
CAPÍTULO 3

LA REPRODUCCIÓN ES UN ASUNTO DE PAREJA. EL TIEMPO PARA EMBARAZO COMO EVENTO CENTINELA Y SUS CONSIDERACIONES

*Luz Helena Sanín Aguirre, Martha Elena Loya Loya,
Dora Virginia Chávez Corral*

INTRODUCCIÓN

Desde comienzos del siglo pasado, más como evento demográfico que de salud reproductiva, se mencionaba la necesidad de medir la fecundidad en las poblaciones humanas (Gini, 1977), entendiéndola como la capacidad biológica para concebir mediante relaciones sexuales sin el uso de métodos anticonceptivos; su unidad de análisis es la pareja como conjunto (Idrovo y Sanín, 2007).

Hoy se sabe que la concepción es un evento poco probable en términos estadísticos, ya que de 100 mujeres fértiles con vida sexual activa sin usar medidas anticonceptivas, solo 33% logra la concepción y tan solo 25% de ellas tendrá un embarazo detectable, si se considera que el tiempo promedio que tarda una mujer en asistir a consulta para confirmar un embarazo es hacia la sexta semana posterior a la concepción (Baird, 2013). La concepción, también conocida como fecundación, se refiere al proceso por el cual los dos

gametos (espermatozoide y óvulo) se fusionan en el ámpula de la trompa uterina durante la reproducción sexual para combinar sus genes y así crear una nueva y única vida (Carlson, 2014).

Para que la unión de los dos gametos se realice, es necesario que primero se hayan formado mediante un proceso conocido como gametogénesis; en el hombre se llama espermatogénesis y en la mujer ovogénesis. A manera de resumen, todo empezó desde que cada integrante de la pareja tenía dos semanas de gestación. En esa etapa embrionaria se forman unas células llamadas germinales primordiales, las cuales son precursoras de los gametos. Así pues, estos realizan una larga travesía hasta llegar a las crestas gonadales. Durante el trayecto los gametos se van multiplicando y diferenciando.

Al llegar, tienen una rápida proliferación mitótica: cada célula produce dos células diploides que se incrementan de cientos hasta millones. Ese patrón mitótico es diferente en las células germinales masculinas y femeninas. Las ovogonias tienen una intensa actividad mitótica en el ovario embrionario del segundo al quinto mes gestacional, donde alcanzan hasta siete millones de células, pero luego van disminuyendo. En la pubertad quedan 40 mil ovocitos, de los cuales solo llegan a ser ovulados 400 (Carlson, 2014). Cada mes se prepara una cohorte de 6 a 12, solo se libera uno, el folículo dominante (Harris y Selgrade, 2014; Mihm, Gangooly y Muttukrishna, 2011). En la espermatogonia, la división también empieza temprano, sin embargo esa capacidad de dividirse se mantiene a lo largo de toda la vida. En cada eyaculación se liberan millones de espermatozoides.

Durante ese proceso ocurre la replicación del DNA (ácido desoxirribonucleico) ya que tanto las ovogonias como las espermatogonias tienen dos divisiones meióticas, también diferentes. Se reduce la cantidad de cromosomas de diploides a haploides, lo cual permite mantener la dotación de la especie de generación en generación. Las ovogonias se transforman en ovocitos primarios (diplo-teno de la interfase I) y así permanecen; algunos completarán su

desarrollo en un ciclo menstrual completo y otros llegarán hasta la menopausia. Cuando ocurre la ovulación y hay fecundación se termina la segunda fase de la meiosis; si esto no ocurre, simplemente involuciona y se elimina (Carlson, 2014).

En el caso del sexo masculino, cuando una espermátida pasa por la espermiogénesis para formar finalmente un espermatozoide, lo cual sucede más o menos en 64 días, pueden ocurrir alteraciones moleculares que afectan la viabilidad del gameto. Normalmente, hasta 10% de los espermatozoides tiene anomalías (doble cabeza o cola, flagelo defectuoso), sin que eso afecte su capacidad de fertilización. A medida que aumenta esta proporción, puede haber una disminución en la capacidad de fecundar.

Una vez terminada la formación de los gametos, estos tienen que ser transportados. Cuando el óvulo es expulsado (ovulación) es capturado por las fimbrias de la trompa uterina por acción hormonal porque sus células están más ciliadas y aumenta la contracción de su músculo liso. El transporte por la trompa suele durar tres o cuatro días.

Con respecto al transporte de los espermatozoides, estos tienen que ser movilizados tanto en el aparato genital del hombre como en el de la mujer. En el primero, después de la espermiogénesis, cuando ya están formados los espermatozoides en los tubos seminíferos del testículo, aún son incapaces de fecundar ya que son inmóviles, así que son transportados mediante el líquido testicular y las contracciones del músculo liso al epidídimo, donde maduran. En la eyaculación atraviesan con rapidez el conducto deferente y se mezclan con las secreciones de la próstata y la vesícula seminal. Son eyaculados de 2 a 6 ml de esperma normalmente, que contienen de 40 a 250 millones de espermatozoides; su pH debe ser de 7.2 a 7.8. Con una concentración de espermatozoides por debajo de 40 millones/ml, se disminuye la posibilidad de un embarazo y el tiempo para este es más retardado (Bonde *et al.*, 1998). Actualmente se dice que concentraciones arriba de 55 millones/ml son compatibles con la fertilidad (Slama *et al.*, 2002).

Cuando los espermatozoides son depositados en la vagina corren más riesgos para llegar a su objetivo: el ámpula de la trompa uterina. El primer obstáculo es el pH de la vagina y el útero, del cual son salvados por el líquido seminal que lo neutraliza. A continuación, muchos espermatozoides se quedan atrapados en las criptas del cuello uterino o por el moco del canal cervical, que tiene diferentes densidades, según el día del ciclo (días fértiles del 9 al 16). El paso por la cavidad uterina es rápido debido a las contracciones del músculo liso, puesto que los espermatozoides por sí solos se desplazan lentamente. De tal manera, van disminuyendo hasta quedar algunos cientos de ellos que se dirigen por atracción quimiotáctica, dada por factores de crecimiento (Yeh *et al.*, 2016) a una de las trompas, donde se capacitan. Varios lo intentan, pero solo uno de ellos será capaz de lograr su objetivo y podrá fecundar al óvulo. Entran en un proceso de hiperactividad e inician la competencia más difícil: la penetración de la corona radiada, integrada por células que rodean al óvulo, hasta encontrarse con la zona pelúcida que solo tiene una forma de entrar o llave-cerradura. Si se da la combinación, pasan. Aquí es la recta final: el que logra tocar la membrana celular del ovocito podrá penetrarla, dejando fuera solo su membrana celular y así se habrá logrado la concepción. Después se lleva a cabo el entrecruzamiento de los cromosomas maternos y paternos para dar inicio a una nueva vida (Carlson, 2014).

De esta unión surge el cigoto, el cual empieza con la segmentación (divisiones mitóticas); mientras esto ocurre, se desplaza por la trompa uterina para alcanzar el endometrio de la cavidad uterina, implantarse y continuar el desarrollo del nuevo ser. Este trayecto dura varios días. Es importante que estas células sigan rodeadas por la zona pelúcida hasta la cavidad uterina donde finalmente se van a perder. Tales células continúan dividiéndose, ya han modificado su estructura; formaron una mórula y ahora constituyen un blastocisto que tiene una capa externa llamada trofoblasto; al diferenciarse se adhiere al endometrio y establece la conexión entre el embrión y su madre. Liberará enzimas para llevar a cabo la implantación y

así lograr la supervivencia temprana del nuevo ser (Carlson, 2014). Hacia la cuarta semana de gestación la mujer puede darse cuenta de que está embarazada y, según su marco cultural y socioeconómico, acudirá o no al servicio de salud para confirmar su sospecha.

Esta digresión tan biologicista es para situar la concepción en su justa medida, ya que es casi un evento milagroso en el que intervienen muchos procesos, orquestados armónica y simultáneamente, en cada integrante de la pareja.

Para entender mejor el concepto de tiempo para embarazo (TPE o TTP en inglés) es necesario puntualizar alguna terminología. Se dice que una pareja es infértil cuando, después de un año de estar buscando un embarazo, este no ocurre, lo cual sucede aproximadamente en 15% de las parejas. En cambio, es fértil aquella que detecte un embarazo (independientemente del resultado final) durante el primer año. No todas las parejas logran concebir en el primer mes de intentarlo; hay una variabilidad biológica, influida por miles de factores de toda índole, que se mide por un término traducido burdamente del inglés *fecundability* como *fecundabilidad* que habla de la capacidad de las parejas fértiles de una población determinada para concebir durante el primer año. Hasta aquí es claro cómo este evento se gesta desde la concepción de cada progenitor.

Hoy por hoy se ha demostrado, por ejemplo, que las niñas prematuras pueden tener en su vida adulta problemas de fertilidad (Wildenschild *et al.*, 2015) ya que tienen niveles incrementados de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) hasta tres meses después del nacimiento, en comparación con niñas nacidas a término, lo cual puede indicar insuficiente madurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Después, se pasa por los azares de la vida previa a la edad reproductiva o al momento en que se quiera ejercer este potencial. ¿Por qué, entonces, —y es lo que llama la atención— cuando la pareja no puede concebir, la ciencia, la sociedad, la familia y todo el mundo vuelve sus ojos a la parte femenina? La mujer es sometida a múltiples procedimientos diagnósticos, muchos de ellos invasivos y dolorosos,

mientras que al hombre, si acaso se le pide una muestra de semen, procedimiento para nada invasivo o desagradable, y se le deja de lado en el resto del diagnóstico. Ah! qué mal le va a la mujer, Bastaría saber lo que es una insuflación, una biopsia de endometrio y otros procedimientos que no son motivo de este capítulo, para imaginarlo.

Esto ocurre en el mejor de los casos, en sociedades relativamente tolerantes, que no estigmatizan a la mujer ni manifiestan el repudio que la condena al ostracismo y a veces hasta el exilio, pero en otras, baste recordar casos como el de Soraya, repudiada debido a su infertilidad, por el Sha de Persia, en una época no muy remota. Hasta hace muy poco tiempo no se exploraba en la anamnesis de una pareja en edad reproductiva ni la ocupación ni la exposición ambiental ni los estilos de vida ni mil cosas más que pueden afectar el proceso de cada una o ambas partes (Brugo-Olmedo, Chillik y Kopelman, 2003).

El tiempo para embarazo (TPE) indica cuánto tiempo le toma a una pareja concebir a partir de que lo decidió. La distribución del TPE de una población describe el grado de fecundidad de la misma. El TPE es la medida funcional de una vía común donde se encuentran los mecanismos mencionados anteriormente desde el punto de vista biológico. Su uso es complementario a los procedimientos de investigación, sobre el proceso biológico, que son necesarios para ver las condiciones médicas, porque la información acerca del TPE es fácil de obtener y provee un equivalente o indicador muy preciso y útil para la vigilancia epidemiológica, para identificar tendencias en el tiempo, ver variaciones espaciales y detectar factores de riesgo en el ámbito ocupacional o ambiental.

Puesto que la unidad de estudio es la pareja, se verán muchas covariables relacionadas con cada integrante de la misma. Esto le da especificidad de pareja al indicador TPE.

El TPE se calcula en meses; algunos autores le suman un ciclo más. Casi toda la literatura está de acuerdo en que los meses coinciden con el ciclo menstrual, y que las desviaciones son de días, porque el tiempo que se está estudiando es de ocho a nueve meses.

El TPE tiene la característica de ser un indicador fácil de estudiar, con alta sensibilidad e inclusive es rápido de obtener con una pregunta tan simple como: ¿Cuánto tiempo le tomó a usted y a su pareja quedar embarazados? (Idrovo y Sanín, 2007). Se ha observado que este tipo de pregunta no es invasiva ni rechazada por la mayoría de las culturas, porque no se interroga directamente sobre el número y frecuencia de las relaciones sexuales o los comportamientos íntimos, sino sobre la pareja que está buscando tener descendencia. Casi todas las culturas aceptan la pregunta de cuánto tiempo le tomó a la pareja lograr el embarazo. Además se ha demostrado que no es necesario indagar la cantidad y frecuencia de las relaciones sexuales, porque la libido se puede afectar por muchos factores. Asimismo se ha clarificado que el incremento de encuentros sexuales lo único que hace es aumentar la probabilidad de tener relaciones en un día fértil, pero por otra parte, la calidad espermática puede disminuir (Baird, 2013).

Los estudios de validación muestran que el TPE es recordado por los padres con una validez de hasta 20 años. Las mujeres tienen mejor capacidad de recordación, incluso ubican mejor en su memoria el TPE que los abortos y la prematurez, los cuales, a veces solo la mujer recuerda y, en ocasiones, hasta puede haber un aborto del que el padre no se enteró.

El TPE puede preguntarse en cualquiera de las gestaciones; sin embargo, para buscar factores de riesgo y disminuir los confusores gineco-obstétricos, es mejor concentrarse en el primer embarazo, porque a veces de un embarazo a otro puede haber eventos relacionados o un aborto previo que retarde o acelere el embarazo siguiente. Se ha recomendado su uso por barato y fácil, porque lo vigila la pareja, pero se insiste en concentrarse en el primer embarazo (Idrovo y Sanín, 2007; Sagra, McLain, Maisog, Sundaramy y Louis, 2016; Schliep *et al.*, 2016). El artículo sobre las mujeres que trabajaron en la floricultura en Colombia mostró una prolongación en el TPE, que simplemente se asoció con la ocupación (Idrovo y Sanín, 2007), si bien permitió identificar lo

que pasaba en ese tipo de trabajo; ahora habría que profundizar si las exigencias ergonómicas y la exposición a plaguicidas tienen un efecto sobre ello.

En otros casos sirve para detectar los riesgos que implica el estilo de vida individual; por ejemplo, el aumento moderado en el riesgo de aborto temprano con autorreporte de exposición preconcepcional a herbicidas de ácido fenoxiacético, y con mayor riesgo para abortos tardíos con exposición a glifosato (Idrovo y Sanín, 2007). El TPE se vio afectado cuando los cónyuges reportaron exposición a diversos plaguicidas (dicamba, glifosato, herbicidas fenoxi, insecticidas organofosforados y tiocarbamatos) (Garry *et al.*, 2002).

La exposición ambiental en las labores domésticas puede ir acompañada de otros factores como la edad, el tabaquismo y el consumo de cafeína, con lo que se puede prolongar el TPE. (Idrovo y Sanín, 2007).

Por otra parte, llama la atención que tanto la edad femenina como la masculina pueden prolongar el tiempo para embarazo (Colin, Barroso, Gómez-López, Duran, y Oehninger, 2010; Lundsberg *et al.*, 2014).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A UNA PROLONGACIÓN EN EL TPE

A partir de la década de los 80 se propuso la exploración del TPE como indicador de la exposición a condiciones ambientales dañinas. Durante los siguientes años se han estudiado dichos factores de riesgo asociados adversamente a la fertilidad, fecundidad y subfecundidad de hombres y mujeres provocando alteraciones desde la gametogénesis hasta la supervivencia temprana del cigoto (Gini, 1977; Guerra-Tamayo *et al.*, 2003). Algunos de estos factores se mencionan a continuación:

Edad

La edad es un factor de riesgo para el TPE, afecta a mujeres entre los 35 y 40 años de edad, quienes tienen 50% menos probabilidades de embarazarse en cada ciclo; presentan dos veces más riesgo de aborto involuntario y cuatro veces mayor riesgo de anomalías cromosómicas que las mujeres más jóvenes. Esos efectos se agudizan después de los 40 años (Lundsberg *et al.*, 2014). Al aumentar la edad, el óvulo se vuelve incapaz de reanudar la primera división meiótica y, por lo tanto, nunca llegará a ser cigoto. Además, a partir de los 35 años va disminuyendo el número de folículos disponibles para formar la cohorte en cada ovulación. En el hombre, a partir de los 40 años comienza la expresión de marcadores apoptóticos en los espermatozoides, que indican el inicio de la fragmentación del DNA de los mismos, por el fenómeno natural de la apoptosis (Colin *et al.*, 2010).

Frecuencia y momento del encuentro sexual

Las parejas que buscan un embarazo tienen mayor número de encuentros sexuales por ciclo. La situación se vuelve controversial porque, por un lado, puede suceder que en los días previos y durante la ovulación se presente un suministro de semen de baja calidad, pero por otro lado, se incrementa la probabilidad de tener un encuentro exitoso al coincidir con el día más fértil (Baird, Wilcox, y Weinberg, 1986).

Infecciones pélvicas

Los procesos inflamatorios e infecciosos en el tracto reproductivo femenino y masculino pueden estar asociados a la fecundabilidad y esterilidad. En el aparato genitourinario masculino se presentan

tres tipos de infecciones: las de transmisión sexual (ITS), las de vías urinarias y las causadas por la microbiota bacteriana.

Entre las infecciones de transmisión sexual del tracto genital relacionadas a infertilidad/infecundabilidad masculina se pueden identificar las provocadas por: *Chlamydia trachomatis*, asociada con alteraciones en la concentración, movilidad, morfología y viabilidad de los espermatozoides; *Neisseria gonorrhoeae*, microorganismo capaz de unirse a los espermatozoides (a través de pilis), afectándolos de tal manera, que en el espermograma se puede observar la disminución de la cantidad y la alteración de su morfología; *Treponema pallidum*, se ha reportado, en modelos animales, la presencia intracelular de esta espiroqueta en espermatoцитos, células de Leydin, fibroblastos y células intersticiales, la cual altera sus funciones celulares; otros microorganismos que perjudican la morfología y concentración espermática son: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*. También se ha reportado que el *Mycoplasma hominis*, daña a los espermatozoides porque tiene la capacidad de parasitar su cabeza y su pieza media.

La principal infección del tracto urinario masculino relacionada con la infertilidad/esterilidad es la tuberculosis, causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, microorganismo que afecta: vejiga, uretra, epidídimo, testículos, conducto deferente y eyaculador, vesícula seminal y próstata. Esta infección por sí misma altera el proceso de la espermatogénesis, mecánicamente con la formación de granulomas y la fibrosis que sufren los tejidos del aparato genitourinario, lo que puede impedir la descarga del esperma. En cuanto a las infecciones por desequilibrio de la flora normal, se ha observado que las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativa* y por *Staphylococcus aureus* provocan cuantiosas apoptosis en los espermatozoides.

En los procesos infecciosos del aparato genitourinario masculino, la respuesta inflamatoria está dada por las moléculas receptoras de reconocimiento de patógenos tipo toll (TRL), presentes en las células de Sertoli. Estas secretan mediadores de la inflamación y moléculas reactivas del oxígeno (EOR) para limitar la infección.

Este mecanismo inmune tiene efectos secundarios sobre la célula espermática; por un lado se aumentan las EOR y por otro se modula negativamente el sistema antioxidante, el cual cae en un estrés oxidativo (EO) que mata al espermatozoide (Puerta-Suárez, Giraldo, Cadavid, y Cardona-Maya, 2014).

La afección femenina por procesos infecciosos se inicia con una infección vaginal que asciende hacia el útero y puede llegar hasta las trompas uterinas. Primero aparece el proceso inflamatorio que posteriormente cicatriza dando lugar a la obstrucción de la trompa, siendo el motivo más frecuente de la infertilidad, ya que evita el transporte de los gametos.

Dentro de los procesos infecciosos que provocan alteraciones en la fecundabilidad de la mujer se encuentran las ITS causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y el *Mycoplasma genitalium*, microorganismo emergente. Estas bacterias generan enfermedad inflamatoria pélvica, con la subsecuente subfecundidad. También las infecciones parasitarias ocasionadas por *Trichomona sp*, *Toxoplasma sp*, y *Esquistosoma sp*, se relacionan con subfecundidad. De igual manera, la presencia de *Lactobacillus sp* como flora normal vaginal, es esencial para evitar la subfecundabilidad ya que este bacilo mantiene el pH ácido que evita la colonización por microorganismos patógenos.

Consideraciones médicas

Ciertas condiciones médicas en la mujer pueden asociarse con la reducción de su fertilidad, tales como: enfermedad tiroidea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, fibroma uterino, enfermedad celiaca (por efecto secundario), enfermedad autoinmune HLA-DR, diabetes tipo I y tipo II, esclerosis múltiple, lupus y autoinmunidad.

Se ha observado que en mujeres a quienes se les realizó cuenta linfocitaria y tuvieron como resultado un mayor número de

linfocitos Th2 que de linfocitos Th1, lo cual no es habitual, en este caso, se asoció con mayor fecundidad (Baird y Strassman, 2000; Baird, 2013).

Pérdidas tempranas

No hay evidencia fisiológica para retrasar un embarazo después de un aborto temprano, aun cuando la OMS recomienda un intervalo de seis meses. Sin embargo, el TPE se alarga un ciclo más en el segundo intento, después de pérdidas tempranas para aquellas parejas que lograron concebir en seis o menos ciclos menstruales. A más de 25% de las mujeres con pérdida les tomó tres o más ciclos embarazarse en el segundo intento. No es clara la razón, pero se encuentran involucradas situaciones de estrés y ansiedad (Sapra *et al.*, 2016; Schliep *et al.*, 2016).

Estrés energético y dieta

El deporte o el trabajo físico extenuante, al igual que la malnutrición extrema, trastornan la capacidad reproductiva en la mujer, afectan el ciclo menstrual y, en situaciones excesivas alcanzan la amenorrea con la consecuente anovulación. Ambas situaciones reportan bajos niveles de progesterona lútea. El estrés energético que afecta la fecundabilidad está mediado por el eje hipotálamo-pituitario dando supresión ovárica que involucra estrógenos, insulina, IGF-1 y hormonas del estrés (Baird y Strassman, 2000).

El equilibrio hormonal de los hombres que practican deporte intenso presenta cambios leves que vuelven al valor normal unas horas después del entrenamiento. No se han demostrado efectos adversos en la secreción pituitaria o de gonodotrofinas. Algunos deportes como el ciclismo, waterpolo, triatlón o aquellos que alteran la temperatura escrotal, al ser practicados con alta

intensidad, pueden asociarse con la atrofia del epitelio germinal de los testículos; esto afecta la espermatogénesis y pudiera alterar el resultado del espermograma en cuanto a motilidad, recuento y morfología de los espermatozoides (Lucía *et al.*, 1996).

Sobrepeso, obesidad y distribución del peso en el cuerpo

Otros factores de riesgo son el sobrepeso, la obesidad y la obesidad mórbida; se ha confirmado que en mujeres y hombres están asociados con la infertilidad y la disminución de la libido. El índice de masa corporal (IMC) impacta directamente al equilibrio hormonal porque, en la mujer, la leptina liberada por los adipocitos alcanza altos niveles cuando la grasa corporal está aumentada, esto afecta la secreción de las prostaglandinas, alterando la esteroidogénesis del ovario e impide la foliculogénesis y la circulación sanguínea perifolicular. Se perturba el ambiente intrafolicular del ovocito, lo que puede alterar la calidad tanto del ovocito como del embrión (Baird, 2013). En el hombre la obesidad influye en la caída de la testosterona, SHBG e Inhibina B y el alza de los niveles de estradiol, prolactina, leptina, FSH y LH; se ha asociado el sobrepeso y la obesidad con una mayor prevalencia de azoospermia y oligozoospermia (Sermondade *et al.*, 2013). En la mujer con sobrepeso y obesidad, si la grasa se encuentra almacenada mayormente en el abdomen, puede relacionarse con la infertilidad. El efecto sobre la reproducción puede ser invertido con la pérdida de peso, pero debe mencionarse que si una mujer tuvo sobrepeso en la adolescencia, repercutirá en su situación reproductiva en la edad adulta, independientemente del peso que tenga en ese momento (Baird, 2013; Hofny *et al.*, 2010; Sermondade *et al.*, 2013).

Contracepción hormonal y otros medicamentos

El uso de la píldora anticonceptiva para el control natal, tiene efectos de subfertilidad en aquellas mujeres que la han usado por más de un año. No se ha demostrado efecto tardío en el TPE porque la prevalencia de la concepción se da dentro del primer año. Es necesario estudiar si la diferencia estriba de ciclo-a-ciclo, presentándose la concepción en ciclos más tardíos que en aquellas que no usaron anticonceptivos hormonales. Esto aún no se ha dilucidado. El uso de la píldora cíclica de bajas dosis (uso constante y prolongado), los implantes hormonales (como Norplant) y el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel provocan subfertilidad, con tiempos para embarazo mayores a 12 meses (Baird, 2013).

Otros medicamentos que tienen dudosa asociación con el TPE son los compuestos tiroideos, antidepresivos, tranquilizantes y medicamentos utilizados para el asma. Se presume que lo que afecta son las condiciones subyacentes y no el medicamento. Las drogas antiinflamatorias, no esteroideas (NSAIDS), como aspirina, indometacina e ibuprofeno causan infecundidad porque bloquean la producción de prostaglandinas por la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa COX I y COX II. La ovulación e implantación requieren prostaglandinas, razón por la que las NSAIDS reducen la fecundabilidad (Lim *et al.*, 1997).

Exposición prenatal y en la adolescencia

La exposición prenatal a factores de riesgo que afectan la fecundabilidad está demostrada. La mujer es especialmente sensible debido a que las células germinales de la reproducción se forman en su gestación y son estas mismas las que servirán para toda su vida reproductiva. Los cambios epigenéticos dados en la gestación, aun cuando no se puedan observar al nacimiento, pueden repercutir en la edad reproductiva con alteraciones en la función del

tracto reproductivo. Se cree que los ovocitos se producen antes del nacimiento y se quedan en los folículos primarios; se detiene su maduración en la profase I de la meiosis y continuará en los años reproductivos. La desmetilación de las células germinales sucede en etapas tempranas de la gestación. La remetilación subsecuente ocurre lentamente en el desarrollo folicular, por lo que todo aquello que altera los procesos de metilación puede afectar en el tejido adulto la regulación de los genes, incluyendo la capacidad de respuesta a los esteroides del tejido ovárico.

Está documentado que una exposición prenatal al dietilestilbestrol (DES) tiene elevado riesgo de producir malformaciones de útero, cérvix y trompas uterinas, e infertilidad, especialmente infertilidad uterina y tubárica. En modelos animales el daño epigenético alcanza a la tercera generación. La exposición al tabaco de madres fumadoras reduce el número de células del ovario en embriones/fetos. Los autores puntualizaron que los ovocitos no pueden sobrevivir si no están rodeados por las células foliculares, por lo que estas son trascendentales.

La exposición prenatal a plaguicidas como el DDT/DDE puede tener asociación inversa con la fecundabilidad. Por otro lado, la exposición del embrión/feto a los dibenzofuranos policlorados (PBC) puede tener inversa o positiva asociación con la fecundabilidad del producto femenino.

La adolescencia es otra época de la vida en la que la exposición a riesgos puede dañar la fecundabilidad. Se han encontrado niveles reducidos de la hormona antimulleriana (AMH) en aquellas jóvenes altas que fueron tratadas con estrógenos para detener su crecimiento. Este tratamiento resultó ser tóxico para los ovocitos y/o folículos (Baird, 2013).

Tabaco, alcohol, cafeína y estrés

Se ha confirmado una relación directa entre el consumo de tabaco y la tasa de fecundabilidad, que repercute en la producción de estrógenos, hormonas que regulan la actividad ovulatoria, por lo que disminuye la reserva de óvulos y del número de folículos (Agarwal, Aponte-Mellado, Premkumar, Shaman, Gupta, 2012; Merritt, T., Mazela, y Merritt, A., 2013). En los hombres se puede presentar aumento de hasta 48% de leucocitos en el líquido seminal, sin contar que las EOR también aumentan y sobrepasan al 100%. Las EOR reaccionan con compuestos orgánicos, principalmente con los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana del espermatozoide, este evento es llamado EO.

El consumo de alcohol por tiempo prolongado, aun cuando sea moderado, tiene consecuencias en la pubertad de las niñas, en su crecimiento óseo por daños al eje hipotálamo-hipofisario-ovario (Baird y Strassman, 2000). El alcohol conduce a la disminución en la reserva ovárica por eventos en cadena que comienzan con el aumento de los estrógenos y terminan en la reducción de la foliculogénesis e inhibición de la ovulación. En el hombre provoca atrofia testicular con reducción de los túbulos seminíferos y la muerte de espermatozoides (Acevedo, Manzanares, Manau, y Chávez).

La asociación entre el consumo de cafeína y la fertilidad es controversial; hay reportes que indican que solo disminuye la fertilidad 10% para consumidoras de muy altas concentraciones de cafeína (Baird y Strassman, 2000). Y hay otros estudios que indican que la cafeína afecta la fertilidad según la bebida en la cual se consume. Se ha podido determinar que tienen TPE más prolongados aquellas mujeres que consumen cafeína en refrescos que aquellas que la consumen en otras bebidas como el café, siempre y cuando la cantidad de cafeína sea de 300 + mgr/día (Hatch *et al.*, 2012).

Algunos de los efectos en las parejas que buscan la concepción son: la ansiedad, disminución de la autoestima, alteración en su relación con el entorno social y una mala relación de pareja que

repercute en un mal funcionamiento sexual, a esto se le llama estrés de la infertilidad. Este tipo de estrés actúa sobre los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) e hipotalámico-pituitario-gonadal (HPG) y sobre el sistema simpático-adrenal-medular. El eje HPA y las hormonas del estrés actúan sobre la hormona liberadora de gonadotropina, prolactina, LH y FSH. Las mujeres que están pasando por estas situaciones, al medirles, por medio de la saliva, indicadores bioquímicos del estrés (el cortisol y la alfa amilasa) alcanzan valores elevados (Veiga, Puccio y Tamburelli, 2013).

Exposición ocupacional y ambiental

Compuestos orgánicos persistentes y plaguicidas

Los compuestos orgánicos persistentes (COP's) como las dibenzo-p-diosinas (PCDD), compuestos bifenilpoliclorados (PCB), éteres polibromados (PBDE), cloronaftalenos (PCNs) y el bisfenol A (BPA) (Gregoraszcuk y Ptak, 2013) tienen alta afinidad por los lípidos, propiedad química que les permite disolverse en tejidos grasos, lugar donde se bioacumulan. Tienen la capacidad de suplantar o inhibir las hormonas y actuar como disruptores endócrinos con efectos sobre la fertilidad humana (Arata de Bellabarba, 2011).

Los plaguicidas han ido cambiando con el paso de los años, tal como los organoclorados (OCs), que incluyen los compuestos bifenilpoliclorados (PCBs) y dioxina, compuestos menos volátiles que los COPs, pero igualmente bioacumulables y muy estables (propiedad química que hace difícil su eliminación del organismo) seguidos por los organofosforados (OFs) que han sustituido a los OCs. Los OFs son muy inestables, por lo que no se bioacumulan, sin embargo, tienen un severo nivel de toxicidad humana. Finalmente surgen los carbamatos que también pueden asociarse a la reducción de la fertilidad/esterilidad. Los COPs y los pesticidas tienen efectos en la fertilidad humana, pues afectan el desarrollo de la pubertad, el ciclo menstrual y el desarrollo folicular, actúan como disruptores

endócrinos; operan con diversidad química y funcional (Arata de Bellabarba, 2011; Gregoraszczuk y Ptak, 2011).

Óxido nítrico, mercurio y drogas neoplásicas

La falta de normas de higiene en los consultorios odontológicos reporta la exposición a los vapores de mercurio de las amalgamas dentales y a los vapores de óxido nítrico liberado por algunos anestésicos utilizados en odontología. Estos pueden bloquear la secreción de la gonadotropina por el hipotálamo, interrumpiendo la ovulación y provocando trastornos en la función reproductiva.

En enfermería las drogas neoplásicas, al administrarse sin seguir las normas de seguridad, también se convierten en factores de riesgo laborales que pueden provocar subfertilidad (Baird, 2013; Rowland *et al.*, 1992).

Cambios de turno

El cambio de turno en los trabajos provoca desequilibrio hormonal, por lo que ha sido señalado como probable riesgo laboral aunque de manera parcial y asociado a otras exposiciones como: metales pesados, solventes, pesticidas, sustancias químicas de limpieza, ftalatos, calor y ruido.

En general, han ido decreciendo las exposiciones riesgosas en los trabajos, gracias a la aplicación de las normas de seguridad e higiene, sin embargo, es difícil determinar los riesgos ocupacionales porque las trabajadoras que conciben fácilmente y a corta edad suelen abandonar el trabajo formal (Baird, 2013).

Estrés oxidativo y metales pesados

El EO es un fenómeno que no solo ocurre con el humo del tabaco, sino también con otros elementos como metales pesados (Mallok, Martínez-Sánchez, Flores-Sánchez y Alonso-Rodríguez, 2011) y el consumo de alcohol (Baird y Strassman, 2000). El espermatozoide es especialmente susceptible al EO por su alto contenido de este tipo de ácidos grasos en su membrana. El peróxido de hidrógeno, la molécula reactiva que da origen al EOR oxidrilo, es el que más daño hace al espermatozoide porque fragmenta su DNA, disminuye su movilidad y, como altera la membrana, afecta la capacidad de fusión con el óvulo (Dai, Wang, y Qiao, 2015; Mallok *et al.*, 2001).

Los metales pesados como el plomo (Pb) inducen el EO, pero en este caso, es un EO sistémico que coincide con una disminución de antioxidantes en el líquido seminal, con el consecuente daño a los espermatozoides y anormalidades en el aparato reproductor masculino (Mallok *et al.*, 2011). El efecto del Pb en la disminución de la fecundidad en la mujer es controversial, pero está asociado significativamente con el TPE en mujeres cuyas parejas han estado expuestas ocupacionalmente a él (Guerra-Tamayo *et al.*, 2003).

CONCLUSIONES

El tiempo para embarazo (TPE), definido como el número de ciclos sin usar anticonceptivos que le toma a una pareja sexualmente activa, alcanzar una concepción reconocida, es un estimado de la probabilidad por ciclo, de obtener una concepción clínicamente detectable. Un incremento en el TPE puede indicar pérdidas reproductivas en diferentes etapas (gametogénesis, transporte de gametos, etcétera.)

El TPE constituye una excelente herramienta para la vigilancia epidemiológica en salud reproductiva, a nivel poblacional. Es poco invasivo, tiene buena sensibilidad, puede ser medido retrospectiva y prospectivamente. La metodología ha sido estandarizada y validada

en varias poblaciones. Los sesgos pueden disminuirse, controlarse y evaluarse. Los principales confusores han sido ampliamente evaluados y sobre todo, dan una información de la pareja que funciona como evento centinela, la cual enciende una alarma, un foco rojo, para señalar dónde y cómo profundizar, según sean las circunstancias, evitando el sesgo de género. Puede medirse en meses y no necesariamente en ciclos, lo cual mejora la validez de las respuestas, permite incluir en la valoración pérdidas muy tempranas, integra información de la pareja, incorpora efectos de una gran variedad de procesos biológicos, es capaz de detectar riesgos, independientemente del mecanismo biológico a través del cual puedan estar operando y, además, supera el problema de la dicotomía que presenta la definición de fertilidad, contraponiendo el concepto de fecundidad.

Aunque múltiples factores pueden afectar el TPE, como por ejemplo, características sociodemográficas, exposiciones ambientales, farmacológicas, estilos de vida, etcétera., que influyen en uno o en ambos integrantes de la pareja, esta medición, ubicada en el contexto de análisis, orienta y focaliza los pasos a seguir, tanto si se analiza con enfoque poblacional como clínico, ya que incluso puede evitar la realización de pruebas invasivas o al menos reorientar las mismas, al considerar a quienes conforman la pareja como un todo.

Es un excelente método de vigilancia epidemiológica en ambientes laborales, es una herramienta clínica y epidemiológica de gran valor, ya que no es invasivo ni costoso y beneficia tanto a hombres como mujeres para la detección oportuna de riesgos o exigencias que puedan alterar la fecundidad. Especialmente, en el caso de riesgos químicos para los cuales no existen marcadores de exposición crónica o subcrónica, como por ejemplo, la exposición a plaguicidas organofosforados.

Igualmente ocurre con la valoración de riesgo reproductivo de algunos estilos de vida; por ejemplo el hábito del tabaquismo, cuyo riesgo se centró durante muchos años en el estudio de este hábito en la madre. Hoy por hoy sabemos que los riesgos reproductivos también implican al padre si tiene este hábito (Dai, Wang y Qiao,

2015) y que afectan el TPE. Otros ejemplos incluyen la actividad física y la nutrición, por mencionar los más comunes.

Se recomienda utilizarlo en el primer embarazo para controlar algunos factores gineobstétricos, sin que ello obste para tenerlo en cuenta en embarazos subsecuentes.

Finalmente se considera que es una herramienta útil a nivel laboral, ambiental y clínico para vigilar a la población general en tiempo y espacio.

REFERENCIAS

- Acevedo, B., Manzanares, M., Manau, D., y Chávez, M. (2012) Hábitos tóxicos y reproducción. Recuperado el 20 de junio de 2016 en http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2012_reprod_04_habitos_toxicos_dra_acevedo.pdf
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A. & Gupta, S. (2012) The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*, 10:49. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
- Arata de Bellabarba, G. (2011) Contaminantes orgánicos persistentes (COPs): Qué son y cómo afectan el medio ambiente y la salud. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 9(2), 34-36. Recuperado en <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/33637/1/editorial.pdf>
- Baird D. D. (2013). Women's Fecundability and Factors Affecting It. In E. Inc. (Ed.), *Women and Health* (pp. 193 - 207).
- Baird, D. D., Wilcox, A. J., & Weinberg, C. R. (1986). Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol*, 124(3), 470-480. Recuperado en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3740046>
- Baird, D. D. & Strassman, B. (2000). Women's fecundability and factors affecting it. In *Women and Health*, M. B Goldman. & M. C Hatch,. (Eds). New York: Academic Press, 126-137. Recuperado en <https://sites.lsa.umich.edu/bis/wp-content/uploads/sites/171/2014/09/Womens-Fecundability-and-Factors-Affecting-It.pdf>
- Bonde, J. P., Ernst, E., Jensen, T. K., Hjollund, N. H., Kolstad, H., Henriksen, T. B., ... & Skakkebaek, NE. (1998). Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet*, 352(9135), 1172-1177. doi:10.1016/S0140-6736(97)10514-1

- Brugo-Olmedo, S., Chillik, C., y Kopelman, S. (2003). Definición y causas de la infertilidad. *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 54(4), 227-248. Recuperado en <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/567/614>
- Carlson, B. M. (2014). *Embriología Humana y Biología del Desarrollo* (5ª ed.). Madrid: S.A. Elsevier España.
- Colin, A., Barroso, G., Gómez-López, N., Duran, E. H., & Oehninger, S. (2010) The effect of age on the expression of apoptosis biomarkers in human spermatozoa. *Fertil Steril*, 94(7), 2609-2614. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.043>
- Dai, J. B., Wang, Z. X., & Qiao, Z. D. (2015) The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J Androl*, 17(6), 954-960. Recuperado en <http://www.ajandrology.com/article.asp?issn=1008-682X;year=2015;volume=17;issue=6;spage=954;epage=960;aulast=Dai>
- Garry, V. F., Harkins, M. E., Erickson, L. L., Long-Simpson, L. K., Holland, S. E., & Burroughs, B. L. (2002). Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect*, 110 Suppl 3, 441-449. Recuperado en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241196/pdf/ehp110s-000441.pdf>
- Gini, C. (1977). First Investigations on the Fecundability of a Woman. In *Mathematical Demography. Biomathematics 6*. (pp. 367-371). Springer Berlin Heidelberg doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-81046-6_40
- Gregoraszcuk, E. L. & Ptak, A. (2013) Endocrine-Disrupting Chemicals: Some Actions of POPs on Female Reproduction. *Int J Endocrinol*, 2013, 828532. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/828532>
- Guerra-Tamayo, J. L., Hernández-Cadena, L., Téllez-Rojo, M. M., Mercado-García, A. del S., Solano-González, M., Hernández-Avila, M. y Hu, H., (2003). Exposición al plomo y su relación con el tiempo requerido para embarazo. *Salud Pública de México*, 45, 189-195. Recuperado en https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0036-36342003000800004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Harris, L. A., & Selgrade, J. F. (2014). Modeling endocrine regulation of the menstrual cycle using delay differential equations. *Math Biosci*, 257, 11-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2014.08.011>
- Hatch, E. E., Wise, L. A., Mikkelsen, E. M., Christensen, T., Riis, A. H., Sorensen, H. T. & Rothman, K. J. (2012) Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. *Epidemiology*, 23(3), 393-401. doi: <https://dx.doi.org/10.1097%2FEDE.0b013e31824cbaac>
- Hofny, E. R. M., Ali, M. E., Abdel-Hafez, H. Z., Kamal, E. E.-D., Mohamed, E. E., El-Azeem, H. G. A. & Mostafa T. (2010). Semen parameters and hormonal

- profile in obese fertile and infertile males. *Fertility and sterility*, 94(2), 581-584. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.085>
- Idrovo, Á. J., y Sanín, L. H. (2007). Resultados adversos en la procreación en mujeres trabajadoras en la floricultura colombiana: un resumen de la evidencia mediante metanálisis. *Biomédica*, 27(4), 490-497. Recuperado en <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v27n4/v27n4a04.pdf>
- Lim, H., Paria, B. C., Das, S. K., Dinchuk, J. E., Langenbach, R., Trzaskos, J. M. & Dey, S. K. (1997). Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell*, 91(2), 197-208. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80402-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80402-X)
- Lucía, A., Chicharro, J. L., Pérez, M., Serratos, L., Bandrés, F., & Legido, J. C. (1996). Reproductive function in male endurance athletes: sperm analysis and hormonal profile. *Journal of Applied Physiology*, 81(6), 2627-2636. Recuperado en <http://jap.physiology.org/content/81/6/2627>
- Lundsberg, L. S., Pal, L., Garipey, A. M., Xu, X., Chu, M. C., & Illuzzi, J. L. (2014). Knowledge, attitudes, and practices regarding conception and fertility: a population-based survey among reproductive-age United States women. *Fertility and sterility*, 101(3), 767-774. e762. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.006>
- Mallok, A., Martínez-Sánchez, G., Flores-Sánchez, R. M. a., y Alonso-Rodríguez, C. Á. (2011) Relación entre indicadores clínicos del espermograma y variables redox en infertilidad masculina. *Revista Cubana de Farmacia*, 45, 361-379. Recuperado en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Merritt, T., Mazela, J., & Merritt, A. (2013) Tobacco smoking and its consequences on reproductive health: the impact of a lifestyle choices including cigarette smoke exposure on fertility and birth defects. *Przegl Lek*, 70(10), 779-783. Recuperado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501794>
- Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*, 124(3-4), 229-236. Recuperado en [http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0378-4320\(10\)00414-8/pdf](http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0378-4320(10)00414-8/pdf)
- Puerta-Suárez, J., Giraldo, M., Cadavid, Á. P., y Cardona-Maya, W. (2014). Infecciones bacterianas del tracto reproductivo masculino y su papel en la fertilidad. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 79(3), 209-217. Recuperado en <http://www.revistasochog.cl/files/pdf/ARTICULORevision010.pdf>
- Rowland, A. S., Baird, D. D., Weinberg, C. R., Shore, D. L., Shy, C. M., & Wilcox, A. J. (1992). Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *New England Journal of Medicine*, 327(14), 993-997. Recuperado en <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199210013271405>

- Sapra, K. J., McLain, A. C., Maisog, J. M., Sundaram, R., & Louis, G. M. B. (2016). Successive time to pregnancy among women experiencing pregnancy loss. *Human Reproduction*, 29(11), 2553-2559. <https://doi.org/10.1093/humrep/du216>
- Schliep, K. C., Mitchell, E. M., Mumford, S. L., Radin, R. G., Zarek, S. M., Sjaarda, L., Schisterman E. F. (2016). Trying to conceive after an early pregnancy loss: An assessment on how long couples should wait. *Obstetrics & Gynecology*, 127(2), 204-212. doi: 10.1097/AOG.0000000000001159
- Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L., Shayeb, A. G., Bonde, J. P., Jensen, T. K., ... & Czernichow, S. (2013) BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 19(3), 221-231. doi:10.1093/humupd/dms050
- Slama, R., Eustache, F., Ducot, B., Jensen, T. K., Jorgensen, N., Horte, A., I., ... & Jouannet, P. (2002). Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod*, 17(2), 503-515. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.2.503>
- Veiga, M. C., Puccio, M. C., y Tamburelli, V. (2013) ¿Qué relación existe entre estrés, ansiedad e infertilidad. *Reproducción*, 28(3), 79-89. Recuperado en http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2013/vol_3/revision.pdf
- Wildenschild, C., Riis, A. H., Ehrenstein, V., Hatch, E. E., Wise, L. A., Rothman, K. J., Sorensen, H. T. & Mikkelsen, E. M. (2015) A prospective cohort study of a woman's own gestational age and her fecundability. *Hum Reprod*, 30(4), 947-956. doi: 10.1093/humrep/dev007
- Yeh, C. H., Chen, P. C., Chen, C. H., Hsu, C. F., Huang, R. L., Ding, D. C. & Chi, T. Y. (2016). Platelet-Derived Growth Factor in the Ovarian Follicle Attracts the Stromal Cells of the Fallopian Tube Fimbriae. *PLoS One*, 11(7), e0158266. doi:10.1371/journal.pone.0158266