masculinas y sus manifestaciones clínicas. Existen algunos preparados específicos con efecto antiandrogénico como el dienogest, el acetato de ciproterona o la drospirenona. Otras opciones de tratamiento en estas pacientes son el empleo de **progesterona** en la segunda parte del ciclo menstrual, anticonceptivos que contienen sólo progesterona, o el DIU liberador de progesterona.

En cambio, en aquellas mujeres que sí desean gestación se emplearán **fármacos para inducir la ovulación**, como el citrato de clomifeno, la metformina, el letrozol o las gonadotropinas. Si tras la administración de estos medicamentos no se consigue el embarazo de forma natural, podrá recurrirse a **técnicas de reproducción asistida** como la inseminación artificial o la fecundación in vitro, en función de las características de la paciente o la pareja. Poniendo especial interés en evitar complicaciones durante el tratamiento, como el síndrome de hiperestimulación ovárica.

¿Por qué no me quedo embarazada si todo está bien?

Ana Serrano
Ginecóloga
UR HLA Moncloa



No es raro encontrarnos en la consulta a una mujer, que por circunstancias personales, profesionales u otras, se plantean la maternidad a una edad que nada tiene que ver con la edad en la que nuestras abuelas y bisabuelas tenían su primer hijo.

Con revisiones ginecológicas normales, que se cuida por mantenerse joven y saludable, una mujer independiente y profesionalmente realizada. **En otras palabras: "todo está bien"**. Es difícil y comprensible, no entender en esas circunstancias, que la gestación no sea fácil de conseguir.

A todo esto, se añade la "normalidad" con que hoy en día se asume que haya mujeres que deciden ser madres en el momento que consideran más adecuado de

su vida sin tener en cuenta la edad en la que se encuentran, y sin ser conscientes que la evolución de nuestros óvulos no se puede dirigir de igual forma.

**¿Y por qué los óvulos ya no son iguales?
¿Por qué embarazan menos, aunque todo esté bien?**

Existe algo muy importante y que marca en gran medida la viabilidad para que un ovocito resulte fecundado, y pueda derivar en un embrión sano que nos dé como resultado un recién nacido saludable. Hablamos de la genética. El material que va a contener toda la información que nos transmiten nuestros padres y que es característico de cada individuo, nuestro ADN o genoma, viene empaquetado en unas estructuras que llamamos cromosomas.

Esto es lo que constituye lo que llamamos el cariotipo, que en la especie humana está constituido por 46 cromosomas emparejados dos a dos.

Cada una de las células que compone nuestro cuerpo debe tener ese número concreto de cromosomas, es decir, 23 parejas, incluidos los que determinan el sexo. Y del mismo modo, el embrión deberá tener esta información genética.

¿Cómo se constituyen los cromosomas en el embrión?

Cada gameto, tanto el óvulo como el espermatozoide, deben de transmitir sólo una copia de cada cromosoma, de tal forma que el embrión llegará a tener las **23 parejas de cromosomas**, una originaria de la madre y la otra del padre.

En términos fisiológicos, a partir de los 35 años y a medida que nos acercamos a los 40 años, el ovario de la mujer empieza a experimentar cambios. Como consecuencia de ello, muchos óvulos pueden tener una dotación incorrecta de los cromosomas que tendrían que transmitir y, por tanto, muchos de esos óvulos no serán fecundados, y si lo son, en muchas ocasiones darán lugar a una gestación no evolutiva o a gestaciones que podrían tener alteraciones en el número de cromosomas, por ejemplo, el síndrome de Down o trisomía del cromosoma 21. A ello hay que añadir los cambios

experimentados sobre ese ADN. Puede que no haya una alteración en la cantidad de copias de los cromosomas, pero si en la forma de expresarse. Es lo que denominamos la epigenética, palabra de origen griego que significa "por encima del genoma".

El científico alemán **Thomas Jenuwein**, lo explica de esta manera:

*"La diferencia que existe entre **genética y epigenética** se puede comparar con escribir y leer un buen libro. Cuando este ha sido escrito (todos los genes que estén almacenados en el ADN), será el mismo en todas las copias que se logren distribuir. Sin embargo, cada persona que lo lea puede interpretar la historia de manera diferente. De modo parecido, la epigenética puede permitir diferentes interpretaciones del mismo código genético, y puede resultar en diversas lecturas, dependiendo de todas las condiciones en la que se interprete el molde"*.

En este sentido, tienen mucha importancia los hábitos de vida y el ambiente: una alimentación saludable, realizar ejercicio, evitar el tabaco, el alcohol, los contaminantes...; todo ello intervendrá en el epigenoma del embrión y del futuro recién nacido.

La dieta es uno de los factores ambientales más estudiados que influyen en el epigenoma. Los seres humanos metabolizamos los

nutrientes de los alimentos y así, obtenemos moléculas, como por ejemplo los grupos metilo. Estos grupos metilo son una de las moléculas que utiliza la epigenética para modular el ADN, produciendo la activación o supresión de determinados genes.

Sabemos que la nutrición, el ambiente y el envejecimiento afectan al patrón de metilación de ADN en nuestras células, incluyendo los óvulos. Parece que esos cambios en la metilación del ADN relativos a la edad podrían contribuir al deterioro de la calidad de los óvulos, y por tanto afectar al desarrollo de los embriones o de la placenta.

Las moléculas secretadas por la madre pueden afectar al desarrollo y a la salud del futuro hijo, tanto física como psíquica. Por ello a veces nos sorprendemos con el parecido entre madres e hijos nacidos de donación de ovocitos, donde cada vez está más presente el papel de la epigenética.



El experto responde...

¿Cuál es la efectividad de los actuales tratamientos de fertilidad?



Dr. Luis Martínez
Director Médico de la UR HLA Inmaculada

Depende del tratamiento y del parámetro básico que es la edad de la paciente. Si nos vamos a in vitro, una paciente de menos de 35 años en una sola transferencia tiene tasa de embarazo de **45%**; si tiene 40 años o más, su tasa de embarazo se queda en un **20%**. La eficacia del tratamiento viene en base de la pareja a la que estás tratando y, en ese punto, la edad de la mujer y la reserva

de óvulos son fundamentales. Si hay bastantes y de buena calidad, la tasa de embarazo es alta; pero no solo hay que pensar la tasa de embarazo en la primera transferencia, sino también si se han congelado embriones.

Si nos movemos en mujeres de más de 40 años, evidentemente la tasa de embarazo con sus óvulos es más baja. Si recurren a do-

nación de ovocitos, volvemos a elevar las tasas de embarazo por cada transferencia que realizamos. Esto se podrá incrementar si se estudia la genética de todos los embriones para **seleccionar únicamente aquellos que son cromosómicamente normales**. Y si además podemos definir en el endometrio cuál es el momento ideal, se favorecerán en el futuro las tasas de embarazo.

¿Qué ventaja tienen los incubadores time lapse para optimizar la selección de los embriones?



Teresa Rubio
Responsable del Laboratorio de Embriología de UR HLA La Vega

Estos innovadores incubadores realizan la **captura continua de imágenes de cada embrión**, registrándolas en forma de vídeo, consiguiendo una completa monitorización y obteniendo todos los detalles del desarrollo embrionario. Esta técnica inmortaliza instantes de las divisiones celulares imperceptibles al ojo humano en las diferentes etapas del cultivo embrionario. Por tanto, la información que se obtiene permite

categorizar qué embriones son los mejores para su implantación y así aumentar el éxito de los tratamientos de fecundación in vitro. Con esta información puede evaluarse la capacidad que tiene cada embrión de lograr un embarazo exitoso y se elimina el factor de subjetividad que existe en los casos de evaluación tradicional. Los time lapse **mejoran las condiciones de cultivo embrionario**, ya que incorporan un micros-

copio que describe las características morfológicas sin necesidad de sacar los embriones de su medio de cultivo, anulando el estrés ambiental al embrión, haciéndolo más competente y, por ende, elevando las tasas de éxito. Además, proporcionan un **registro cinematográfico** que permiten conservar el vídeo de los inicios biológicos del futuro bebé, capturando los primeros instantes del inicio de la vida.

Cada uno de nosotros es único y diferente, esta certeza también se cumple en la reproducción asistida.

¿Por qué los tratamientos personalizados son más eficaces y elevan la tasa de éxito?



Dr. Miguel Barea
Director Médico de la UR IMED Valencia

Cada uno de nosotros es único y diferente al resto, esta certeza también se cumple en la medicina y en la reproducción asistida. Las personas contamos con diferentes factores demográficos o genéticos, y de la misma manera, cada mujer presenta distintos marcadores como son la edad, reserva ovárica, hormona Antimülleriana, recuento de folículos antrales. La solución a la diversidad es **individualizar y personalizar**

los tratamientos. Nuestras distintas unidades especializadas aportan soluciones específicas para cada una de nuestras pacientes.

El objetivo es **administrar a cada paciente la medicación precisa y la dosis adecuada** en el tiempo establecido, aumentando significativamente la eficacia y las tasas de éxito. Los marcadores indican el estado biológico, y ayudan a obtener una información pronósti-

ca real acerca de las posibilidades de concepción, lo que permite valorar el tratamiento de estimulación más adecuado, para obtener el mayor número de óvulos posible y elevar la probabilidad de éxito. Por eso, los marcadores individuales son necesarios para evitar tanto el sobretratamiento en mujeres con alta respuesta ovárica, como el infratratamiento en mujeres con respuesta ovárica disminuida.

¿Qué perfil de mujeres y hombres necesitan preservar su fertilidad?



Dr. José López Gálvez
Consejero Delegado Grupo UR

Gracias a los grandes avances en Medicina Reproductiva, ya es posible decidir cuándo es el momento adecuado para formar una familia. Investigación y alta tecnología dan respuesta a los problemas de infertilidad que presenta la sociedad actual. Hay que tener en cuenta que a partir de los 35 años, la fertilidad desciende, y a partir de los 40, el **75% de los óvulos tiene alguna alteración genética**, lo que aumenta en un 40% la probabilidad de aborto.

Del mismo modo, la calidad del semen ha caído **un 40% respecto a hace 10 años**, tanto en concentración como en movilidad. Es fundamental conocer las alternativas que hoy existen y que permiten a una mujer con 42 años utilizar sus propios óvulos para ser madre, con la garantía de éstos están en perfecto estado y son fértiles.

Según esto, las mujeres que antes de los 35 años deciden retrasar su maternidad por circunstancias

personales, laborales o económicas; pacientes jóvenes, diagnosticados de cáncer, enfermedades autoinmunes, trasplantes de médula ósea o endometriosis (patologías que requieren tratamientos que amenazan la fertilidad); o mujeres y hombres que no tienen pareja y desean ser madres y padres en un futuro, precisan información y consejo profesional para preservar su fertilidad y tener hijos cuando lo deseen sin encontrar el obstáculo de la infertilidad.

Agradecimientos |



Mireida Poveda
Embríologa



Dra. Bárbara Romero
Ginecóloga



Carolina Orjuela Gasca
Embríologa



Grisel Estrada Manrique
Embríologa



Dra. Susana Malkhasian
Ginecóloga



Dr. José-Maria-Vilar
Ginecólogo



Dra. Isabel Ochando
Genetista



Dra. Ana Serrano
Ginecóloga



HLA JEREZ
Puerta del Sur



**Mantener la ilusión es
mirar al futuro con optimismo.
El momento es ahora.**

Alicante - www.urvistahermosa.com

Almería - www.urmediterraneo.com

Cádiz - www.urlasalud.com

Cartagena - www.urcartagena.com

Granada - www.urinmaculada.com

Jerez - www.urpuertadelsur.com

Lleida - www.urfivlleida.com

Madrid - www.urmoncloa.com

Málaga - www.urelangel.com

Murcia - www.urlavega.com

Oviedo - www.urcefiva.com

Valencia - www.urimedvalencia.com

Zaragoza - www.urmontpellier.com

México - www.urciudaddemexico.com

Nicaragua - www.urmanagua.com

UR HLA VISTAHERMOSA

UR Hospital HLA Vistahermosa



Avda. de Denia, 103, Alicante, 03015, España



+34 965 269 146

+34 615 822 325

DPTO. INTERNACIONAL



Avda. de Denia, 103, Alicante, 03015, España



+34 672 272 961

www.grupointernacionalur.com
pacientes@grupointernacionalur.com