

FECUNDIDAD Y FERTILIDAD: ASPECTOS GENERALES

FERTILITY: GENERAL FEATURES

DR. ARIEL FUENTES G. (1)

1. SUBDIRECTOR INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MATERNO INFANTIL (IDIMI). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE CHILE.
fuentesarielster@gmail.com

RESUMEN

En este artículo se examina la fecundidad natural con énfasis en los factores determinantes y sus moduladores las variables diferenciales. Se presenta estrategias para el estudio de la prevalencia de la infertilidad mediante estudios basados en población o su estimación y tendencias en base a datos de nuliparidad al final de la vida reproductiva aportados por censos de población de las últimas décadas. Se revisa además, el concepto de fecundabilidad y su relación con el número de ciclos necesarios para lograr el embarazo con una probabilidad razonable de acuerdo a la edad de la mujer. Se presenta una revisión de las enfermedades de transmisión sexual más prevalentes, el tabaquismo y su asociación con la fertilidad. Finalmente, se analiza la postergación de la maternidad en el ámbito público y privado, y el efecto de la edad del hombre y la mujer sobre la fertilidad.

Palabras clave: Fecundidad, fertilidad, fecundabilidad, determinantes.

SUMMARY

This study analyzes the natural fertility emphasizing the proximate determinants of fertility and differentials. The strategies to establish the prevalence of infertility through population based surveys and its trends through the study of childlessness at the end of a woman's reproductive life are presented. Furthermore, the concept of fecundability and its association with time to conception and the woman's age are

reviewed. A revision of the most prevalent STDs and cigarette smoking and their association with fertility are presented. Finally, it is analyzed the postponement of maternity within the public and private environment and male and female age effect over fertility.

Keywords: Fertility, fecundity, fecundability, determinants.

FECUNDIDAD NATURAL

Hoy en día la pareja humana puede elegir el tamaño de la familia que desea tener, sin embargo, no resulta fácil imaginar el número máximo de hijos que esta puede llegar a concebir a lo largo de su vida reproductiva. En teoría, podemos realizar un cálculo basándonos en los conocimientos acerca de la duración de la vida reproductiva de la mujer, la frecuencia de la ovulación y la duración del embarazo y lactancia. Tal cálculo arroja una cifra relativamente alta y, fácilmente, se llega a un número de 20-25 hijos. Sin embargo, dicho cálculo es una especulación, no un hecho observado (1). Se necesita entonces un modelo en el que el tamaño de la familia esté exento de presiones sociales inhibitorias.

Eaton y Mayer, en 1954 (2), reportaron la existencia de un modelo ideal para este fin. Se trata de una comunidad que no usa métodos anticonceptivos por convicciones religiosas y que, además, posee excelentes registros demográficos, aunque existen dudas acerca del cambio que pudiera haber experimentado esta población después de los años 60 (3). Este grupo es una secta religiosa denominada Huteritas, que es una rama comunal de los anabaptistas que, como los amish y los menonitas, trazan sus raíces en la Reforma radical del siglo XVI. Esta curiosa

secta fue fundada en 1529 por las predicaciones de Hutter y, después de muchas vicisitudes a lo largo de 300 años, emigró masivamente a los Estados Unidos en 1874 estableciéndose los 443 supervivientes en Dakota del Sur. Allí, constituyeron una comunidad aislada del resto de la población y sometida a un especial régimen de vida. Demográficamente, llaman la atención tres características de esta población:

1. El modo ideal de vida para ellos es comunal. Al formarse un matrimonio, la comunidad le construye la casa y le proporciona medios de vida. Además, la comunidad mantiene y educa a los hijos, recoge todos los ingresos y cubre todas las necesidades. Así, no hay objeciones en tener un número elevado de hijos. La anticoncepción está prohibida por precepto.

2. El matrimonio sólo es posible después del bautizo, el cual tiene lugar después de la mayoría de edad, por tanto los hutteritas no contraen matrimonio hasta después de los 17 años.

3. Desde hace siglos todo movimiento demográfico queda recogido en el libro de la iglesia (kirchenbunch), lo que permite un registro casi perfecto.

Todas estas características hacen de los hutteritas un verdadero experimento demográfico, que permite establecer parámetros de reproducción natural. La colonia original de los Huteritas en EE.UU. partió con 443 habitantes (221 varones y 222 mujeres), en el censo de 1880, y llegó a formar 93 colonias con un total de 8.542 habitantes en 1950. En la década 1940-1950 la población norteamericana aumentó en un 14,5% y los hutteritas en un 52,1%. Se calcula que, actualmente, los hutteritas se duplican cada 16 años. Guttmacher (4) estudió el rendimiento reproductivo de 340 mujeres hutteritas mayores de 45 años en 1950. Incluyendo mujeres estériles y viudas, el término medio de hijos era de 8,9 por matrimonio. La moda era algo más alta (10,4). La cifra máxima de hijos en el grupo fue de 16. Puede calcularse que si las hutteritas se casaran antes de los 17 años tendrían 2,5 hijos más, elevando la moda a 13. Además, como se sabe que el 12% de los embarazos terminó en aborto espontáneo, la conclusión es que en una población en condiciones aceptables de vida, sin presiones externas y sin prácticas limitadoras, el número de embarazos típico es de 14,5 por matrimonio. Este resultado coincide con otros estudios demográficos similares en mujeres a principios de siglo, cuando la contracepción no se había extendido (1) y está alejado de la cifra teórica sugerida anteriormente.

TASA GLOBAL DE FECUNDIDAD:

Se define la Fecundidad como la realización efectiva de la fertilidad, es decir, la abundancia de la reproducción biológica en cualquier especie. Los factores que regulan la fecundidad de una población se denominan determinantes de fecundidad, fueron descritos por Boongarts (1978) (5) y son cuatro:

1. El índice de matrimonios (Cm) (entendiendo como tal para los fines de este análisis como la cohabitación de una pareja heterosexual). Este factor tiene un valor de 1 si todas las mujeres de una población

están casadas y de 0 en ausencia total de matrimonio.

2. El índice de anticoncepción (Cc), que adquiere un valor igual a 1 en ausencia de anticoncepción y de 0 cuando todas las parejas están evitando el embarazo usando métodos teóricamente 100% efectivos.

3. El índice de aborto inducido (Ca). Este índice es igual a 1 en ausencia total de aborto inducido y a cero si todos los embarazos son abortados.

4. El índice de infecundabilidad postparto (Ci) que toma un valor igual a 1 en ausencia de lactancia y abstinencia postparto y 0 si la duración de la infecundabilidad post-parto es indefinida.

Todos estos determinantes de fecundidad tienen un rol inhibitorio sobre la procreación. El modelo de Boongarts considera que el cálculo de la tasa global de fecundidad (TGF) provendrá de la siguiente fórmula:

$$TGF = C_m \times C_c \times C_a \times C_i \times 15.3$$

Esta fórmula se emplea para estimar o predecir el número de hijos por mujer que está teniendo una población y se ajusta bastante bien a la realidad (6). Así, la postergación de la maternidad acompañada de una alta prevalencia de uso de métodos anticonceptivos, lactancia breve y alta incidencia de aborto inducido determinará que la TGF descienda sobrepasando el nivel de reemplazo (TGF=2).

Las poblaciones desaceleran su crecimiento al alcanzar una TGF de 2, lo que implica que a su muerte la pareja será reemplazada por dos nuevos individuos. La tasa de natalidad continuará creciendo transitoriamente debido al alto número de mujeres en edad reproductiva (fenómeno denominado inercia de población o "population momentum"). Esto está sucediendo en Chile en la actualidad, ya que a pesar de una TGF de 1.9 (INE 2004), el año 2009 se proyecta con un mayor número de nacimientos que sus predecesores.

Existen variables capaces de modificar la fecundidad a las que se les da el nombre de diferenciales. Se dice que la educación y la proporción de población urbano-rural modulan el efecto de los determinantes de fertilidad y, debido a ello, países con bajo ingreso per cápita, pero con elevados niveles de escolaridad, disminuyen más rápidamente su TGF. Por otra parte, la vida en la urbe influye en forma determinante en la concepción del tamaño ideal de la familia.

Así, el estudio de los mecanismos que llevan al hombre y la mujer a perder su capacidad fértil, es un paso importante, no solo en la prevención y recuperación de la salud reproductiva de estas personas, sino también en la comprensión de la fertilidad y sus múltiples implicancias sociales y económicas.

INFERTILIDAD

Una de cada siete parejas tiene actualmente problemas para concebir naturalmente. Esta realidad podría variar en las próximas décadas llegando a cifras tan extremas como 1 de cada tres parejas. Los principales factores que están contribuyendo a este fenómeno son la postergación de la maternidad, el reciente aumento en la prevalencia de las enfermedades de transmisión sexual y un inusual aumento de la frecuencia de obesidad en la población mundial. Por ejemplo, la incidencia de clamidia tracomatis, uno de los principales factores de riesgo de infertilidad en el mundo, se duplicó en la última década y con ello el riesgo de obstrucción tubaria. Por otra parte, el 6% de las mujeres bajo los 19 años de edad clasifica hoy en Europa como obesa.

Muchas mujeres con sobrepeso no ovularán correctamente y tomarán necesariamente un plazo más largo para lograr el embarazo. Por ello, en los países desarrollados, donde las tasas de fecundidad son cada vez menores y el número de niños en términos absolutos tiende a reducirse, el aumento de la incidencia y prevalencia de la infertilidad representa un severo problema.

La realidad latinoamericana no está exenta de estas características. Particularmente, Chile ha incrementado su tasa de obesidad en la población y mantiene una pesada carga de infecciones de transmisión sexual.

La compleja trama emocional que subyace al concepto de infertilidad atenta contra muchos aspectos de la vida en pareja, no sólo en la mutua relación, sino también a cada uno de los dos componentes de la pareja individualmente y sus relaciones con los amigos y la familia (7). De allí que la asistencia de esta patología requiera del apoyo de un equipo multidisciplinario, que incluya atención médica, de enfermería, psicológica y de otros profesionales. La apropiada consejería médica, el contacto con otras parejas infértiles y con asociaciones de pacientes, son medidas ideales en muchos casos.

Las parejas reproductivamente normales exhiben tasas acumulativas de embarazo de 90% después de un período de un año de actividad sexual regular, y de un 95% después de 2 años. Se define la infertilidad como la inhabilidad de una pareja para lograr la concepción o llevar un embarazo a término después de un año o más de actividad sexual no protegida por un método anticonceptivo. Este plazo de un año ha sido el más usado clínicamente a pesar de que la OMS define la infertilidad con un plazo de dos años y la American Society of Reproductive Medicine (ASRM) con uno de un año y medio. Se habla de infertilidad

primaria cuando la inhabilidad para concebir afecta al primer intento y secundaria en la mujer que habiendo tenido uno o más embarazos tiene dificultades para lograr un embarazo adicional. El aborto habitual o recurrente ha sido definido como la incapacidad de llevar un embarazo a término después de tener tres abortos espontáneos consecutivos. La OMS estima que un 8-10% de las parejas experimentan alguna forma de infertilidad (primaria o secundaria) (8). Entre estas parejas la infertilidad es de causa femenina en alrededor de un 30-40% de los casos. En 10-30% de los casos la causa es exclusivamente masculina y entre un 15-30% ambos cónyuges son responsables.

En el Instituto de Investigaciones Materno Infantil de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (IDIMI), se realizó un estudio basado en población el año 1990 (9). Para ello se seleccionó aleatoriamente una muestra de 474 parejas de un universo consistente en poco más de 11.000 matrimonios celebrados en 1982 en el área central de Santiago. La historia reproductiva del período comprendido en los 8 años transcurridos desde el matrimonio fue obtenida por medio de entrevistas domiciliarias conducidas por una matrona. Los resultados señalan que un 7.04% (intervalo de confianza de 95% 6,21-7,87) de las parejas que no estaban practicando anticoncepción a los 8 años de matrimonio presentaban infertilidad definida como la inhabilidad para concebir después de intentarlo (sin uso de anticoncepción) por un período de al menos un año. Además, al momento de realizarse la encuesta, después de 8 años de matrimonio, el 4,01% de las 474 parejas continuaba presentando problemas para concebir. Esto indica que una de cada veinticinco parejas presenta un trastorno severo de la fertilidad que permanece en el tiempo. El estudio concluyó que, probablemente, esta cifra represente la población que necesitará de tecnología avanzada para resolver su problema de fertilidad. Este estudio, entre otras consideraciones, sirvió de base a la decisión de establecer un programa ministerial de fertilización in vitro a fines de la década de los 80 en nuestro país.

Nuestro grupo analizó los datos de nuliparidad definitiva en las últimas dos décadas para la revista Latinoamericana de Reproducción Humana (10). Se comparó la proporción de mujeres que llegan al final de su vida reproductiva sin haber tenido hijos, según su declaración en el censo del año 1982, versus el censo del año 2002. Los resultados indican que en 1982 había 8.479 mujeres nulíparas de 45-49 años de edad, lo que representaba el 4,1 % del total de mujeres de esa edad. En cambio, en el año 2002 esta proporción correspondía al 2,6%, siendo la diferencia estadísticamente significativa: OR:0,62 (IC 95% 0,60-0,64), como se indica en Tabla 1.

TABLA 1. NULIPARIDAD EN MUJERES CASADAS Y CONVIVIENTES DE 45-49 AÑOS DE EDAD

Censo	Nº de multíparas	Nº nulíparas	% Nulíparas
1982	199.739	8.479	4.07
2002	365.728	9.588	2.55

OR:0.62 (IC 95%= 0.60-0.64)

Esta baja proporción de nulíparas al término de la vida reproductiva se observa también en otros países de latinoamérica, como puede apreciarse en la Tabla 2. Así, la proporción de mujeres que permanece definitivamente nulípara parece estar decreciendo en las últimas dos décadas, a pesar de la profusa información mediática que pudiera sugerir lo contrario.

TABLA 2. NULIPARIDAD ENTRE MUJERES CASADAS DE 40-45 AÑOS EN PAÍSES LATINOAMERICANOS Y DEL CARIBE DEL ESTUDIO WFS DEL AÑO 2004

Bolivia	1,1%
Brasil	3,3%
Colombia	2,5%
República Dominicana	3,7%
Guatemala	1,7%
Haití	3,9%
Nicaragua	1,4%
Perú	1,4%

Probablemente la explicación de este fenómeno se encuentra en una de las variables diferenciales de fertilidad mencionadas más arriba. Como muestra la Figura 1, en Chile durante el período estudiado ha ocurrido un cambio importante en el nivel de educación de la población femenina y probablemente el grupo con 10 y más años de escolaridad esté postergando la maternidad en función de la carrera y las expectativas económicas. Es también este grupo el que concentra mayor atención de los medios y el que probablemente dispone de recursos suficientes para acudir a la consulta privada y resulta aparentemente más numeroso a los ojos del especialista y de los medios de comunicación.

Causas de infertilidad

Las causas más comunes de infertilidad varían en cada región geográfica del mundo y especialmente de acuerdo a las características de desarrollo local. Las anomalías anatómicas son las más frecuentes en la mujer de los países en desarrollo seguidas por las alteraciones de la ovulación, la endometriosis, la hiperprolactinemia y el hiperinsulinismo. La infertilidad no ha estado ausente de la transición epidemiológica y es así como en los países desarrollados las causas infecciosas han cedido terreno a las crónico-degenerativas, como la anovulación, con o sin hiperandrogenismo, y la hiperinsulinemia.

Las causas de infertilidad masculina pueden ser divididas en tres categorías: desórdenes en la producción de espermatozoides que repercuten en la cantidad y/o la calidad espermática, alteraciones inmunológicas e infertilidad idiopática. Este tema es tratado in extenso más adelante en el artículo "Diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina".

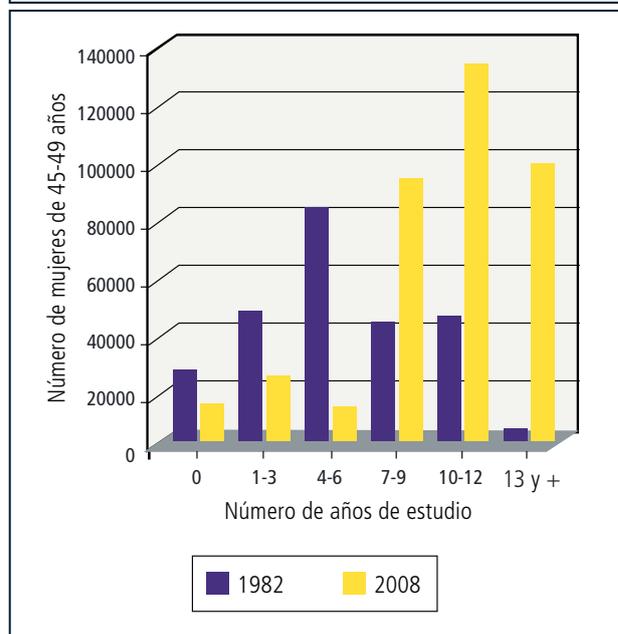
LA MUJER Y LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) tienen su mayor impacto sobre la salud reproductiva de la mujer. Una de las secuelas más relevantes de las ETS se relaciona con las alteraciones de la fisiología del transporte tubario de gametos y embriones. El lector encontrará detallada material al respecto en el artículo "El factor tubario en la era de la fertilización in vitro".

A diferencia del hombre, quien a menudo presenta disuria y descarga uretral al ser contagiado de una ETS, la mujer no experimenta síntomas. Se estima que hasta un 70% de las infecciones por *Clamidia Tracomatis* (CT) y un 50% de las por *neisseria gonorrhoea* (NG) pueden cursar asintomáticas en la mujer, retardando el diagnóstico y tratamiento. La prevalencia de esta infección está aumentando y por ello se ha observado un mayor interés en su detección por parte de los clínicos en los últimos años. Un estudio realizado en el Instituto Chileno de Biología Molecular (ICBM en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (11) reportó la prevalencia de CT detectada por reacción de polimerasa en cadena (PCR) en una muestra de 403 mujeres que consultaron espontáneamente en tres centros de salud. Los resultados mostraron CT en el cervix de 19 de las 403 mujeres, resultando en una prevalencia de 4,7%. A pesar de esfuerzos como este, en población consultante, sería bueno para el país contar con estudios basados en la población general.

La infección por CT es la más común de las enfermedades de transmisión sexual en la actualidad, es asintomática en el 75% de los casos femeninos y puede conducir a enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), infertilidad y embarazo ectópico. Además, el recién nacido, expuesto durante el parto a CT, tiene un alto riesgo de desarrollar conjuntivitis y neumonía.

FIGURA 1. NIVEL DE ESCOLARIDAD



La detección rutinaria de CT y NG en la mujer es crítica para prevenir las consecuencias potencialmente devastadoras de la EIP. Se estima que 20-50% de las mujeres infectadas por CT y 10-40% de las infectadas por NG desarrollarán EIP. La Reacción de Polimerasa en Cadena ha demostrado ser eficiente en el diagnóstico de estos dos gérmenes y es considerada la técnica de referencia en este campo, siendo el alto costo su principal desventaja. Por otra parte, la simple tinción de gram tiene un alto valor predictivo negativo al evaluar la presencia de NG y CT (99 y 97%, respectivamente) (12). Este estudio usó PCR como control y consideró positiva una tinción de gram en la que se observaba al menos 10 polimorfonucleares por campo de gran poder. Sin embargo, el valor predictivo positivo de una tinción de gram es extremadamente bajo, debido probablemente a una alta incidencia de vaginosis bacteriana.

La información acerca de la incidencia y prevalencia de las ETS en América Latina es aún insuficiente, aunque se observan progresos. En Santiago se publicó un estudio en el que a un grupo de 46 mujeres hospitalizadas por EIP se les practicó laparoscopia y se las comparó con 62 mujeres normales que se sometían a esterilización quirúrgica vía laparoscopia (13). Los factores de riesgo de desarrollar EIP que mostraron significancia estadística fueron: ser mujer soltera, tener múltiples compañeros sexuales, episodios previos de EIP, el uso de dispositivo intrauterino y la infertilidad. En esta población de mujeres con EIP, la detección serológica de CT fue positiva en el 28% de los casos. NG fue aislada del cuello uterino en el 24% de los casos y del abdomen en el 17%. El riesgo de tener bloqueadas ambas trompas de falopio fue de 27%. En otro estudio realizado también en Santiago (14) en 154 adolescentes de sexo masculino entre 17 y 19 años de edad, de bajo nivel socioeconómico, se usaron muestras de 25 mL de orina para estudio de CT y NG. Se excluyó a los que presentaban signos o síntomas de uretritis y a aquellos que habían recibido antibióticos en los últimos 7 días. CT se determinó por PCR y la orina fue cultivada en medio de Thayer-Martin para la detección de NG. Se ofreció tratamiento con doxiciclina a aquellos que dieron positivo y se realizó seguimiento post-tratamiento. A los contactos sexuales se les ofreció el mismo tratamiento. En los resultados, la edad media de la población fue de 18 años y 3 meses y 61 (39,61%) reportaron actividad sexual. Dos fueron positivos para CT por PCR y ambos negaron actividad coital, pero admitieron contacto genital estrecho sin coito con una pareja de sexo femenino. No hubo casos de NG. La prevalencia de CT en la población total fue de 1,29% y en la sexualmente activa de 3.17%.

En Estados Unidos, de las enfermedades notificables la gonorrea fue la segunda en frecuencia, con 339.593 casos documentados en el año 2005 (15x30). Desde 1993, las fluoquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino) han sido usadas frecuentemente en el tratamiento de la gonorrea debido a su alta eficacia, disponibilidad y conveniencia como terapia oral monodosis. Sin embargo, la prevalencia de resistencia a las fluoquinolonas para el tratamiento de la gonorrea ha estado aumentando. Desde el año 2000 el Ciprofloxacino dejó de ser la droga de elección en el tratamiento para las personas que adquirieron la enfermedad en el Asia o las Islas del Pacífico, incluyendo Hawai. En el año 2002 esta

recomendación, por parte del Centro para el Control de Enfermedades (CDC), se extendió a California y el año 2004 se extendió a todo el país. Este reporte se basó en datos del Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) y fue ratificado en las Guías para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual del CDC (15). En reemplazo de las fluoquinolonas el CDC propuso ese año las cefalosporinas.

TABAQUISMO

Ha sido documentado que el hábito de fumar representa un factor de riesgo mayor de mortalidad y morbilidad general y, aun así, permanece como uno de los factores ambientales deletéreos relacionados con el estilo de vida más prevalentes en la sociedad actual. Los efectos del cigarrillo sobre la reproducción asistida (RA) son considerados un modelo interesante para el estudio de los mecanismos que llevan a un deterioro de la salud reproductiva. Sin embargo, el tema continúa siendo objeto de controversia, ya que diversas publicaciones han arrojado resultados conflictivos. Mientras muchos estudios sugieren que el cigarrillo tiene un impacto negativo sobre los resultados de la RA, el mecanismo exacto de estos efectos está lejos de ser bien comprendido. Una revisión sistemática reciente reveló que el hábito de fumar puede afectar las tasas de oocitos recuperados, las tasas de fertilización y tasas de embarazo a término (16). Contrariamente a estos resultados, no todos los estudios demuestran un efecto significativo del cigarrillo sobre los resultados de la RA. (17); (18); (19). Por otra parte, un estudio demostró que informar detalladamente a las pacientes de RA sobre el impacto del cigarrillo sobre su fertilidad puede ser altamente efectivo para lograr el abandono del cigarrillo (20). Dos meta-análisis investigaron el efecto del cigarrillo sobre los resultados de RA en términos de tasas de embarazo (21); (22). Un tercer meta-análisis, recientemente publicado (23), mostró que las pacientes fumadoras presentaron un riesgo significativamente menor de embarazo a término por ciclo (OR 0.54, 95% CI 0.30–0.99) y un significativo mayor riesgo de aborto espontáneo temprano (OR 2.65, 95% CI 1.33–5.30) y de embarazo ectópico (OR 15.69, 95% CI 2.87–85.76).

En un estudio realizado en el Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) (24), en 166 parejas sometidas a RA, se estableció la calidad de fumadora reciente midiendo la cotinina, un metabolito de la nicotina, en el líquido folicular y el plasma de las mujeres participantes. Un cuestionario recogió los datos anamnésicos acerca del hábito de fumar. Los resultados de la RA (IVF o ICSI) fueron investigados después de la transferencia de embriones en el día 3. Se encontró una significativa asociación, ajustada por edad, entre las concentraciones altas de cotinina y el número de oocitos recuperados. Por otra parte, el hábito de fumar del hombre disminuye significativamente la tasa de embarazo a término y está asociada permanece después de ajustar por variables confundentes como la edad (femenina y masculina), el consumo de café y alcohol, y el hábito de fumar de la mujer (RR= 0,36) (IC 95% 0,14-0.95). Se observó además una estrecha correlación entre los niveles de cotinina en plasma y líquido folicular ($r^2=0.97$). En otro estudio reciente (25) realizado en 785 ciclos de ovodonación, se demostró que las receptoras fumadoras de más de 10 cigarrillos diarios presentaban tasas de implantación significativamente

más bajas que las no fumadoras. Los autores también encontraron una frecuencia de embarazo múltiple significativamente mayor en las fumadoras, fenómeno que había sido descrito con anterioridad.

FECUNDABILIDAD:

Este término define la probabilidad de una pareja para lograr el embarazo en un ciclo menstrual determinado. Los datos existentes para calcular esta probabilidad provienen de estudios epidemiológicos de dos tipos: aquellos en los que la mujer abandona un método anticonceptivo para embarazarse y los estudios en que mujeres sanas, casadas con sujetos azoospermicos, deciden someterse a inseminación utilizando el semen de un sujeto reproductivamente normal. El primer tipo de estudio ha sido objeto de controversia por ser de tipo retrospectivo. En la inseminación con semen de donante se ha reportado una tasa de embarazo de 20-25% por ciclo en una serie de 2.193 nulíparas, cuyos cónyuges eran azoospermicos (26). En otras palabras, esto significa que la probabilidad de embarazo en cada ciclo de exposición, en parejas en que tanto el hombre como la mujer están reproductivamente sanos, es de 20% en promedio. Este fenómeno es dependiente, en gran medida, de la edad de la mujer como se ilustra en la Figura 2.

Dada una fecundabilidad conocida, se puede calcular la probabilidad de concebir después de un plazo determinado, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$PCI_n = (1-f)^n$$

Donde: PCI_n = probabilidad de continuar infertil después de n ciclos

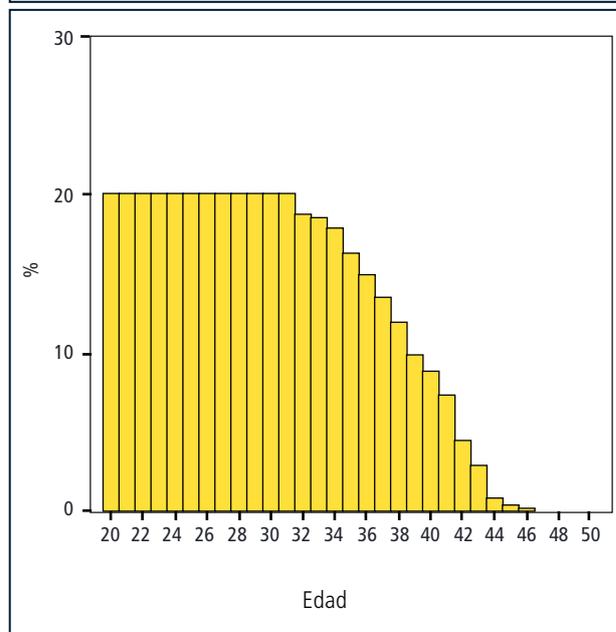
f = fecundabilidad.

Por tanto la probabilidad de embarazo será el complemento de PCI_n , es decir $(1 - PCI_n)$. De acuerdo a esta fórmula, una pareja con una fecundabilidad normal (25%), tendrá una probabilidad de embarazo de 57% después de 3 meses de actividad sexual no protegida. En cambio, una pareja con una fecundabilidad de 5% tendrá una probabilidad de embarazo de 14% en el mismo plazo. Es importante señalar que estos datos se basan en promedios que no pueden ser automáticamente extrapolados al caso individual. Para estos efectos es necesario considerar la fecundabilidad como un continuo que fluctúa entre 0 y 60%. Este concepto permite explicar por qué la baja fecundabilidad de uno de los cónyuges puede ser compensada por la del otro.

LA EDAD DE LA MUJER COMO FACTOR PRONÓSTICO

La fertilidad como expresión de una potencialidad declina en forma progresiva a partir de los 35 años. Este grupo de mujeres tomará un plazo cada vez mayor para lograr el embarazo. Un estudio reportó una serie en

FIGURA 2. PROBABILIDAD MENSUAL DE CONCEBIR



que la probabilidad mensual de embarazo declinaba desde 25% antes de los 30 años de edad hasta un 5% a los 40 años debido, simplemente, al paso del tiempo y el efecto del envejecimiento sobre los órganos reproductivos (27). Datos más recientes, en fertilización asistida, han corroborado esta hipótesis (28). Mujeres con test de reserva ovárica normal tienen mayor probabilidad de embarazo, pero se observa un significativo descenso relacionado con la edad de la mujer (29). La capacidad fértil de la mujer se relaciona estrechamente con el tamaño del pool de oocitos presentes en un momento determinado en ambos ovarios. Se ha establecido que la mujer al nacimiento presenta un número total de oocitos que oscila entre 1 y 2 millones, número que al momento de la pubertad se ha reducido a 300-500 mil para descender a 25.000 folículos a los 37 años de edad y terminar con un remanente de 1000 folículos a los 51 años.

La estimación de la reserva ovárica se realiza fundamentalmente a través de los siguientes tests: I) recuento de folículos antrales y la medición de la hormona folículo estimulante (FSH) en la fase folicular temprana, II) medición de la Hormona anti-mülleriana (AMH) III) tests dinámicos como el test de clomifeno y el test de lupron. También puede juzgarse la reserva ovárica en forma retrospectiva de acuerdo a la cantidad de oocitos en metafase II reclutados durante un ciclo de ART. Estos métodos nos indican en forma indirecta el tamaño del pool remanente de folículos en ambos ovarios y son analizados en el artículo "Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer".

El modelo de ovodonación ha aportado excelentes datos en este tema, ya que el índice de embarazo no es afectado por la edad de la receptora, indicando que la disminución de la fertilidad asociada a la edad es

debida primariamente a envejecimiento del oocito y no a pérdida de la receptividad endometrial (25, 30). La falla reproductiva en la mujer de edad avanzada parece estar relacionada específicamente con el fenómeno de envejecimiento del citoplasma oocitario, ya que la transferencia del núcleo de un oocito envejecido a un citoplasma oocitario de una mujer joven ha tenido éxito, al reemplazar la senescente maquinaria citoplasmática del ovocito de la mujer añosa, responsable de errores genéticos que ocurren durante la división celular temprana (31).

POSTERGACIÓN DE LA MATERNIDAD

La postergación de la maternidad es un fenómeno que se presenta cada vez con mayor frecuencia en el mundo y Chile no es una excepción al respecto. Muchas mujeres están teniendo hoy en día mejores posibilidades de desarrollo profesional y laboral, y deciden postergar la maternidad para después de ver cumplidas sus aspiraciones.

Datos del Instituto Nacional de Estadística (32) señalan que en 1990 de un total de 292.146 nacimientos 10,02% correspondieron a mujeres de 35 años y más, mientras que en el año 2003 de 234.486 nacimientos en total en el país 16,25% correspondió a este grupo etáreo. Esto significa que actualmente hay menos nacimientos y, a la vez, una proporción cada vez más importante de ellos está ocurriendo en mujeres de mayor edad. En 1996 sólo hubo tres regiones en las cuales un tercio de todas las parturientas estaba entre los 30 y 39 años. En 2004, este fenómeno se extendió a doce regiones del país. Destacan las regiones Metropolitana, del Biobío y de Magallanes, donde el 37,3%, el 35,1% y 34,0% de las mujeres que fueron madres, tenía entre 30 y 39 años, respectivamente.

En esta tendencia influyen las nuevas formas de relación y actividad laboral, la mayor escolaridad, una mayor percepción de autonomía y la masificación de las formas de control de la natalidad. Hoy en día, para muchas mujeres, tener hijos interfiere con el acceso a ofertas laborales, culturales y sociales (33).

Según datos del INE, en Chile se observa un aumento en la edad a que las mujeres están teniendo hijos. Existe un paulatino, pero sostenido

aumento en la edad a la que están ocurriendo los nacimientos desde el año 1985 (Tabla 3). La edad de las primíparas aumentó de 22,8 años en el año 1985 a 23,3 años en el año 2003 (Tabla 3).

Un buen indicador del fenómeno de postergación de la maternidad es la edad a la que está ocurriendo el primer parto y esto puede estar determinado, al menos en parte, por cambios en las así llamadas variables diferenciales y entre ellas, principalmente, la escolaridad. Así, en Chile entre las primíparas del año 1996, aquellas entre los 25 y 29 años de edad eran las que tenían más años de estudios aprobados. En cambio en el año 2004, el grupo etáreo con mayor escolaridad correspondió a las primíparas entre 30 y 34 años de edad, especialmente con 13 y más años de estudios (32).

Con el propósito de averiguar cómo el status socioeconómico asociado a una mayor escolaridad actúan como moduladores de la edad promedio a la que está ocurriendo el primer parto, se comparó lo que ha sucedido en la última década con la población de primíparas en un hospital público como el Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA) con lo acontecido en Clínica Las Condes, clínica privada caracterizada por el acceso mayoritario del segmento socioeconómico ABC1 (datos no publicados). En la Figura 3 podemos observar que entre las primíparas que acuden al HCSBA no hay cambios significativos en la edad promedio entre los años 1998 y 2008 (21.27 vs 21.55 años respectivamente). En cambio, en la población de primíparas de Clínica Las Condes se observa un significativo aumento de la edad de las primíparas desde 28,5 a 30,6 años en el mismo período (Figura 3).

El año 2008, sólo un 7,1% del total de las primíparas del HCSBA tenía una edad de 30 años y más, en cambio en CLC esta proporción correspondió a 61,9% (Figura 4). Es evidente que existe un efecto diferencial de la contribución del impacto del embarazo adolescente en esta diferencia en la media de edad entre las primíparas de estos dos centros de salud (Figura 4).

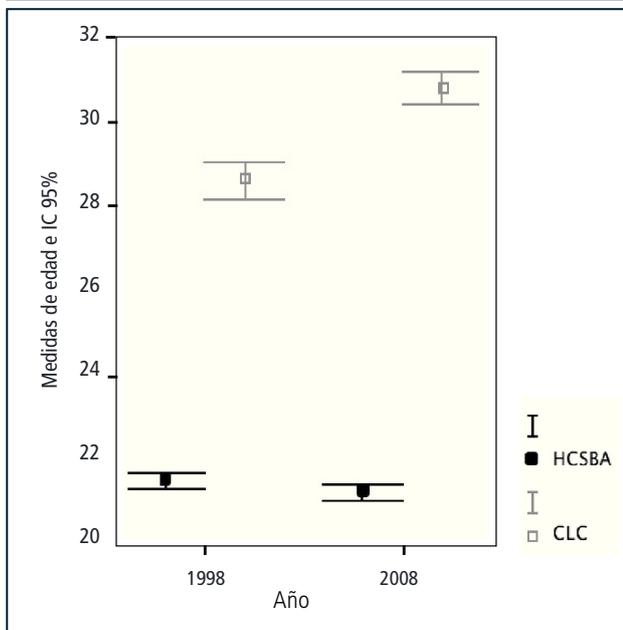
Sin embargo, si se ajustan los resultados por este factor, suprimiendo el grupo menor de 19 años, la diferencia se estrecha, pero continúa siendo

TABLA 3. EDAD DE LA MADRE A LA FECHA DE NACIMIENTOS DE HIJOS, CHILE 1985-2003

	Promedio, todos los hijos	Primer hijo	Segundo hijo	Tercer hijo
1985	25,9	22,8	25,9	28,6
1990	26,3	23,1	26,5	29,4
1995	26,7	23,1	27,1	30,3
2000	27,1	23,3	27,8	31,1
2003	27,4	23,3	28,1	31,3

Fuente: Anuarios de Demografía del INE, años respectivos.

FIGURA 3. MEDIDAS DE EDAD POR AÑO Y PROCEDENCIA



muy significativa como se observa en la Tabla 4.

Estos hallazgos permiten concluir que en Chile la mujer está postergando la maternidad y que este fenómeno está determinado en gran medida por el nivel de educación y el status socioeconómico.

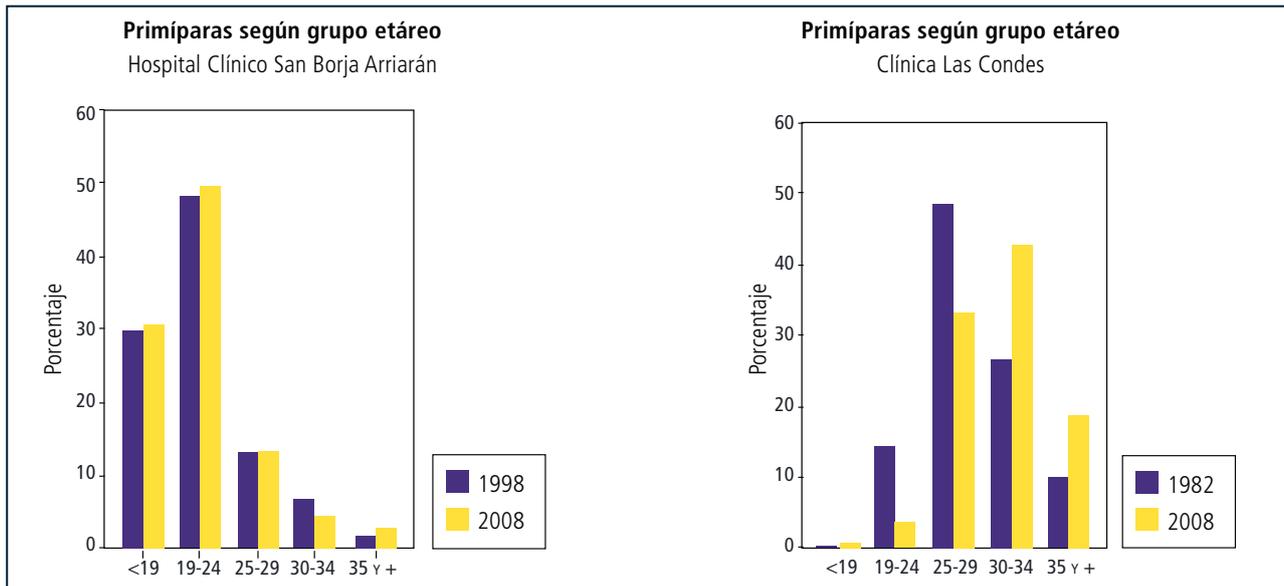
Una interrogante que emerge del análisis de estos datos es cuan informadas se encuentran las mujeres de que la fertilidad tiende a disminuir a medida que avanza la edad. Algunas mujeres con alta orientación hacia la carrera profesional que asumen que pueden postergar la maternidad terminan descubriendo que realmente no es así. En Europa en general entre 33 y 50% de las mujeres profesionales son todavía núlparas a los 40 años de edad y solamente una pequeña proporción de ellas lo planeó así. La mayoría revela un intenso arrepentimiento.

Existe la tendencia a suponer que las mujeres deberían estar informadas acerca de este tópico y más aún las mujeres con mayor educación. Sin embargo, en el año 2000 se estableció que las mujeres en EE.UU. sobreestiman en 5-10 años la edad a la cual la fertilidad comienza a declinar. De ahí que se iniciara el año 2001 la campaña preventiva de la ASRM con avisos publicitarios relacionados con el tabaquismo, la obesidad, la delgadez extrema, las ETS y la edad de la mujer (34).

TABLA 4. EDAD PROMEDIO EN PRIMÍPARAS MAYORES DE 19 AÑOS DE EDAD.

	Año 1998	EE	Año 2008	EE
HCSBA	23,6	± 0,11	23,3	± 0,11
CLC	28,7	± 0,23	30,9	± 0,18

FIGURA 4.



Existen miradas con otra perspectiva, que plantean argumentos como que esa campaña significó una presión pro-fertilidad, que culpaba individualmente a la mujer por su conducta en un problema determinado en su mayoría por otros hechos, "siendo el resultado, una vez más, el hacer sentir a la mujer ansiosa acerca de su cuerpo y culpable por elegir opciones de vida". Se expusieron opiniones como la siguiente: "Por otra parte ¿desde cuándo la natural disminución de la fertilidad de una mujer se transformó en una enfermedad?". Como vemos, el problema es bastante complejo y su abordaje debe tomar en cuenta múltiples factores y visiones.

En el momento actual las soluciones que se han ideado para resolver este problema dicen relación con las nuevas técnicas de preservación de gametos que se trata en el artículo "Preservación de la fertilidad". Otra forma de abordar el problema de la mujer que busca exponerse tardíamente al embarazo es la ovodonación. Este tema es analizado más adelante en el capítulo "Procedimientos de baja y alta complejidad para el tratamiento de la infertilidad".

ABORTO ESPONTÁNEO Y EDAD AVANZADA

Después de la fecundación el oocito de mujeres de edad avanzada tiene una menor probabilidad de clivar y desarrollarse, por esta razón, las mujeres de más de 40 años de edad tienen un riesgo incrementado de aborto (Tabla 5).

EFFECTO DE LA EDAD DEL HOMBRE SOBRE LA FERTILIDAD

El estudio del impacto de la edad del varón sobre la fertilidad a menudo necesita resolver el problema de una potente variable de confusión representada por la edad femenina. En estudios ajustados por edad femenina, los hombres mayores de 50 años embarazan a sus parejas de acuerdo a una tasa entre 23 y 38% menor que la de hombres menores de 30 años (35).

Se describen múltiples patologías neonatales asociadas a la edad paterna avanzada. Entre estas figura el riesgo aumentado de malformaciones cardíacas (5%) en hombres sobre 35 años de edad (36). Se citan también malformaciones congénitas en general, como anomalías en las extremidades y múltiples órganos de los sistemas al examinar 71.937 recién nacidos. De ellos 3.910 presentaban alguna de estas malformaciones (37). Existe además, una débil, pero significativa asociación entre edad paterna avanzada y malformaciones congénitas, defectos cardíacos y fistula traqueo-esofágica en 5.213.248 niños sometidos a screening, de

los cuales 77.514 presentaron alguna de estas patologías (38).

Otro estudio (39) estableció, al examinar a 87.907 niños, un aumento del riesgo de esquizofrenia mayor de tres veces en hijos de hombres mayores de 40 años comparados con menores de 25, encontrando 658 casos. El autismo, estudiado en 132.271 niños con 110 casos detectados, ocurrió con una frecuencia cinco veces superior en niños de hombres mayores de 40 años comparados con menores de 30. En general la edad avanzada en el hombre ha sido asociada a disminución de motilidad espermática, un menor volumen seminal, un aumento del plazo necesario para concebir y una elevada tasa de aborto (40). En un estudio prospectivo, en una cohorte danesa de 23.821 parejas, las embarazadas de hombres mayores de 50 años presentaron una frecuencia de aborto espontáneo ajustada por edad materna, historia reproductiva y estilo de vida dos veces mayor (41).

CONCLUSIONES

Chile es un país que recientemente sobrepasó la tasa global de fecundidad de reemplazo, cuya población en edad fértil está postergando la maternidad, aunque a un ritmo menor que los países desarrollados. Sin embargo este fenómeno afecta con significativa mayor intensidad a los estratos socioeconómicos más altos. Hoy existe evidencia en la literatura que indica que tanto la edad avanzada de la mujer como la del hombre afectan negativamente la reproducción, así como también lo hacen las enfermedades de transmisión sexual, la obesidad y el tabaquismo.

TABLA 5. RIESGO DE ABORTOS ESPONTÁNEOS CON RELACIÓN A LA EDAD MATERNA

Edad materna (años)	Abortos espontáneos (%)
15-19	10
20-24	10
25-29	10
30-34	12
35-39	18
40-44	34
>_45	53

Adaptado de P.R. Gindoff and R. Jewelewicz. *Reproductive potential in the older woman. Fertility and Sterility*. 46:989;1986.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salvatierra V.: Sobre la eficiencia de la reproducción humana. *Actual Obst Gin* 1968; 8: 81-93.
2. Eaton, J.W., and A.J. Mayer. The social biology of very high fertility among

- the Hutterites: The demography of a unique population. *Hum. Biol.*1953, 25:206-264.
3. Nonaka, K, Miura, T, Peter, K.Recent fertility decline in Dariusleut Hutterites:

An extension of Eaton and Mayer's Hutterite fertility study. *Human Biology*, 1994,66, (3), 411-420.

4. Guttmacher AF. Factors affecting normal expectancy of conception. *J Am Med Assoc*. 1956 Jun 30;161(9):855-860.
5. Boongarts J, A framework for analyzing the proximate determinants of fertility. *Population and Development Review*, 1978 4 N°1, 1978, 105.
6. Baschieri A & Hinde A. The proximate determinants of and birth intervals in Egypt: An application of calendar data. *DEMOGRAPH RES*. 2007, 16, 839, 59-96.
7. Furman I; Devoto L; Ramos A; Urmeneta L; Vantman D; Fuentes A. Estudio comparativo de los efectos psicológicos de la infertilidad en hombres y mujeres chilenos. *Rev. chil. obstet. ginecol*;1997;62(1):9-14.
8. WHO Technical report series 820. Recent advances in medically assisted conception. Geneva: World Health Organization, 1992.
9. Fuentes A and Devoto L. Infertility after 8 years of marriage: a pilot study. *Hum Reprod* 1994, 9 (2) 273-278.
10. Fuentes A, Devoto L, García Y, Furman I.(2005). Nuliparidad al término de la vida reproductiva en Chile: evolución en las últimas dos décadas. *Revista Latinoamericana de Reproducción Humana* 31; 19-26.
11. Martínez MA, Reid I, Arias C, Napolitano C, Sandoval J, Molina R. Prevalencia de infección cervical por *Chlamydia trachomatis* en mujeres de la Región Metropolitana. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1294-1300.
12. Asbill K, Higgins RV, Bahrani-Mostafav Z, Vachris J C, Kotrotsios SH, Elliot M et al. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* colonization of the gravid cervix. *Am J Obstet Gynecol*.2000, 183(2):340-346, August 2000.
13. Ovalle A, Martínez A, Casals A, Yuhaniak R, Giglio M S. Estudio clínico y microbiológico de la enfermedad inflamatoria pélvica aguda. *Rev. chil. obstet. ginecol*, 1993, 58(2):103-12.
14. Gaete MV, Bernal J, Martínez M, Triantafilo V, et al. Diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual en adolescentes embarazadas chilenas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1989;54:66-70.
15. Sexually transmitted disease surveillance. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006.
16. Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update* 2005, 11(2), 179-203.
17. Sterzik K, Strehler E, De Santo M et al. (1996). Influence of smoking on fertility in women attending an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 1996, 65(4), 810-830.
18. Weigert M, Hofstetter G, Kaipl D et al. (1999). The effect of smoking on oocyte quality and 43 hormonal parameters of patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*, 1999,16(x), 287-293.
19. Wright KP, Trimarchi JR, Allworth J, Keefe D. The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod*, 2006, 21(11), 2930-2934.
20. Hughes EG, Beecroft ML, Lamont D, Rice S, Wilson D, Freebury M et al. A randomized controlled trial of a "stage-of-change" smoking cessation intervention for subfertile and pregnant patients. *Fertil Steril*, 1999,72(No.3,Suppl.1), 61-62.
21. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U and Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*, 1997,14(10), 596-599.
22. Augood C, Duckitt K, Templeton A. Smoking female infertility: review and meta-analysis. *Hum. Reprod*, 1998,13, 1532-1539.
23. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL (2008). Effects of smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2008,15 (1), 31-44.
24. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Midwife BA, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 2008, Oct 28. [Epub ahead of print].
25. Soares SR, Simon C, Remoh_I J, Pellicer. Cigarette smoking and uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007; 22:543-7.
26. Schwartz D, Mayaux M. Female fecundity as a function of age. *N Engl J Med* 1982, 306-404.
27. Schwartz D, Mayaux MJ, Spira A, Moscato ML, Jouannet P, Czyglik F et al. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril*, 1983, 39,530-535.
28. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet*, 1996,348,1402-1406.
29. Nasser, Grifo JA.: Genetics, age and infertility. *Maturitas* 1998; 30:2, 189-192.
30. Sauer MV, Paulson RJ, Ary BA, Lobo RA. Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11(2):92.
31. Feinman MA, A infertility treatment in women over 40 years of age. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9(3):165.
32. Maternidad: tendencias y variables influyentes. Instituto Nacional de Estadísticas (INE) 11 de mayo, 2007.
33. Fertilidad en Chile: 1960-2003. Osvaldo Larrañega. Dpto de Economía (2007). Universidad de Chile.
34. The story behind the American Society for Reproductive Medicine's prevention of infertility campaign *Fertil Steril*,2003, 80,(2),295-299.
35. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2001, 75:2237-248.
36. Olshan, A.F., P.G. Schnitzer and P.A. Baird. Paternal age and the risk of congenital heart defects, *Teratology*, 1994 50, 8084-94.
37. Zhu JL. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod* 2005 Nov; 20:3173-7.
38. Yang Q, Wen SW., Leader A, Chen XK, Lipson J, and Walker M. Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum. Reprod.*, 2007; 22(3): 696 -701.
39. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Harkavy-Friedman J, Yale S, Goetz D, Goetz R, Harlap S, Gorman J. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *Am J Med Genet*. 2002;114(3):299-30.
40. Schwartz D, Mayaux MJ, Spira A, Moscato ML, Jouannet P, Czyglik F et al. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril*, 1983, 39,530-535.
41. Nybo AM, Hansen KD, Andersen PK, and Smith GD Advanced Paternal Age and Risk of Fetal Death: A Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2004 160(12):1214-1222.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.