# Nº 3

# RETRASO DE LA EDAD DE LA PROCREACIÓN E INFERTILIDAD. EL RECURSO A LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y SELECCIÓN DE EMBRIONES. EL PROBLEMA INTERGENERACIONAL

**Coordinadora: Natalia López Moratalla**
*Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Navarra. E-mail: natalialm@unav.es*
**Sara Palacios Ortega**
*Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Navarra. E-mail: sportega@alumni.unav.es*
**Marta Lago Fernández Purón**
*Hospital del Sur de Capio Hospitales. Madrid. E-mail: mlagofp@gmail.com*
**Nuria Chinchilla Albiol**
*Professor Managing People in Organizations. IESE Business School. Universidad de Navarra. E-mail: MChinchilla@iese.edu*
**Mercedes Beunza Santolaria**
*Periodista. E-mail: mercedesbeunza@yahoo.es*

## 1. El retraso de la edad para concebir influye en la fecundidad

La sociedad ha experimentado grandes cambios en los roles adjudicados tradicionalmente a hombres y mujeres. La incorporación de las mujeres al mundo laboral ha implicado que la formación del núcleo familiar se haya pospuesto hasta que hayan alcanzado el desarrollo profesional deseado. Lo que ha generado un retraso cada vez mayor en la edad de la maternidad. Pero el reloj biológico sigue su ritmo, y la capacidad reproductiva de la mujer no es igual a los 25 que a los 35 años.

Mientras que la tasa de esterilidad, incapacidad de concebir sin recurso a las técnicas de fecundación artificial, se mantiene en un 1% aproximadamente y no depende de la edad, la fertilidad ha descendido dramáticamente los últimos

años, llegando a afectar al 15% de las parejas. Y este descenso de la fecundidad es atribuible en primer lugar al envejecimiento de los gametos (óvulos y espermatozoides) con el paso del tiempo.

En la mujer, la maduración de los óvulos se realiza siguiendo estrictamente un ritmo biológico. La génesis de los óvulos se inicia en el desarrollo embrionario con la proliferación de las células progenitoras primarias. Con la madurez sexual, y por acción de la hormona estimulante del folículo (FSH), que transforma paulatinamente el folículo primordial, se produce periódicamente la maduración de un óvulo. La fecundidad es cíclica y su límite es la menopausia de la mujer, a diferencia de la fecundidad lineal del varón.

Aunque hasta el momento no existe un procedimiento estandarizado para evaluar el correcto funcionamiento de los óvulos, se ha demostrado que el número de folículos ováricos, la reserva ovárica, y la calidad de los oocitos van disminuyendo con la edad. La maduración de un oocito es el resultado de un largo y regulado proceso, especialmente consistente en la regulación de la expresión de los genes. Y el patrón de expresión de los genes cambia durante la maduración. Un grupo numeroso de genes se expresan de modo diferente en mujeres menores de 35 años y en mujeres de entre 37 y 39 años. Estos genes desempeñan un papel importante en la regulación del ciclo celular y el estrés oxidativo.

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

Aproximadamente entre el 25-35 % de los casos de infertilidad en la pareja se deben a factores masculinos. También la edad afecta a la fertilidad del varón. Las causas más comunes de infertilidad masculina están relacionadas con la calidad del esperma. Varios estudios afirman que a lo largo de los años el volumen del semen y la movilidad de los espermatozoides disminuyen progresivamente. La pérdida de movilidad puede deberse en parte a cambios en la función del epidídimo o de las glándulas sexuales accesorias y esas alteraciones suelen estar acompañadas de anormalidades en la morfología de los gametos y de un incremento del deterioro de su DNA.

Existen otros factores que pueden afectar a la calidad del esperma masculino. Cada vez son más los datos que apoyan el hecho de que la contaminación ambiental por óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono, plomo y otros metales pesados o la consumición de alimentos contaminados con los mismos, afectan gravemente a las funciones del esperma masculino tanto teniendo en cuenta los parámetros seminales clásicos como el daño de los gametos a nivel genómico. Desde hace más de una década, se sabe

que los pesticidas y los «disruptores endocrinos ambientales» son causantes de infertilidad y esterilidad en varones.

Además de la edad modifican la fertilidad otros factores como el tabaquismo, el sobrepeso y sedentarismo, la anorexia y la diabetes, y las formas de vida estresantes.

Las alteraciones genéticas, tanto de los óvulos como de los espermatozoides, pueden ocurrir con más probabilidad a medida que pasa el tiempo y puedan ser las causas subyacentes a la pérdida de fertilidad.

En resumen, los análisis de la infertilidad —medida como número de ciclos requeridos para concebir, con relaciones sexuales no protegidas ni física ni farmacológicamente— en función de la edad muestran que hay una clara tendencia a la disminución de la fertilidad a partir de los 35 años de la mujer. A la edad avanzada de la mujer se suma la del varón aunque la pérdida de fertilidad de los hombres se produce de manera moderada y a edades avanzadas.

Por otra parte, la confianza en que las técnicas de reproducción asistida solucionan los posibles problemas trae como resultado que cada vez son más las parejas que retrasan la edad de concepción de su primer hijo hasta después de los 30 años. Incluso, algunas mujeres han conservado sus oocitos congelados antes de los treinta años para acudir más tarde a las técnicas de FIV para su primer hijo.

Diversos estudios subrayan que este hecho lleva consigo un progresivo descenso de la fertilidad y un incremento gradual de las complicaciones durante el embarazo, y de alteraciones en el desarrollo del hijo, y su futura fertilidad, si los óvulos envejecidos llegaran a ser fecundados.

Algunas de las alteraciones de los gametos de los padres tienen influencia durante el desarrollo embrionario de los hijos, de forma que conllevan riesgo para la salud y además pueden pasar a las generaciones siguientes ya que estas alteraciones inducidas durante el desarrollo temprano pueden ser permanentes, a diferencia de los cambios que ocurren durante la vida adulta.

Es por ello un problema intergeneracional que requiere una atención especial y una información veraz que haga posible la reflexión.

## 2. Edad de la procreación y el invierno demográfico de occidente

Es un hecho que la fertilidad ha descendido. Alcanzar el equilibrio de natalidad que asegure el reemplazo generacional supone que nazcan 2,1 niños por mujer en cada país. Y la mayoría de los países está muy por debajo de esa tasa de natalidad.

Los modelos teóricos afirman que todas las naciones atraviesan tres fases de cambio demográfico, pasando de índices de natalidad decrecientes —situación actual de la mayoría de las naciones desarrolladas—, a índices por debajo del nivel de reemplazo —que atraviesan todos los países desarrollados, excepto Estados Unidos—, y finalmente a la recuperación con índices cercanos al nivel de reemplazo, logrados por unos pocos países del Norte de Europa, a través de la inmigración.

Quienes se adhieren a la hipótesis de la recuperación generacional dicen que la caída de los índices europeos de fertilidad puede deberse a que las mujeres posponen la maternidad. Según afirman los modelos teóricos, el resultado de la dilación para concebir puede ser permanente para la población en su conjunto, aún cuando no lo fuera para una mujer.

La ONU ha desandado una década de especulaciones sobre el invierno demográfico en occidente, para plantear ahora el viejo cálculo carente de rigor que asegura que cada país alcanzará el nivel de natalidad exigido para el recambio generacional para 2100, y entonces —amenaza de nuevo— no habrá reservas y recursos suficientes.

Sin embargo los datos reales de fecundidad difieren. Los Informes recientes de la Comisión Europea y del gobierno japonés, por ejemplo, asumen que la fertilidad se mantendrá cercana a los niveles actuales, que se encuentran alrededor de 1,3 en Japón y de 1,46 en Alemania.

Es muy significativo que la ministra de familia alemana, Kristina Schröder, anuncie que Alemania comenzará a pagar a familias para que use las tecnologías de FIV a fin de conseguir nacimientos, en mujeres en el límite de edad de su reloj biológico.

### 3. Falsos supuestos en los sistemas de control de la natalidad sobre el envejecimiento

Otro factor relacionado con la infertilidad-edad-envejecimiento de los gametos ha sido la percepción, sin base científica alguna, de las ventajas de los anticonceptivos hormonales y desventajas de los sistemas naturales.

En el primer caso se presupone que las hormonas retrasan el envejecimiento de los oocitos, al impedir la ovulación, pero no hay datos para concluir ese efecto.

En el segundo se afirmó que las fecundaciones que se generan en días alejados del periodo fecundo conllevarían, por el envejecimiento de los gametos, serias taras para los hijos, además de ocasionar numerosas muertes embrionarias.

El artículo de Gonzalo Herrán publicado en el número 75 de Cuadernos de Bioética «Retractación de artículos en bioética: propuesta de un caso paradigmático», analiza, con todo rigor, el influyente artículo publicado en 1976 por Bernard Häring[9] quien criticaba duramente al método de regulación natural de la fecundidad basado en la abstinencia periódica. Según sus afirmaciones sus críticas no se basaban en argumentos teológico-morales, sino en «abrumadoras» pruebas proporcionadas por la investigación biomédica.

Sus premisas fueron que hay una relación innegable entre la frecuencia del aborto espontáneo y la supermaduración de los espermatozoides y, en especial, de los ovocitos. Por ello el método del ritmo, tal como hasta entonces se había usado, causa una pérdida considerable de zigotos y existe una frecuencia relativamente alta de anormalidad cromosómica en

9 Häring B. «New Dimensions of Responsible Parenthood». *Theological Studies* 37, (1976), 120-132.

los fetos tras la fecundación de gametos envejecidos.

El supuesto carácter abortivo precoz atribuido por Häring al método del ritmo fue visto por bioéticos como conclusiones precipitadas y que además iban más allá de las conclusiones científicas de los autores en que se basa: los datos adolecían de sesgos de selección y estaban mal interpretados. Fueron manipulados a fin de convertir meras hipótesis y sugerencias en datos reales, sólidos y contundentes.

No hay datos en apoyo de que la fecundación retardada respecto al momento de la ovulación pueda actuar como causa de abortos espontáneos y malformaciones. Los estudios con animales, con el sapo Xenopus, muestran la relación de anomalías con la hipermaduración de los ovocitos dentro del folículo, lo que no tiene nada que ver con la abstinencia periódica: no hay ovulación diferida.

Esta falacia no ha sido retractada. Y el impacto social que causó continua fomentando el descrédito y la desconfianza hacia el sistema natural. Solamente en la voz «Contracepción» del Lexicon de Bioética, firmada por este autor, y publicado un año después de su muerte, no alude a los gametos envejecidos ni a los daños ligados a la práctica de los métodos naturales. Incluso en un articulo acompañante a «Contracepción» los autores afirman: «Todos los métodos de planificación familiar natural tienen la ventaja de ser absolutamente inofensivos. No implican riesgos, pues se ha demostrado que no existe el riesgo de los gametos envejecidos».

Esto es bien claro: la naturaleza se encarga de seleccionar los gametos para una fecundación cuando esta no está forzada artificialmente.

***La realidad natural es como es y no como las ideologías de cualquier signo quieren que sea para marcarle unos límites teóricos. La solución siempre viene de la mano de mirar la realidad sin prejuicios buscando las certezas que podamos alcanzar con el pleno rigor que exige el método científico.***

## 4. Recurso a las Técnicas de Reproducción Asistida

La tasa de infecundidad ha crecido hasta alcanzar al 15 % de las parejas. Y cada vez más se recurre a las Técnicas de Fecundación in vitro (FIV) para lograr un embarazo. A través de estas técnicas se ponen en contacto ovocitos y espermatozoides fuera del tracto reproductor femenino, en un medio de cultivo que facilite la fecundación.

Una forma de FIV es la ICSI (inyección de esperma intra-citoplasmática) en la que se realiza la inyección de un solo espermatozoide dentro del ovocito. Se ofrece a parejas con factores severos de infertilidad masculina, cuyas probabilidades de procreación mediante fecundación *in vitro* son limitadas.

En ambas formas de FIV se requiere la estimulación ovárica para conseguir más de uno o dos óvulos, que son los que maduran naturalmente por ciclo menstrual. La estimulación ovárica se requiere también en la Inseminación

y en algunos de los tratamientos de fertilidad.

Para inducir la ovulación se utilizan el citrato de clomifeno, gonadotropinas coriónicas humanas, o la hormona recombinante estimuladora del folículo. Algunas mujeres —sin que se pueda predecir con seguridad— presentan una respuesta excesiva de los ovarios a las hormonas exógenas y sufren el llamado Síndrome de hiperestimulación ovárica que les causa daños considerables. Además, aunque no existen suficientes datos concluyentes, se debe informar de que en algunos estudios se ha observado que las mujeres a las que se administraban las drogas de inducción ovárica durante más de 12 meses, tenían dos veces más riesgo de desarrollar cáncer que las que terminaban el tratamiento antes de un año. Tumores como el cáncer de útero, ovario, mama, melanoma maligno y linfoma de non-Hodgkin.

Estas técnicas arrastran dos deficiencias graves respecto al engendrar natural. En primer lugar, los gametos no se reconocen en su estado de maduración adecuado y en el medio natural de la fecundación sino que ésta se fuerza y se realiza careciendo de capacidad fecundante uno o los dos gametos. En segundo lugar, tanto al embrión en su etapa inicial de desarrollo, como al útero materno, se les priva de la comunicación materno-filial que es la que permite y facilita la anidación.

Y además existe una alarma creciente de neonatólogos y pediatras ante el mayor riesgo de padecer enfermedades y malformaciones en niños generados *in vitro* respecto a los engendrados naturalmente.

**5. ¿Qué ocurre con las mujeres de edad avanzada que recurren a técnicas de fecundación in vitro?**

Como se analiza en el artículo «Retraso de la edad de la procreación, incremento de la infertilidad y aumento del recurso a la reproducción asistida. Consecuencias en la salud de los hijos», publicado en el número 75 de cuadernos de Bioética, se conoce que la tasa de eficiencia baja con la edad de la mujer de forma drástica a partir de los 35 años, llegando a ser prácticamente nula a los 40. De forma que a partir de los 35-37 se aconseja usar los óvulos de una donante joven y, como trataremos después, someter a los embriones a un diagnóstico previo a la implantación por la frecuencia de anomalías cromosómicas que aparecen con la edad.

La European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) realiza cada año una publicación de los resultados obtenidos en los centros europeos. Según el último informe publicado en 2010 las tasas globales de eficacia rondan casi el 30% de embarazos generados por ciclo de estimulación ovárica. En el Informe anterior se separó el Índice de eficiencia de embarazo por grupos según la edad de la mujer. Se confirmaron así los datos conocidos. Los resultados con las dos técnicas —FIV e ISCI— muestran una disminución de la eficacia de alrededor de un 33% en los grupos de edad entre 30 y 39 años, a un 13% a los 40-44 años y un 1% a partir de los 45 años.

La inseminación artificial, que consiste en depositar una gran cantidad de espermatozoides en el momento de la ovula-

ción en el tracto reproductor femenino, bien en el canal cervical o en el interior del útero, tiene un índice de eficacia menor que las FIV: 14% por ciclo de estimulación ovárica. Cuando se acumulan 12 ciclos se consigue embarazo en un 77% a la edad de 30-34, que desciende hasta un 52% para las de edad de 40-45.

Es un deber ético informar, sin eludir datos incómodos para los centros de Reproducción Humana Asistida, de que cada vez se recurre más a donantes de óvulos o de esperma. Lo que, entre otras consecuencias diluye o rompe la estrecha relación filiación-paternidad, fundamental para el desarrollo personal y la estabilidad de la pareja.

## 6. Indicaciones para el Diagnóstico Genético Preimplantación (DGP) y el Cribado Genético Previo a la implantación (PGS)

El artículo «Selección de embriones humanos. Diagnóstico Genético Preimplantación», publicado en el mismo número 75 de Cuadernos de Bioética, analiza los 10 años de historia de las técnicas de diagnóstico para selección de embriones *in vitro*, mostrando las enormes deficiencias y errores, hoy por hoy, no subsanados.

El diagnóstico genético previo a la implantación (DGP) consiste en seleccionar los embriones generados *in vitro* que posean determinadas características genéticas, y en rechazar los que pudieran heredar un defecto genético, una predisposición genética o un sexo no deseado, antes de transferirlos al útero para continuar su desarrollo embrionario. Para ello se requiere una biopsia del embrión: Se le extraen una o dos células, generalmente en su tercer día de vida, cuando éste alcanza el estado de ocho células.

El análisis genético se lleva a cabo bien para detectar anormalidades cromosómicas y enfermedades ligadas al sexo —síndrome frágil X, distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia—, como para detectar alteraciones en genes causantes de enfermedades monogénicas, tales como la fibrosis quística, beta-talasemia, distrofia miotónica, o la enfermedad de Huntington. Desde su inicio, en 1990, el DGP se presenta como una opción al diagnostico prenatal invasivo previo al parto para aborto eugenésico.

Y por otro lado está la técnica del Cribado Genético Preimplantación (Screening Genético Preimplantatorio, PGS) con la que se analizan los embriones para descartar los que porten aneuploidias —cambios en el número de cromosomas—. Está indicado para mejorar las tasas de implantación en mujeres con edad avanzada, fallos en las FIV previas, mujeres que presentan abortos de repetición o en los casos en que hay un factor masculino severo. Para el análisis también se requiere de al menos una célula del embrión.

Estas tecnologías se han establecido en los centros de FIV de todo el mundo y el Cribado se recomienda a mujeres de edad avanzada para procrear, a fin de evitar embarazos de embriones con defectos cromosómicos. Pero resulta que hasta la fecha los estudios que se han centrado en este tema no han demostrado que así sea.

De hecho, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) ha publicado recientemente un artículo donde se dice que «no hay evidencia de que la realización rutinaria de esta técnica origine beneficio en mujeres con edad materna avanzada y que no hay tampoco datos suficientes para recomendarla en casos de abortos de repetición, fallo de implantación o factor masculino severo».

Sin embargo ambas prácticas eugenésicas, que implican la selección de embriones, parecen haberse convertido en un proceso rutinario en las clínicas de FIV. El Consorcio de laboratorios de análisis ligados a los centros de FIV, el (ESHRE PGD) ha realizado diez Informes anuales sobre los ciclos de FIV que incluyen el DGP y el PGS en los diferentes países de Europa.

El incremento del número de ciclos con que incluyen el diagnóstico (PGD y PGS) ha crecido desde el Informe I al X de 116 a cerca de 4000 en los años transcurridos. La mayoría de los ciclos con Cribado (PGS) corresponden a mujeres de edad avanzada para la procreación.

Varios aspectos exigen el deber ético ineludible de informar sobre esta forma de eugenesia que, además de serlo y destruir directa e intencionadamente la vida de seres humanos en su primera etapa, no cumple los requisitos mínimos de rigor de una investigación científica o biotecnológica.

a) No se han realizado las pruebas previas en animales para validar las técnicas por lo que existen serios errores en el diagnostico con falsos positivos y falsos negativos. El sistema de análisis ha resultado incapaz de detectar las alteraciones que se buscan; en parte porque la biopsia se ha tomado a los tres días cuando la situación de los cromosomas de una célula no es representativa de las células del embrión. Y también hay errores de diagnóstico porque la técnica no puede examinar todos los cromosomas.

Se han vuelto a analizar 166 embriones no transferidos después del Cribado realizado por indicación de edad avanzada de la madre y se ha mostrado que un 4 % eran falsos positivos y otros tantos falsos negativos. Es decir, el cribado detecta anormalidad cromosómica en las células pero no determina la constitución cromosómica exacta del embrión. No es válido.

b) Recientemente se ha podido constatar que algunos embriones desechados pueden eliminar sus defectos con el desarrollo dos días después de la biopsia. Es muy significativo el hecho ocurrido en julio de 2011. En la *reunión de la European Society of Human Reproduction and Embryology, celebrada en Estocolmo, se dio a conocer un estudio del equipo de Kearns que ponía de manifiesto que los embriones con células defectuosas a los tres días de vida, por tener cromosomas de más o de menos, pueden corregir realmente sus errores genéticos, dos días después.*

Ciertamente, son pocos los embriones desechados y que se donan para la investigación que salen adelante, pero la mayoría de los que sobreviven son normales. Esta posible recuperación de las células dañadas al inicio del desarrollo se trató ya en los años 90, pero no se quiso tener en cuenta. Ahora resulta difícil ignorarlo y debería suponer un cambio radical en los

diagnósticos previos a la implantación. Todos están de acuerdo en que hay que investigar esta cuestión, hasta el punto de que se plantea el deber de congelar los embriones anormales de modo que permanezcan en un estado viable hasta que se sepa con seguridad qué significa tal recuperación.

c) No se conoce con seguridad los efectos que la biopsia misma tiene en los embriones a los que se ha diagnosticado, seleccionado como sanos y transferido a la madre. Trabajos prospectivos que analizan comparativamente la salud de niños nacidos tras biopsia con otros nacidos por FIV e ICSI pero sin ella, en el mismo centro y en años parecidos, alertan sobre el incremento de la muerte perinatal, bajo peso y prematuridad a causa de la biopsia. Otros estudios habían puesto de manifiesto esta tendencia y se menciona una tasa alta de malformaciones.

Los datos no permiten por ahora una conclusión rigurosa, pero no pueden ignorarse, máxime cuando los estudios realizados en animales muestran un efecto negativo de la biopsia en el embrión, feto, neonato y adulto.

Aunque todos admiten que es muy dudoso un análisis basado en el estudio de una sola célula, y persiste la sombra de un efecto negativo de la biopsia sobre el normal desarrollo fetal, hay un esfuerzo por encontrar salida a la aplicación de estas técnicas. Se trata, dicen, de encontrar un equilibrio entre la autonomía de los progenitores —que presuponen el derecho a un hijo y a que sea sano— y la obligación de los clínicos de tener en cuenta la salud de los niños que nacen como resultado de estas tecnologías.

Sin embargo, el interés se centra en la supervisión por parte del Consorcio de los diversos laboratorios, a fin de asegurar el buen uso de los materiales comercializados para las técnicas, y que no se desprestigie un sistema que supone a las empresas y a los centros altas ganancias económicas. Y sin embargo, no se tienen en cuenta los graves problemas de lesiones y muertes provocadas, de uso de embriones humanos vivos para validar unas técnicas, etc. El grupo para la acreditación de los laboratorios ha realizado dos reuniones, con el patrocinio de la empresa EuroGentest, que comercializa los materiales para el diagnóstico.

***Estas técnicas* no son sólo una práctica eugenésica *sino que tienen serias* objeciones de ciencia. L*a probabilidad de éxito en el embarazo no aumenta por practicar el diagnóstico genético previo a la implantación, 3 días después de la fecundación, y contar los cromosomas. Un mensaje que debe conocer la sociedad.***

## 7. La crioconservación de óvulos y espermatozoides

En el caso de que la mujer padeciera un cáncer, cuyo tratamiento conlleva riesgo de infertilidad, se ha tratado de guardar crioconservados los óvulos aunque sin seguridad en lograr buenos resultados por la fragilidad de estas células. También se ha iniciado un procedimiento de crioconservación de biopsias de ovario pero aún está en fase experimental.

En el caso de los varones, el número de afectados ha aumentado en los últimos 20 años en la edad reproductiva, especialmente con leucemia, linfoma de Hodgkin y tumores de las células germinales del testículo. La perdida de fecundidad se ha intentado combatir con la crioconservación del semen antes de los inicios del tratamiento. Pero en el caso del tumor de las células germinales, de donde surgen los espermatozoides, están ya afectadas en el momento del diagnóstico, por lo que no sirve esta estrategia.

La idea de la congelación de los óvulos, que surgió en un inicio para paliar el descenso de la fecundidad de los enfermos de cáncer, se planteó posteriormente como un modo de conservar frescos los óvulos para un uso tardío. Sin embargo la técnica no ha dado resultados positivos.

**8. Riesgos para la descendencia en relación con la edad de la procreación**

La estimulación ovárica, acompañada o no de alguna de las técnicas de fecundación asistida, no está suponiendo de hecho una solución a la dificultad de procrear a edad más avanzada.

Además existe una alarma creciente de neonatólogos y pediatras ante el riesgo mayor de padecer enfermedades y malformaciones de los niños generados *in vitro* respecto a los engendrados, lo que conlleva el deber de un examen riguroso de las consecuencias de la aplicación de esta tecnología, a la que acuden cada vez más mujeres a causa de la edad.

Otros daños para la descendencia tiene que ver directamente con la edad de los progenitores. Figura entre ellos el riesgo mayor de un retraso del crecimiento intrauterino, que se define como la disminución patológica del ritmo de crecimiento fetal, cuando la madre es menor de 20 años o mayor de 35 años. Tiene como resultado un feto que no alcanza su potencial de crecimiento y está en peligro de sufrir complicaciones perinatales y muerte con mayor frecuencia que los fetos normales.

La edad materna avanzada se relaciona con un riesgo mayor de presentar anormalidades cromosómicas, como síndrome de Down y retraso mental. Por otro lado, la edad paterna se ha asociado con malformaciones y diversos desórdenes congénitos.

Un importante estudio, publicado recientemente[10] recoge que los hijos de padres de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de enfermedades, especialmente cáncer —las hijas de madres mayores tienen más riesgo de cáncer de mama y los hijos de padres mayores de cáncer de próstata—, diabetes y desordenes del desarrollo neuronal; concretamente autismo, desorden obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, desorden bipolar y tartamudez. Y muestra que la causa no es atribuible solo a falta de disyunción o reordenaciones cromosómicas, sino al envejecimiento natural de los gametos con el paso del tiempo.

10 Adkins, RM, Thomas, F, Tylavsky.FA, Krushkal, J «Parental ages and levels of DNA methylation in the newborn are correlated» *BMC Medical Genetics*, 12 (2011),471.

**9. ¿Qué significa el reloj biológico de la transmisión de la vida?**

A lo largo de cientos de millones de años la Evolución ha ido ajustando el mejor de los posibles procesos para transmitir la vida. Sin ellos las especies de mamíferos no hubieran permanecido y no estaríamos aquí. En el centro de la vida está la transmisión de la información genética de progenitores a prole.

Con la fecundación, natural o *in vitro*, ocurre el paso de un óvulo, alcanzado por un espermio, a zigoto, única realidad totipotente capaz de dar lugar al desarrollo del individuo. Esta transición óvulo-zigoto es una de las transformaciones más complejas y controladas de la biología. Y podemos añadir más exigentes. En efecto, sólo un óvulo y un espermatozoide, en un estado preciso de maduración —y con ello con la dotación genética en el estado exigido por el reloj biológico propio— pueden fecundarse mutuamente y dar lugar a un zigoto que «estrene nuevo» su programa de desarrollo y vida. Sólo entonces el zigoto tiene edad cero en su reloj y arranca a vivir sin envejecimientos que no corresponden a su edad. Su patrón genético está renovado.

El organismo cuenta con varios relojes que marcan los tiempos de los diferentes procesos corporales. Nos vamos a referir al que lleva la cuenta de la vida y hace que los individuos de cada tipo de especie tengan un máximo de años de vida. Es un reloj de arena al que se le da la vuelta al ser engendrado, al final de la fecundación, y que inexorablemente a los 110 años en nuestro caso habrá caído toda la arena al recipiente de abajo, si antes por enfermedad, escasez de medios de salud, o accidente no se ha truncado la vida. Un reloj al que no hay que darle cuerda.

Cada órgano, tejido, o sistema del organismo crece, madura y envejece a un ritmo diferente, pero lo hace dentro de un mismo organismo que tiene en cada etapa y a lo largo de su vida una edad concreta. No envejece a la misma edad el cerebro que los gametos, y no lo hacen a la misma edad los óvulos que los espermatozoides.

¿Cómo lleva el organismo la cuenta de la edad del individuo? Sistemáticamente cada vez que una célula se divide en dos, en su genoma se introduce una marca en unas zonas concretas o se elimina de otras. Estas marcas son químicas —una introducción o eliminación de un grupo *metilo*— en una de las cuatro bases que son los sillares de la larga cadena del ADN —en concreto la llamada *citosina*—. Significa por tanto que a lo largo del tiempo, los cromosomas de las diversas células del organismo presentan un patrón, concreto y especifico de edad y sexo, de *metilación de citosinas.*

¿Y qué ocurre con ese patrón cambiante de marcas químicas en el genoma? Algo tan importante que es así como se regula que unos genes se traduzcan a proteínas y otros no en cada momento y en cada parte del cuerpo. Así los riñones o los ojos empiezan a formarse, crecer, madurar, dejar de crecer, envejecer, a tiempos fijos y en el lugar que les corresponde, a una altura de la cintura o en la cabeza por debajo de la frente. Una alteración de esas marcas conlleva anomalías del

desarrollo, enfermedades ligadas a ese proceso, o predisposición a ellas.

La razón es muy sencilla: cada gen tiene delante una región, llamada promotora, que tiene que recibir una señal que indica que el gen debe traducirse a proteína. Si una citosina de la región promotora está tapada con un metilo la señal no llega. Es decir el cambio del patrón de metilación supone regular la expresión de los genes.

Durante el proceso de formación y maduración de óvulos y espermatozoides el genoma va adquiriendo un patrón de marcas propio y específico, lo que les permite si son fecundados transmitir la herencia genética con la impronta materna o paterna. Y lo más importante que ocurre en la fecundación es que esta impronta paternal, que les hace ser gametos, cambia drásticamente en esas horas: el genoma aportado tanto por el óvulo como por el espermio quitan marcas de unas zonas y ponen algunas marcas en otras zonas, de forma muy precisa, dando como resultado un patrimonio genético del hijo con las marcas propias del momento de inicio de la vida.

Si existen, en uno u otro gameto marcas que no son las que corresponde a un gameto maduro de un organismo de edad reproductiva, no se cambian en el proceso de fecundación y, por tanto, el hijo podrá recibir en algún momento de su desarrollo alguna señal equivocada.

Se entiende así que se presenten algunos *trastornos neurológicos* con más frecuencia en hijos de padres de edad más avanzada. Nos centramos en el autismo.

**10. Autismo**

El autismo es un desorden crónico que se presenta antes de los tres años de edad, y que comporta graves déficits del desarrollo y del comportamiento que dificultan las relaciones sociales, el lenguaje y la comunicación, y que ocasionan patrones estereotipados y repetitivos de comportamiento.

Su prevalencia ha aumentado en los últimos años, desde unos 5 casos a 50 casos por 10000 niños nacidos, que en cierta medida puede explicarse como consecuencia de la mejora en el diagnóstico. No obstante, diversos estudios relacionan la edad avanzada de los progenitores con el riesgo de los hijos a desarrollar autismo.

Se conoce una gama de genes cuya alteración tiene que ver con estos trastornos; la alteración puede ser por mutación heredada en un gen —más frecuente cuanto mayor es la edad— o por cambio en su sistema de regulación para traducirse a proteína. Estos genes son los responsables de la transmisión de señales en el cerebro, lo que explica que constituya un trastorno congénito del desarrollo de la función cerebral.

Aunque se observa una variedad de genes alterados en el autismo, todos ellos están implicados en la comunicación entre las células nerviosas[11]. Las proteínas que codifican se encargan de anclar bien los receptores de las membranas de las dos neuronas que interactúan entre si —sinapsis— permitiendo la transmisión

11 Brose, N «Autismo» *Mente y cerebro* 38 (2009) 36-41.

de las señales entre ellas. Otras, como la *reelina* es una proteína que contribuye a que las neuronas alcancen su exacta ubicación y tiendan conexiones correctas con otras neuronas. Ese déficit de la estructura cerebral afecta a las conexiones entre las diferentes regiones del cerebro. Entre otras, el hipocampo que colabora en la conformación de la memoria, especialmente la memoria emocional, el cerebelo que dirige los movimientos involuntarios y el tono muscular y las importantísimas conexiones del complejo amigdalino con el lóbulo frontal que integra lo cognitivo con lo emotivo, permite el reconocimiento de las emociones de los demás por la expresión de las caras, etc.

## 11. Buscando soluciones a un problema de dimensión intergeneracional

Los datos aportados ponen de manifiesto que para las complicaciones no deseables del retraso de la edad de la procreación del primer hijo no sólo no se ha encontrado soluciones satisfactorias, sino que además no parece que sea lo adecuado manipular el reloj biológico de la fertilidad femenina.

Es obvio que cambiar el reloj biológico sin consecuencias negativas para los hijos, y para la misma madre, no es posible. Ni la FIV, ni la congelación de los óvulos «jóvenes», resuelven la infertilidad provocada naturalmente por la edad. El retraso de la concepción supone, de hecho, un problema para la dimensión procreativa, de gran calado humano. Y además una grave hipoteca al alterar el patrimonio genético transmitido a las siguientes generaciones, a pesar de los intentos d una eugenesia previa a la implantación.

Se deduce, por tanto, la necesidad de un amplio debate social que reflexione sobre esta cuestión y aborde posibles medidas tanto laborales como sanitarias para modificar las formas de vida que generan este problema.

Como es lógico, no se trata de echar marcha atrás en el proceso de incorporación de las mujeres a la vida pública y laboral. Afortunadamente no tiene vuelta atrás y es cada mujer, cada familia, la que ha de decidir cómo realizar la conciliación vida laboral/vida familiar. Es cada familia la que tendría que poder elegir cuando traer al mundo su primer hijo.

Un punto de vista de gran interés para la reflexión y debate social, y que puede propiciar otros a favor de que la edad de la procreación no venga impuesta por factores externos, es el aportado por la profesora de «Managing People in Organizations» Nuria Chinchilla que recogemos a continuación: el valor añadido A la empresa de la paternidad y la maternidad.

## 12. La maternidad y la paternidad agregan valor a la empresa

Buscar la felicidad sostenible implica reconocer que hay realidades importantes en la vida que están por encima incluso del propio negocio y de la profesión. Una de esas realidades es la trayectoria familiar, concretamente los roles de madre y padre.

Hoy en día, los padres quieren compartir equitativamente con las madres las obligaciones de criar a sus hijos, no obstante, la mayoría reconoce que aún están lejos de conseguirlo, según demuestra una encuesta a casi 1.000 padres realizada por el Centro de Trabajo y Familia de Boston College.

En España, la tendencia es muy parecida a Estados Unidos. Hay un cambio cultural en el rol del padre (más voluntad de compromiso, de interacción y de participación), aunque no existe aún un cambio de conducta radical. La Rossa (1988) afirma que en la historia de la paternidad *la cultura en los padres ha evolucionado más rápido que su conducta.* Según el HETUS[12] los padres españoles con hijos menores de 10 años, dedican 1 hora y 31 minutos a sus hijos de media, mientras que las madres dedican más del doble, 3 horas y 7 minutos. Si bien es cierto que, analizando únicamente el tiempo de calidad, es decir, el tiempo que los padres dedican a sus hijos jugando, leyendo y haciendo los deberes, es exactamente igual en ambos casos: 23 minutos.

Por otro lado, una extensa parte de la literatura académica sobre la conciliación laboral y familiar se ha basado únicamente en el conflicto, es decir, en cómo las responsabilidades en el trabajo y en casa afectan negativamente a la vida de las personas. No obstante, en la última década ha surgido una nueva tendencia que analiza los beneficios de participar en distintos ámbitos (familia-trabajo-comunidad), y tener distintos roles. Aún falta un largo camino para recorrer, pero los primeros estudios demuestran que los padres que participan activamente en el cuidado de sus hijos y en el hogar desarrollan cualidades (empatía, liderazgo,..), competencias (gestión del tiempo, trabajo en equipo,…) y valores (paciencia, iniciativa,…) que son clave para la empresa del Siglo XXI.

Durante décadas el mundo giró en torno a un paradigma equivocado: la idea de que la vida personal, incluida la familia, era una especie de burbuja impermeable y que lo que ocurriera allí dentro no era determinante para el entorno. Hoy sabemos que la familia tiene un papel protagónico, porque en ella se forma el capital humano, personas. y el capital social, la capacidad de comprometerse y generar vínculos estables[13].

Una forma de ver el beneficio social y empresarial de tal conciliación es el análisis del enriquecimiento familia-trabajo, es decir, el grado en que las experiencias obtenidas en un rol mejoran la calidad de vida en el otro rol[14]. En el Centro Internacional Trabajo-Familia, de IESE Business School, hemos medido la percepción de enriquecimiento familia-trabajo como parte del «Índice de Empresas Familiarmente Responsables» (IFREI por sus iniciales en inglés). La medición, al mes de abril de 2011 se ha realizado entre

12 Harmonized European Times Uses Survey, HETUS, 2007.

13 Chinchilla, N. y Moragas, M. (2009), *Dueños de nuestro destino,* Barcelona: Ariel.

14 Greenhaus, J.H. y Powell, G.N. (2006), «When Work and Family are Allies: a Theory of Work-Family Enrichment», *Academy of Management Review,* Vol. 31, No. 1, pp. 72-92.

4.359 empleados repartidos en 22 países alrededor del mundo, de los cuales un 60% son hombres y un 40% son mujeres. A la pregunta «El cumplimiento de mis responsabilidades familiares ha enriquecido las habilidades interpersonales para tener éxito en el trabajo», los participantes respondieron con una media de 5,65 en escala de Lickert de 1 a 7, donde 7 significa «Totalmente de acuerdo», siendo la moda 7. A la pregunta «Superar los obstáculos en casa me ha dado más confianza en mis habilidades en el trabajo», los participantes respondieron con una media de 5,64. A la pregunta «Gestionar múltiples tareas en el hogar ha mejorado mi capacidad de realizar múltiples tareas en el trabajo» las respuesta fue 5,22. Y a la pregunta «Estar involucrado en el hogar me ha permitido comprender mejor a las personas en el trabajo» la respuesta es de 5,43.

Mc Nall, L.A.[15] hizo un meta-análisis de 25 estudios sobre los efectos del enriquecimiento trabajo-familia y encuentra correlación significativa de vivir la paternidad y maternidad con la satisfacción en el trabajo, el compromiso, la menor intención de dejar la empresa y la mejor salud física y mental del empleado.

Muchos empresarios se quejan del desequilibrio de los currícula: perfección técnica de los candidatos, pero con perfiles humanos que dejan mucho que desear. Lo cierto es que las competencias directivas más valoradas coinciden en gran medida con las que se desarrollan en la familia. La famosa orientación al cliente surge del hábito de pensar y actuar conforme a las necesidades de los miembros de la familia. La integridad surge del esfuerzo por ganarse la confianza del cónyuge y de los hijos, a base de ser coherente entre lo que se piensa, se dice y se hace, etc.[16]

Otra forma de ver la importancia para la empresa, es entender lo que significa el talento para la empresa y la dificultad de retener el mejor en cualquier etapa del ciclo económico. El talento es el producto de aptitud por actitud, o dicho de otro modo, las competencias del empleado por su compromiso con la empresa para ponerlas a trabajar en ella. Al tratarse de una multiplicación, si el compromiso de alguien para con la empresa es 0, aunque sus conocimientos y competencias sean geniales, su talento será igual a 0.

Las empresas tienen, pues, un reto ya perentorio: desarrollar unas políticas y una cultura organizacional que favorezca la conciliación entre el trabajo y la maternidad/paternidad de sus colaboradores, a fin de que se puedan concebir hijos y educarlos. Esta es una inversión necesaria para la sostenibilidad empresarial y social que entra dentro de sus deberes como institución con una gran Responsabilidad Social, ya que es la que más impacta en el día a día de las personas. En este sentido, la tasa de fecundidad real es de 1,4 niños por mujer en edad fértil (Eurostat, 2008), frente a los 2,1 hijos necesarios para llegar

15 McNall, L.A., Nicklin, J.M., y Masuda, A. (2010), «A Meta-Analytic Review of the Consequences Associated with Work-Family Enrichment», *Journal of Business Psychology,* 25, pp. 381-396.

16 Chinchilla, N. y Moragas, M. (2009), *Dueños de nuestro destino,* Barcelona: Ariel.

a la tasa de reposición y los 2,4 de la tasa de fecundidad deseada por los españoles (CIS, 2008).

La maternidad y la paternidad, además de ser una contribución enorme para salir del invierno demográfico en que nos encontramos y hacer viable el sistema de pensiones, hacen crecer a quienes las ejercen y agregan valor a la empresa. Según Alfonso Aguiló, «cuidar a los hijos es una gran fuente de humanidad» y según Katherin Ellison «el altruismo que despierta y desarrolla la maternidad es uno de los motores más poderosos que sacan adelante cada día a nuestra sociedad.

Además el IFREI 2011 confirma una correlación muy significativa entre el entorno empresarial flexible y familiarmente responsable y la intención de dejar la empresa. Esta baja de 5,74 a 2,23 en escala de Likert 1-7 cuando se pasa de una empresa sin políticas ni cultura que facilite la conciliación a una empresa flexible y familiarmente responsable.

Y el último estudio Edenred (1 septiembre 2011) a usuarios del ticket guardería recoge estos significativos datos: El 63% de los encuestados declara no tener tiempo suficiente para estar con sus hijos; y el 55% de trabajadores dejarían de trabajar para cuidar a los hijos.

En resumen, la maternidad y la paternidad agregan tres tipos de valor a la empresa: valor económico (menor intención de dejar la empresa, mayor rendimiento y desempeño, pasar de monotarea a multitarea, mejores relaciones interpersonales, liderazgo y trabajo en equipo,…); valor psicosocial (satisfacción con el trabajo, mayor compromiso,…) y valor moral (aprendizaje positivo y virtudes en el empleado-padre: mejor comprensión de los demás, aumenta la confianza en sí mismo, altruismo,…).

**Artículos disponibles en línea con la bibliografía científica de los temas tratados:**

López Moratalla, N., Palacios Ortega, S. «Retraso de la edad de la procreación, incremento de la infertilidad y aumento del recurso a la reproducción asistida. Consecuencias en la salud de los hijos. *Cuadernos de Bioética*, 75 (2011) (www. aebioetica.org)

Herranz, G. «Retractación de artículos en bioética: propuesta de un caso paradigmático» *Cuadernos de Bioética*, 75 (2011) (www. aebioetica.org)

López Moratalla, N. Lago Fernández Purón, M., Santiago, E. «Selección de embriones humanos. Diagnóstico Genético Preimplantación» *Cuadernos de Bioética*, 75 (2011) (www. aebioetica.org)

López Moratalla, N «Objeción de ciencia a Técnicas de Reproducción Asistida» 2010 (www.arvo.net)

Sánchez Abad, PJ, López-Moratalla, N «Carencias de al comunicación biológica en las técnicas de reproducción asistida» *Cuadernos de Bioética* 70, (2009), 339-355.