



**Universidad
Europea Madrid**



Trabajo Fin de Máster en Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida

ESTACIONALIDAD EN EL ÉXITO DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN

Alumno: Alicia Guardiola Cutillas

Tutor: Juan Carlos Martínez Soto

Alcobendas, 2021/2022

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
LISTADO DE ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE INFERTILIDAD.....	4
1.2. CICLO REPRODUCTIVO	4
1.2.1. FEMENINO	5
1.2.2. MASCULINO	6
1.1. CRONOBIOLOGÍA.....	7
1.2. SISTEMA NEUROENDOCRINO.....	8
1.3. REGULACIÓN MEDIOAMBIENTAL EN LA REPRODUCCIÓN	9
1.3.1. TEMPERATURA	10
1.3.2. FOTOPERIODO	11
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGÍA.....	14
3.1. DISEÑO DE LA REVISIÓN	14
3.2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
4. RESULTADOS	15
4.1. ESTACIONALIDAD EN CONCEPCION NATURAL: TEMPERATURA	15
4.2. ESTACIONALIDAD TRAS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA: TEMPERATURA.....	19
4.3. ESTACIONALIDAD EN CONCEPCIÓN NATURAL: FOTOPERIODO	21
4.4. ESTACIONALIDAD TRAS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA: FOTOPERIODO	23
5. DISCUSIÓN.....	26
6. CONCLUSIÓN	29
7. BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

La relación causal entre la reproducción humana y su estacionalidad, que concierne a las poblaciones de todo el mundo, ha sido y es un complejo misterio durante estos dos últimos siglos. Gran parte de las explicaciones de la estacionalidad fracasan en virtud de una investigación global inconsistente. El presente trabajo tiene como objetivo principal describir la posible influencia estacional en el éxito de la reproducción humana natural y asistida, y la identificación de los factores que determinan esa relación. Se han analizado dos factores medioambientales físicos que son la temperatura y el fotoperiodo. Se ha examinado que la temperatura y el fotoperiodo son importantes reguladores de la estacionalidad reproductiva en humanos, sobre todo en la reproducción natural. El fotoperiodo se ha determinado por las horas de luz solar basándose en la producción de melatonina, donde se describen los mecanismos de acción de esta hormona a nivel del sistema nervioso central y en las gónadas masculina y femenina. Entre los estudios revisados en la reproducción natural se ha observado una mayor frecuencia de nacimientos en los meses de primavera, cuyas concepciones serían veraniegas. La mayor probabilidad de concebir en verano se ha relacionado con un mecanismo hormonal modulado por el fotoperiodo y la temperatura. Se estiman mejores tasas de embarazo natural con temperaturas que rondan los 20°C y mayor tasa de nacimientos sobre los 15°C. Por el contrario, los resultados no han sido tan claros si lo mismo se aplica a los procedimientos humanos de tratamientos de reproducción asistida. Aun así, se observa una leve tendencia estacional parecida a la que sucede en la reproducción natural.

Palabras Clave: estacionalidad, temperatura, fotoperiodo, reproducción, humana, tratamientos de reproducción asistida (TRA).

ABSTRACT

The causal relationship between human reproduction and its seasonality, which concerns populations all over the world, has been and remains a complex mystery for the last two centuries. Most explanations of seasonality fail due to inconsistent overall research. The main objective of the present work is to describe the possible seasonal influence in the success of natural and assisted human reproduction, and the identification of the factors that determine this relationship. Two physical environmental factors have been analyzed, namely temperature and photoperiod. Temperature and photoperiod have been examined as important regulators of reproductive seasonality in humans, especially in natural reproduction. Photoperiod has been determined by the hours of sunlight based on melatonin production, where the mechanisms of action of this hormone at the level of the central nervous system and in the male and female gonads are described. Among the studies reviewed on natural reproduction, a higher frequency of births has been observed in the spring months, whose conceptions would be in summer. The higher probability of conceiving in summer has been related to a hormonal mechanism, modulated by photoperiod and temperature. Better natural pregnancy rates are estimated with temperatures around 20°C and a higher birth rate above 15°C. Conversely, the results have not been as clear if the same is applied to human assisted reproduction treatment procedures. Even so, a slight seasonal trend is observed, similar to what happens in natural reproduction.

Key words: seasonality, temperature, photoperiod, reproduction, human, assisted reproduction treatments (ART).

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABP: proteína fijadora de andrógenos

ACTH: adrenocorticotropa

CRH: hormona liberadora de adrenocorticotropa

FSH: Hormona foliculoestimulante

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

HHG: Hipotálamo-Hipófisis-Gónada

LH: Hormona luteinizante

NSQ: Núcleo Supraquiasmático

OMS: Organización Mundial de la Salud

PM: Partículas Móviles

PRL: Prolactina

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

TRA: Tratamientos de Reproducción Asistida

TRNV: Tasa Recién Nacido Vivo

TTP: Tiempo Hasta el Embarazo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE INFERTILIDAD

Actualmente, el 15% de las parejas presentan infertilidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infertilidad se define como el fracaso para lograr gestación clínica después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección. En las últimas décadas, este notable aumento, se puede deber a varios factores entre los que destacan la avanzada edad materna, alteración del semen, obesidad, enfermedades endocrinas, factores ambientales, etc. Se estima que afecta a 1 de cada 6 parejas en edad reproductiva. A diferencia de otras especies, el ser humano es altamente ineficiente en términos de reproducción. La tasa de fertilidad por ciclo es de alrededor de 20%.

La epidemiología de la infertilidad masculina y femenina es muy heterogénea. Se atribuye el 30% a factor masculino, 30% a factor femenino y 25% mixto. Además, se estima que el 15% de las parejas presenta infertilidad idiopática.

Como se ha comentado anteriormente, el 30% de los casos se debe a infertilidad femenina. Entre las principales causas se encuentra la disfunción ovulatoria (20%), disfunción tubárica (30%), alteración del moco cervical (5%) y factores etiológicos desconocidos (10%). Por otra parte, las principales causas de infertilidad masculina son trastornos hormonales, genéticos, vasculares, procesos infecciosos e inmunológicos, y factores etiológicos desconocidos (15%).

1.2. CICLO REPRODUCTIVO

La reproducción estacional ocurre en una época concreta del año. Este tipo de reproducción permite mantener un equilibrio entre la reproducción y los comportamientos de supervivencia. En este ciclo reproductivo, la reproducción se ve limitada en invierno mientras que en la primavera la reproducción es más exitosa. La reproducción en primavera es posible gracias al aumento del fotoperiodo y un clima moderado. Aunque los humanos no tengamos este tipo de ciclo reproductivo, la variación estacional en humanos está bien documentada, donde se cree que algunos

individuos se pueden ver influenciados por diferentes patrones estacionales y en consecuencia por factores medioambientales (1).

Se conoce como ciclo reproductivo estral al conjunto de acontecimientos fisiológicos que se producen en el ovario, con intervalos cíclicos de tiempo, como consecuencia de las variaciones en los niveles hormonales. El ser humano es de los pocos mamíferos que tiene un ciclo reproductivo menstrual, es decir, manifestado por menstruaciones. Por esta razón, la receptividad sexual se produce en cualquier momento del ciclo.

Los humanos, se reproducen de forma lenta, aunque continua. Sin embargo, pueden existir influencias medioambientales que inhiban la reproducción. Estas influencias ambientales pueden actuar como inhibidores estacionales en la población.

En muchas de las poblaciones humanas se han detectado cambios característicos en la distribución de los nacimientos y, por tanto, de las concepciones. Estos patrones estacionales pueden estar influidos por factores ambientales (fotoperiodo o temperatura), culturales o sociales (ciclos de subsistencia, estacionalidad de los matrimonios o presencia de periodos festivos y religiosos).

1.2.1. FEMENINO

El ciclo reproductivo femenino tiene una duración de 28 días, y lo presentan la mayoría de las mujeres desde los 12 años hasta los 40 años aproximadamente. Durante esta etapa fértil, paulatinamente, se secretan una serie de hormonas y ocurren cambios en la morfología de los ovarios y demás órganos sexuales. El inicio del ciclo comienza el día de la primera menstruación y termina el día previo a la siguiente menstruación.

El ciclo reproductivo femenino se puede clasificar en ciclo ovárico y menstrual. El ciclo ovárico se caracteriza por el proceso mediante el cual las hormonas hipotalámicas, hipofisarias y ováricas interaccionan para producir la ovulación mientras que el ciclo menstrual es el resultado a nivel endometrial de los cambios en los niveles hormonales que suceden durante el ciclo ovárico, desembocando en los sangrados menstruales.

Como se ha comentado anteriormente, durante el ciclo ovárico se secretan una serie de hormonas por parte del hipotálamo e hipófisis, donde también participa la corteza cerebral y sistema límbico. Estas hormonas son las encargadas de regular el ciclo mediante un complejo sistema de retroalimentación. Durante el ciclo ovárico, el hipotálamo libera de forma pulsátil la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) con el fin de estimular a la hipófisis anterior para que produzca las gonadotrofinas denominadas hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). La FSH estimula a las células de la granulosa del ovario y la LH a las células de la teca del ovario. Finalmente, la corteza ovárica secreta los esteroides sexuales estrógeno y progesterona.

El ciclo ovárico a su vez se puede dividir en dos fases, folicular y lútea. La fase folicular se encuentra situada en la primera mitad del ciclo, cuya función es el crecimiento folicular a través de la FSH, caracterizado por un aumento significativo de estradiol, culminando con la ovulación. Por otro lado, la fase lútea sucede en la segunda mitad del ciclo, justo después de la ovulación, distinguido por la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo.

El ciclo menstrual provoca cambios morfológicos en el endometrio. Las hormonas ováricas tienen un efecto sobre el endometrio, transformándolo de proliferativo, periodo caracterizado por el crecimiento del endometrio gracias al estradiol, a secretor por acción de la progesterona. Finalmente, la caída de los niveles de estradiol y progesterona causa la desintegración del cuerpo lúteo, desencadenando el sangrado menstrual.

1.2.2. MASCULINO

El ciclo reproductivo masculino depende de hormonas procedentes del hipotálamo, hipófisis y testículos. Los testículos tienen dos funciones principales, endocrina y exocrina. Concretamente, la función endocrina se encarga de secretar hormonas a través de las células de Leydig y de Sertoli mientras que la función exocrina se somete a la formación, mantenimiento y expulsión de los espermatozoides.

En la función endocrina, el hipotálamo, secreta de forma pulsátil la GnRH produciendo un aumento de FSH y LH en la hipófisis. Seguidamente, en el testículo, la

LH actúa en las células de Leydig produciendo testosterona con patrón diurno y espermatozoides. Por otro lado, la FSH interacciona con las células de Sertoli desencadenando eventos relacionados con la espermatogénesis. Al igual que sucede en la mujer, las concentraciones de las gonadotropinas se regulan por mecanismos clásicos de retroalimentación negativa.

La función exocrina es controlada y estimulada por la FSH, proceso que se caracteriza por la espermatogénesis. Aquí se desarrollan los gametos masculinos proceso que abarca unos 64-75 días. La espermatogénesis se produce en los testículos, concretamente en los túbulos seminíferos debido a la interacción de la FSH con los receptores de las células de Sertoli (localizadas en los túbulos seminíferos). Para que el proceso se puede iniciar, es necesaria la presencia de ambas gonadotropinas y de la testosterona. Este proceso se puede dividir en dos, la espermatogénesis (mitosis y meiosis) y espermiogénesis (maduración de los espermatozoides).

Los espermatozoides que se empiezan a formar en los túbulos seminíferos van madurando y adquiriendo su capacidad fecundante a lo largo del testículo y epidídimo. En el epitelio seminífero, las células de Sertoli secretan la proteína fijadora de andrógenos (ABP), necesaria para mantener los niveles apropiados de testosterona. Para poder completar el proceso de la espermatogénesis es importante la proteína que se segrega hacia la luz de los túbulos, la ABP. Además, esta proteína transporta la testosterona requerida para mantener una función normal del epitelio que reviste los túbulos eferentes y el epidídimo.

1.1. CRONOBIOLOGÍA

La Cronobiología se encarga de estudiar los mecanismos de los ritmos circadianos y sus aplicaciones en biología y medicina. La importancia del tiempo en la vida de un organismo se evidencia por la existencia de complejos mecanismos de medición del tiempo en la evolución, que permiten a los organismos tener relojes naturales que les ayudan a predecir posibles eventos. La mayoría de los organismos tienen relojes biológicos que muestran el tiempo transcurrido en segundos, minutos, días, meses y años que explican los períodos alternos de sueño y vigilia cada 24 horas o la aparición mensual de hormonas relacionadas con el ciclo menstrual de una mujer,

entre otros. La cronobiología, se ocupa de este reloj biológico, encargado de organizar en ciclos sincronizados con determinados cambios ambientales, las funciones corporales. Estos cambios ambientales pueden ser los ciclos de luz-oscuridad, la estacionalidad, los ciclos lunares y las mareas.

Hoy en día, se conoce que el reloj biológico se sitúa en el hipotálamo, concretamente, se trata de una agrupación de miles de neuronas que forman el núcleo supraquiasmático. Este núcleo es capaz de dirigir de forma independiente una amplia variedad de ritmos circadianos como los ciclos hormonales y la temperatura central. El reloj circadiano hipotalámico utiliza mecanismos neurales y humorales para transmitir señales cíclicas a todos los órganos y tejidos. Uno de estos mecanismos se basa en la producción de un mediador químico que solo aparece en la oscuridad: la molécula melatonina. Descubrir que ciertos genes implicados en los ritmos circadianos se expresan en ovario, oviducto, útero y placenta en mamíferos ha hecho pensar que la alteración del reloj biológico del organismo puede tener un efecto negativo en el embrión, desarrollo y embarazo (2).

1.2. SISTEMA NEUROENDOCRINO

La actividad hormonal de la glándula pineal está influenciada por el ciclo de luz-oscuridad y por el ciclo estacional, por ello, tiene un papel importante en el control neuroendocrino de la fisiología reproductiva. Aunque es evidente en animales de reproducción estacional, se han descrito fluctuaciones estacionales en humanos. La glándula pineal influye en la función reproductiva en varios niveles. Una de sus funciones es la inhibición de la GnRH a través del hipotálamo y adenohipófisis mientras que la otra es a nivel gonadal. La glándula pineal informa al organismo sobre la fase actual del día y del año.

En el ser humano, la glándula pineal se encuentra próxima al centro anatómico del cerebro. Se trata de un órgano que pertenece al sistema visual prevaleciendo en el ciclo de luz-oscuridad que perciben los ojos, cuyo objetivo es regular la cantidad de melatonina producida. Desde la retina, esta información fotoperiódica se transmite por medio de nervios simpáticos, hacia los núcleos supraquiasmáticos mediante la vía

retino-hipotalámica. Como la glándula pineal carece de neuronas, actúa de forma endocrina a través de la melatonina, afectando a la función reproductora.

En el hipotálamo, la GnRH permite la liberación de las gonadotropinas en la adenohipófisis. La FSH y LH favorecen la maduración gonadal y la esteroidogénesis, permitiendo al organismo reproducirse. La melatonina tiene un papel prácticamente determinante en la regulación de la síntesis y liberación de gonadotropinas. Su función es suprimir el efecto inducido por la GnRH, es decir, la liberación de ambas gonadotropinas

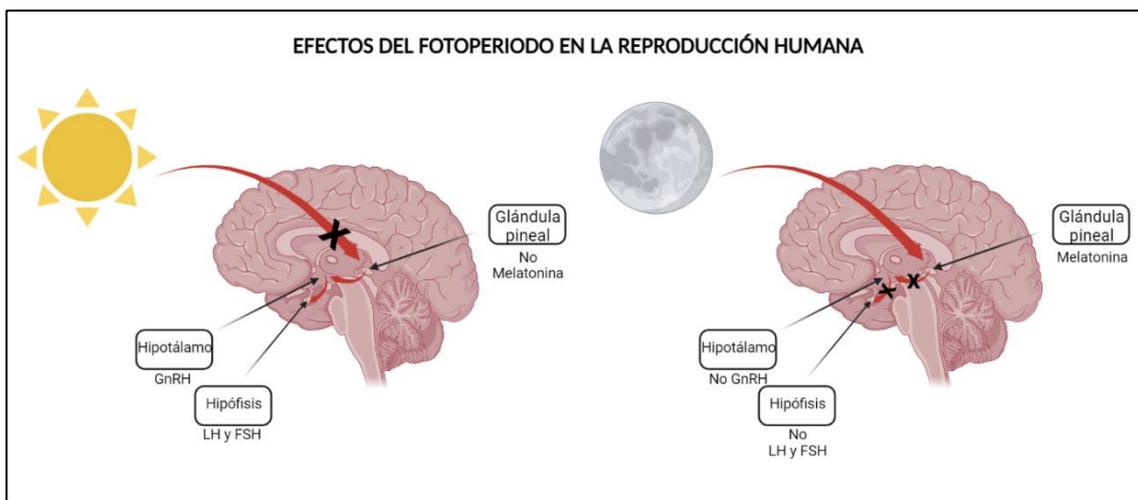


Figura 1. Efectos del fotoperiodo en la reproducción humana.

Este esquema muestra como la presencia o ausencia de luz permite la síntesis de melatonina y como esta hormona, a su vez, induce o suprime la liberación pulsátil de GnRh y en consecuencia de LH y FSH. En la representación de la izquierda se muestra la regulación de la síntesis y liberación de gonadotropinas en presencia de luz y la de la derecha en ausencia de luz.

1.3. REGULACIÓN MEDIOAMBIENTAL EN LA REPRODUCCIÓN

El efecto de la estacionalidad en la concepción natural es un hecho bien documentado en los mamíferos, incluidos los humanos. Así lo han demostrado diversos estudios epidemiológicos a nivel mundial, con diferentes patrones de impacto según el área geográfica estudiada. También existen estudios que evalúan los efectos estacionales en los tratamientos de reproducción asistida.

Las mujeres en su vida fértil pueden dar a luz una media de 15 hijos, sin embargo, el número se puede reducir de forma considerable por numerosos factores naturales y

antropogénicos. Este descenso de la fertilidad está asociado a diversos factores tanto sociales como medioambientales. Esta revisión bibliográfica, se va a centrar en los factores medioambientales para dar respuesta a los patrones estacionales reproductivos.

1.3.1. TEMPERATURA

Hay muchos mecanismos posibles por los cuales pueden ocurrir fluctuaciones estacionales. La temperatura puede determinar la estacionalidad de la reproducción. Las altas temperaturas tienen un impacto negativo en la reproducción humana a través de varios procesos que regulan la absorción de nutrientes y la asignación de recursos en mujeres embarazadas, interfiriendo en el desarrollo fetal.

En la mujer, la aclimatación al calor juega un papel fundamental durante el embarazo. Los efectos negativos ocurren debido a muchas causas diferentes que afectan la concepción, la implantación de la placenta, el desarrollo fetal y el parto. La temperatura adecuada para las concepciones exitosas oscila entre los 15-20°C. La gran mayoría de los países tiene valores superiores a los 20°C, por ello, gran parte de las poblaciones sufren efectos adversos por calor. (3)

Por otro lado, el hombre, necesita una temperatura escrotal de 2,2 Cº más baja que la temperatura intraabdominal para que se produzca una espermatogénesis y esteroidogénesis testicular normal. Es conocido, que las altas temperaturas pueden causar alteraciones en el semen, concretamente, un descenso de espermatozoides en el eyaculado.

En España, las dos estaciones que presentan temperaturas que abarcan desde los 15-20°C son primavera y otoño. Por tanto, los meses del año que presentan la temperatura adecuada para la concepción son abril, mayo, septiembre y octubre. Unos pocos grados superiores a los 20°C pueden tener efectos negativos más potentes para las tasas de reproducción que unos pocos grados inferiores a 15°C. En consecuencia, el calor podría actuar como un estresor en ambos sexos. (4)

1.3.2. FOTOPERIODO

El fotoperiodo se define como el ciclo de luz y oscuridad o la duración del día y la noche. Las especies fotoperiódicas emplean la duración del día para regular la reproducción. Los cambios del fotoperiodo los perciben por la duración de la secreción de la melatonina. Hoy en día, no se ha dilucidado si este mecanismo puede regular la reproducción en humanos.

La melatonina es una hormona lipofílica que se sintetiza en la glándula pineal, donde actúa como un transductor neuroendocrino de información periódica liberándose cíclicamente durante un periodo de 24 horas, con un pico máximo por la noche. En los días más cortos de luz solar hay una mayor secreción de melatonina mientras que en los días más largos de luz solar hay una menor secreción de melatonina. En consecuencia, en invierno, hay niveles mayores de melatonina que en verano. Esta melatonina sólo es una parte de la total producida en el organismo por otros tejidos como en el tracto gastrointestinal, retina y linfocitos, regulada por la alimentación.

Esta indolamina natural secretada en ausencia de luz deriva del aminoácido triptófano. Para poder secretar la melatonina, existe una relación entre la glándula pineal y la luz, la retina. La ausencia de luz activa los fotorreceptores de la retina liberando noradrenalina. Toda esta información neuronal se dirige hacia la glándula pineal activando las enzimas sintetizadoras de la melatonina y en consecuencia, su liberación. Una vez secretada, la melatonina actúa a través del núcleo supraquiasmático (NSQ) influyendo en la síntesis y liberación de la GnRH y gonadotropinas, hormonas relacionadas con la reproducción. Existen receptores para una fracción de la melatonina en las células de la granulosa, células lúteas, células de Leydig y de Sertoli.

La melatonina está involucrada en el resultado normal del embarazo, específicamente, con la calidad del ovocito, implantación del embrión, receptividad endometrial, desarrollo fetal y parto. Una de las funciones más importantes de esta hormona es regular los ritmos circadianos. Además, tiene funciones en la alteración del sueño, acciones antioxidantes y antiinflamatorias. Este se encarga de organizar los sistemas fisiológicos con los ciclos ambientales de 24 horas. Estos procesos fisiológicos son el sueño/vigilia, regulación de la temperatura corporal y la secreción hormonal.

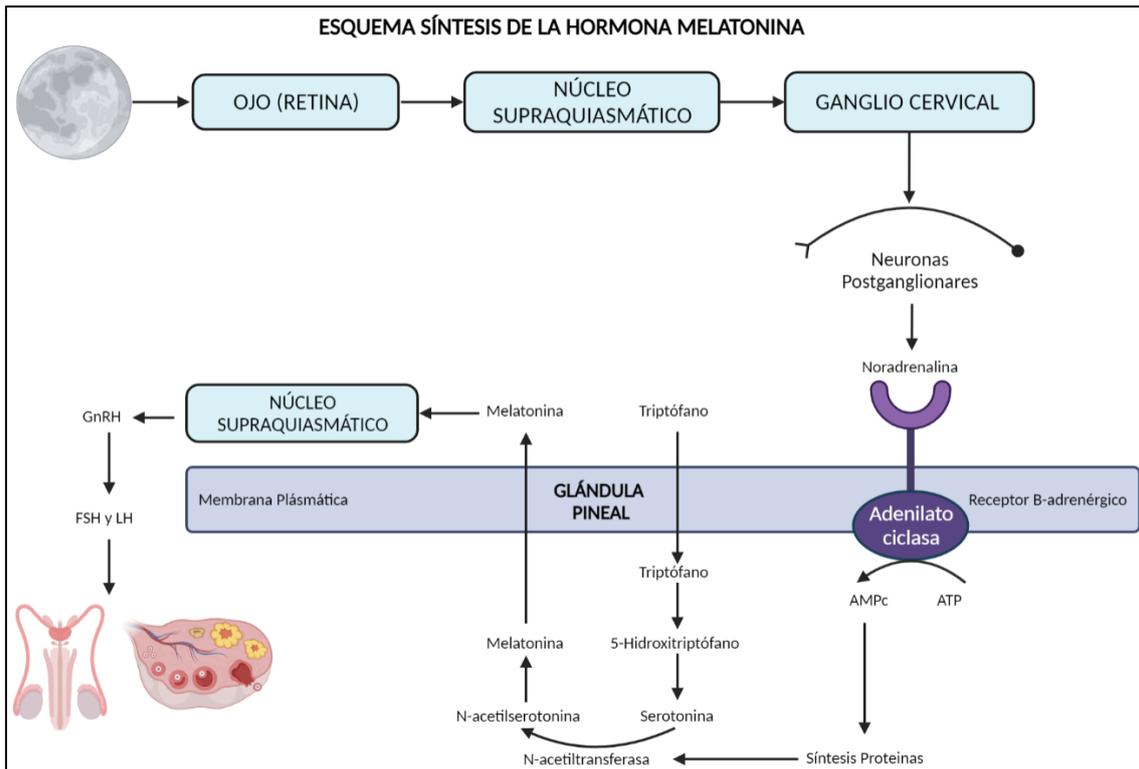


Figura 2. Esquema síntesis de la hormona melatonina.

En esta vía se representa la síntesis de melatonina. En primer lugar, el ojo a través de la retina no detecta el estímulo lumínico, produciendo una activación neuronal a través del NSQ y ganglio cervical posterior. Aquí las neuronas postganglionares liberan noradrenalina, y esta interactúa con el receptor β -adrenérgico de la membrana de la glándula pineal. Aquí, desencadena una serie de procesos incrementando la actividad del adenilato ciclasa y los niveles de AMPc, síntesis de proteínas y la activación de la síntesis de melatonina. La melatonina se secreta hacia el NSQ influyendo en la síntesis de las hormonas sexuales.

La melatonina es la principal hormona asociada al fotoperiodo. Sin embargo, existen otras hormonas secretadas a nivel neuroendocrino relacionadas con los ciclos de luz. El cortisol, denominada la hormona del estrés, es una hormona esteroidea regulada por el hipotálamo. Aquí, se encuentra la hormona liberadora de adrenocorticotropa (CRH) encargada de estimular o inhibir a la adrenocorticotropa (ACTH) en la hipófisis. En consecuencia, la ACTH activa la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. Al comienzo del día con la luz del sol se empieza a secretar cortisol y conforme anochece los niveles de cortisol disminuyen. La melatonina y el cortisol actúan como una pareja, es decir, según una hormona disminuye, la otra aumenta. Por esta razón, el cortisol puede actuar como un factor medioambiental inhibitorio de la reproducción. En España en verano, los días son más largos y la luz solar es abundante abarcando niveles mínimos de melatonina y máximos de cortisol mientras que en invierno es a la inversa.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Por todo lo expuesto anteriormente, se propone como hipótesis principal comprobar si la estacionalidad influye en las tasas de éxito de la reproducción, es decir, se quiere evidenciar que la probabilidad de conseguir una gestación favorable está condicionada con el mes-estación del año en la que se produce la concepción. Debido a que la salud reproductiva se ve afectada por factores medioambientales, sería de esperar, que estos factores extrínsecos, varíen a lo largo de los meses del año con patrones de influencia distintos en función del área geográfica y, por ende, afecten al éxito de la reproducción.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo principal evaluar el comportamiento reproductivo estacional en mujeres y hombres, y asociar la estacionalidad con las tasas de éxito tras diferentes técnicas en reproducción asistida

Los objetivos secundarios de este estudio son los siguientes:

- Relacionar la estacionalidad con la concepción natural en humanos
- Identificar los factores medioambientales que establecen la sincronía reproductiva.
- Analizar si la temperatura influye en la estacionalidad reproductiva en hombres y mujeres.
- Estudiar si las horas de luminosidad diaria afectan en la estacionalidad reproductiva en hombres y mujeres.
- Comprobar si el sistema neuroendocrino regula la estacionalidad reproductiva en hombres y mujeres.

3. METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO DE LA REVISIÓN

Este trabajo es una revisión bibliográfica de estudios científicos realizados sobre la estacionalidad en el éxito de la reproducción, con el fin de recopilar la información necesaria para establecer la influencia en las tasas de éxito de la reproducción humana y el papel de los factores medioambientales en la concepción. Para llevar a cabo la revisión, la búsqueda de artículos se centra en publicaciones humanas. Sin embargo, la mayor parte de los estudios encontrados tratan sobre los mamíferos no humanos, ya que este tipo de ensayos tiene una gran dificultad de ejecución en humanos.

3.2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se utilizaron bases de datos electrónicas con el propósito de compilar suficiente información veraz, relevante y actualizada para escribir esta presente revisión. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos científicos publicados entre los años 1990-2022 incluyendo el idioma castellano y mayoritariamente, el inglés. Los estudios que carecieron de suficiente fiabilidad y que no tenían acceso completo al texto no han sido utilizados.

Las bases de datos que han sido consultadas para recopilar información e introducir críticamente conceptos son el National Library of Medicine (PubMed y Medline), sCIELO y la búsqueda de artículos difundidos en revistas científicas como “Fertility and Sterility” y “Human Reproduction Update. También, se han consultado publicaciones electrónicas en la biblioteca Cochrane y CRAI Dulce Chacón.

Para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica, se utilizaron términos clave en inglés como “seasonality AND human reproduction”, “temperature AND human reproduction”, “photoperiod AND human reproduction”, “cronobiology AND human reproduction”, “seasonality AND natural reproduction AND human”, “seasonality AND assisted reproduction AND human”, empleando estratégicamente booleanos y acotando la búsqueda a los artículos publicados en las dos últimas décadas.

4. RESULTADOS

Las tasas de fertilidad varían según la estación del año en la mayoría de las poblaciones para las que se dispone de datos fiables. La estacionalidad de los nacimientos no es idéntica en todas las poblaciones. Por ejemplo, en el norte de Europa, la mayoría de los nacimientos tienen lugar en primavera (marzo a mayo), mientras que las tasas de natalidad más bajas se dan en otoño (octubre a noviembre). Por otro lado, la mayoría de los nacimientos en los Estados Unidos ocurren en el verano y principios del otoño (julio a septiembre), y menos en la primavera (marzo a mayo). Aunque se ofrecen varias explicaciones, las razones de estos cambios estacionales no se comprenden completamente. Quizás debería prestarse más atención a las características ambientales físicas, como la temperatura y la luz. Se ha sugerido que la temperatura y la luz, posiblemente a través de cambios hormonales, pueden afectar la calidad del semen, la frecuencia de las relaciones sexuales o la duración del ciclo menstrual y, por tanto, la fertilidad.

4.1. ESTACIONALIDAD EN CONCEPCION NATURAL: TEMPERATURA

El clima ha cambiado mucho a lo largo de la historia de la Tierra. Sin embargo, la reciente tasa de calentamiento supera con creces la tasa de cualquier calentamiento previo durante los últimos diez mil años. En las últimas décadas, la temperatura media de la superficie de la Tierra ha aumentado casi 1°C. Se espera que el cambio climático global tenga numerosos impactos en la salud humana, muchos negativos y algunos severos. Las mujeres embarazadas son particularmente sensibles al clima y la exposición ambiental debido a los cambios fisiológicos relacionados con las hormonas y los cambios inmunológicos.

A través de varios estudios epidemiológicos en distintas zonas geográficas del hemisferio norte se ha demostrado una distribución estacional en la tasa de nacimientos humanos. Existe un patrón estacional norteamericano donde se observa un descenso en la tasa de recién nacidos durante la primavera y un patrón estacional europeo, mostrando un aumento de dicha tasa en primavera. Existen varias hipótesis que tratan de explicar este patrón estacional como el efecto de la temperatura en la

espermatogénesis o ritmos circadianos mediados por el efecto inhibitor de la hormona melatonina (5).

Hemisferio Norte	Tasa RNV	Estación	Rango Temperatura
Norte América	Descenso	Primavera	10-18°C
Europa	Aumento	Primavera	14-20°C

Tabla 1. Resultados Estudio realizado por Paredes F. y Sevilla D. en el 2017 (5).

Estudio sobre la implicación de la temperatura en las tasas de Recién Nacido Vivo (RNV) durante la primavera en países pertenecientes al hemisferio norte.

Los cambios en la temperatura ambiente previa a la concepción pueden afectar la gametogénesis, perturbando el desarrollo del embrión. En particular, el estado de embarazo puede afectar directamente el desarrollo del feto y determinar el crecimiento del recién nacido. Sin embargo, se conoce poco el impacto relativo de la exposición al calor y al frío y la posible ventana vulnerable durante el embarazo. La gran mayoría de estudios que existen se han centrado en los efectos de las elevadas temperaturas y la tasa de nacimientos.

La temperatura ambiente o la duración de la luz solar pueden provocar cambios en el sistema endocrino, afectando aún más el desarrollo de la ovogénesis. En un estudio en China, se ha encontrado que el riesgo de parto prematuro es susceptible a los cambios de temperatura dentro de las 2 semanas de la concepción. A diferencia de la temperatura moderada, la exposición a temperaturas extremas (calor o frío) podría aumentar el riesgo de parto prematuro. Este estudio es corroborado por otro estudio en Suecia donde se encontró que la exposición al frío extremo afectó incrementando la tasa de parto prematuro (6).

País		PPP	Temperatura
Suecia	China	Mayor	Frío Extremo
		Mayor	Calor Extremo

Tabla 2. Resultados Estudio en China y Suecia realizado por Zhou G, Yang M, Chai J, Sun R, Zhang J, Huang H, et al. en el 2021 (6).

Estudio sobre la implicación de la temperatura en condiciones extremas en la Probabilidad de Parto Prematuro (PPP)

Un estudio australiano ha demostrado que las mujeres durante la primera semana de gestación expuestas a temperaturas superiores a los 20°C presentan una duración de la gestación mayor que las mujeres expuestas a temperaturas inferiores entre los 15-20°C. Por otro lado, las mujeres expuestas a temperaturas superiores a los 20°C durante la última semana antes del parto comprenden un descenso en la duración de la gestación, es decir, se produce un mayor riesgo de parto prematuro a diferencia de las gestantes expuestas a un rango de 15-20°C. Además, los recién nacidos de las mujeres embarazadas expuestas a ese rango de temperatura durante la última semana de gestación presentaban mayor peso. Este estudio presenta el hallazgo de la importancia de mantener un rango de temperatura óptimo durante el embarazo para reducir el riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer. (7).

Australia			
DGPSE	RPUSE	BPNUSE	Temperatura
Menor	Menor	Mayor	15-20°C
Mayor	Mayor	Menor	>20°C

Tabla 3. Resultados Estudio Australiano realizado por Li S, Wang J, Xu Z, Wang X, Xu G, Zhang J, et al. en el 2018 (7).

Estudio sobre la implicación de la temperatura en la Duración de la Gestación en la Primera Semana de Embarazo (DGPSE), en el Riesgo de Parto en la Última Semana de Embarazo (RPUSE) y en el Bajo Peso al Nacer Parto en la Última Semana de Embarazo (BPNUSE).

La evidencia de hoy en día relaciona la exposición materna a temperaturas extremas con un mayor riesgo de muerte fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer y defectos de nacimiento. Además, la exposición al calor se asocia con signos de inflamación y estrés oxidativo afectando al desarrollo vascular de la placenta, descenso del flujo sanguíneo uterino y placentario-fetal. Las mujeres embarazadas son susceptibles al aumento de la temperatura ambiente y las olas de calor, ya que su capacidad de termorregulación se ve comprometida (8).

Numerosos estudios en animales demuestran el grave impacto del calor en el crecimiento folicular y competencia de los ovocitos provocando un descenso en la reserva ovárica de ovocitos. A nivel molecular, el estrés por calor puede afectar el crecimiento y la competencia de los ovocitos al interrumpir la biosíntesis de hormonas

esteroideas, alterar las transcripciones maternas involucradas en la maduración de los ovocitos y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (8).

Por otro lado, en el varón, la exposición de los testículos a temperaturas elevadas puede conllevar un descenso de la fertilidad afectando a la concentración, motilidad, morfología e integridad de la membrana de los espermatozoides. Además, esas elevadas temperaturas generan mayor número de ROS provocando daños en la membrana plasmática y fragmentación nuclear del espermatozoide. El calor puede afectar a los espermatocitos y espermátides, lo que resulta en una disminución de la producción de espermatozoides y un incremento en el número de espermatozoides con morfología anómala.

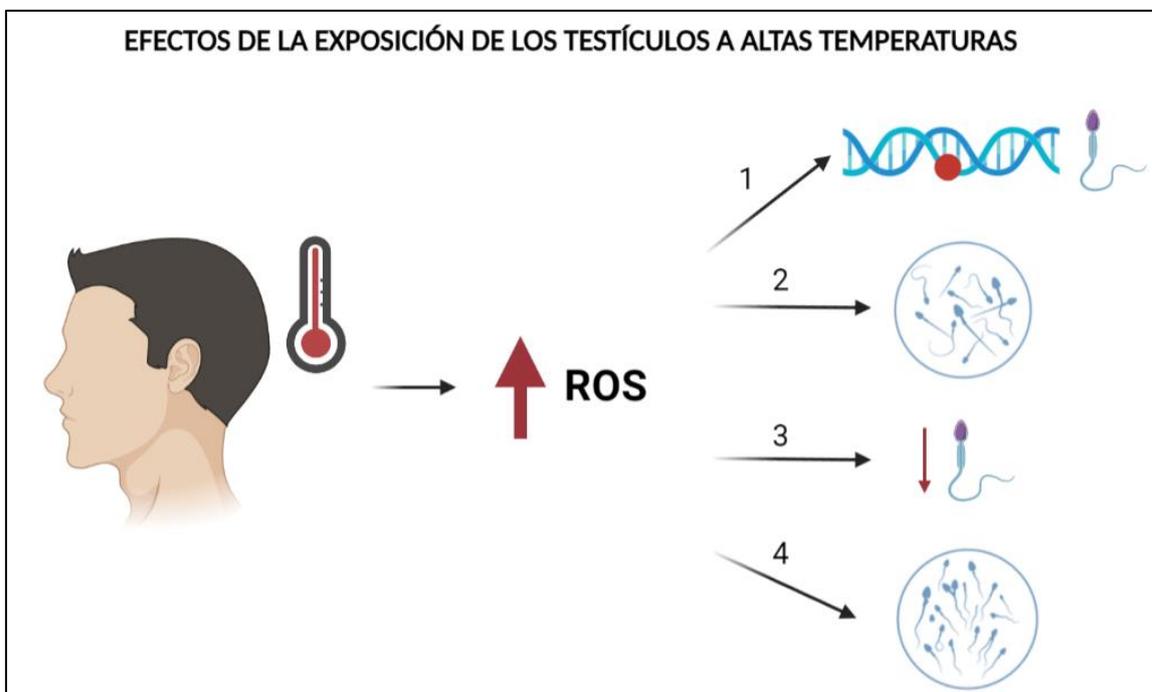


Figura 3. Efectos de la exposición de los testículos a altas temperaturas.

Este esquema muestra como la exposición de los testículos a temperaturas elevadas está implicado en la reducción de la fertilidad por la formación de ROS. Esto provoca fragmentación nuclear en el DNA del espermatozoide (1), reducción de la motilidad de los espermatozoides (2), disminución de la concentración de los espermatozoides (3) y alteración de la morfología en los espermatozoides (4).

Esto es respaldado por diversos estudios clínicos que sugieren que ligeras diferencias en la temperatura testicular pueden inducir cambios en la espermatogénesis. Estas alteraciones son consecuencia de la alta sensibilidad que presenta la síntesis de DNA testicular a la temperatura, siendo esta temperatura máxima

de 31°C. Se asocia un aumento de 1 °C con una disminución del 14 % en la espermatogénesis (9).

4.2. ESTACIONALIDAD TRAS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA: TEMPERATURA

La evidencia disponible sobre la variación estacional y el éxito de los TRA es contradictoria. Algunos estudios que intentan relacionar un patrón estacional con resultados de los TRA no han encontrado ninguna asociación. Sin embargo, algunos estudios de Europa, Norte América y Asia han sugerido tasas más altas de implantación y nacidos vivos para los ciclos que comienzan en primavera/verano. Por otro lado, otros estudios de Norte América han insinuado mejores resultados para los ciclos que comienzan en otoño/invierno.

Un estudio norteamericano muestra un patrón modesto de asociación, demostrando que los resultados de los ciclos durante el verano tienen una mayor incidencia al éxito de implantación, embarazo clínico y nacimiento vivo en comparación con las demás estaciones. Además, este estudio es consistente con otros estudios previos realizados en Israel y China coincidiendo en mejores resultados de los ciclos de FIV con embriones congelados en verano (4).

	Temperatura	TI	EC	TRNV
Norte América	32°C	Aumenta	Aumenta	Aumenta
China	30°C	Aumenta	Aumenta	Aumenta
Israel	29°C	Aumenta	Aumenta	Aumenta

Tabla 4. Resultados Estudio en Norte Americano realizado por Bronson FH. en el 1995 (4).

Estudio sobre la implicación de la temperatura en la Tasa de Implantación (TI), Tasa de Embarazo Clínico (EC) y Tasa de Recién Nacido Vivo (TRNV).

Varios estudios informaron variaciones estacionales en pacientes sometidas a un TRA, pero sus resultados son contradictorios. En Reino Unido, un estudio en Bristol encontró que la variación estacional no estaba asociada con la respuesta ovárica o la receptividad endometrial, mientras que otro estudio en Liverpool encontró tasas más altas de implantación y embarazo en el ciclo de verano. Estudios realizados en las regiones subárticas de Omsk (Rusia) y Alberta (Canadá) comparten un clima continental

húmedo similar. Sin embargo, el estudio de Omsk mostró tasas de embarazo más altas en verano y otoño, mientras que el estudio de Alberta no encontró una diferencia estacional clara en las tasas de embarazo. Un estudio israelí informó que las fluctuaciones en los resultados de FIV no se determinaron estacionalmente, mientras que otro estudio de Jerusalén encontró que la calidad del embrión y las tasas de fertilización se ven afectadas por la estación (10). Finalmente, estudios en la región subtropical indicaron un aumento significativo en la tasa de embarazo en verano y otoño en ciclos de FIV con embriones en fresco.

Según un estudio de cohorte retrospectivo norteamericano las transferencias de embriones congelados con fechas de recuperación de ovocitos en verano tienen un 45% más de probabilidad de embarazo clínico y un 42% más de probabilidad de nacido vivo en comparación con las fechas de recuperación de ovocitos en invierno. Además, observaron un 41% más de probabilidad de embarazo clínico y un 34% más de probabilidad de nacido vivo en aquellas recuperaciones con una temperatura que abarca 17-33°C con respecto a las recuperaciones con una temperatura de 6-17°C. Las temperaturas más cálidas durante la recuperación de ovocitos se asocian con una mayor probabilidad de embarazo clínico y nacimiento vivo entre ciclos de transferencia embrionaria congelada. Las asociaciones consistentes observadas con el historial de recuperación de ovocitos sugieren que cualquier efecto estacional en el éxito de los TRA está relacionado con la función ovárica. Sin embargo, para las transferencias en fresco no se encontraron diferencias en la incidencia de nacidos vivos por temporada en la recuperación de ovocitos, aunque se mostró un leve aumento de probabilidad de embarazo clínico para las recuperaciones en junio y julio (11).

RECUPERACIÓN DE OVOCITOS		
	VERANO	VERANO (17-33°C)
	TEC	TEC
EC	45%	41%
TRNV	42%	34%

Tabla 4. Resultados Estudio en Norte Americano realizado por Correia KFB, Farland LV, Missmer SA, Racowsky C. en el 2022 (11).

Estudio sobre cómo la temperatura en la recuperación de ovocitos influye en la Tasa de Embarazo Clínico (EC) y Tasa de Recién Nacido Vivo (TRNV) cuando se transfieren embriones congelados (TEC).

4.3. ESTACIONALIDAD EN CONCEPCIÓN NATURAL: FOTOPERIODO

El fotoperiodo tiene un profundo impacto en la implantación del embrión. Dado que los humanos en España están expuestos a más horas de luz durante la primavera y el verano, es importante comprender el efecto de la exposición a la luz a largo plazo en las tasas de implantación de embriones, tasas de gestación y TRNV, y en consecuencia observar si hay una tendencia estacional significativa en estas tasas.

La evidencia clínica ha demostrado que la exposición por la mañana a la luz solar mejora la fertilidad femenina. Varias investigaciones analizaron tres hormonas reproductivas, FSH, LH y prolactina (PRL). Los resultados de estos estudios demuestran que la exposición matutina a la luz solar en mujeres en fase folicular aumenta la secreción de las hormonas reproductivas promoviendo el crecimiento del folículo ovárico y aumentando las tasas de ovulación. Este mismo estudio demuestra una correlación positiva entre la intensidad de luz solar y las concepciones de forma natural. Se demuestra que existe una relación temporal ya que se encuentra que los periodos donde aumenta la intensidad de luz solar preceden a los periodos de aumento de las concepciones en diferentes culturas y áreas geográficas. Los resultados sugieren que la intensidad de luz solar está directamente asociada con la estacionalidad de la concepción(12).

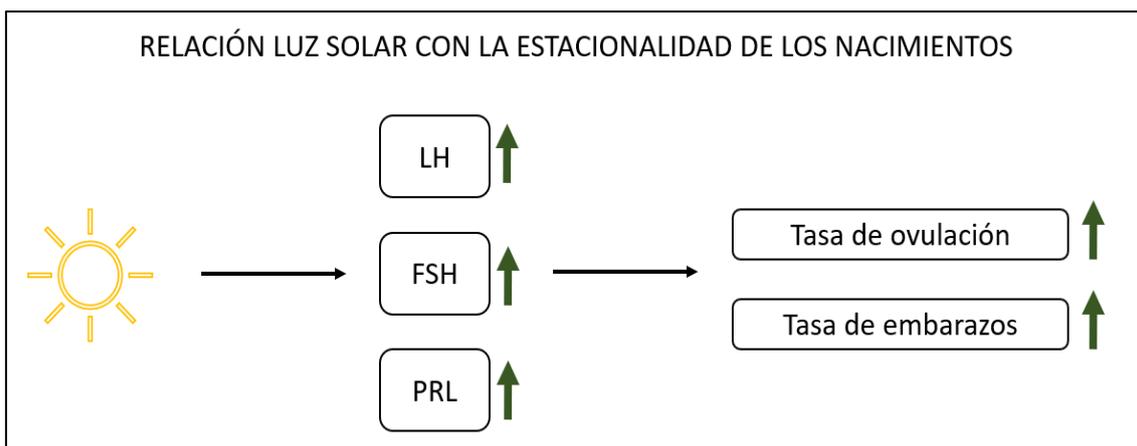


Figura 3. Relación luz solar con la estacionalidad de los nacimientos (Elaboración propia).

Este esquema muestra la relación existente entre la luz solar con la estacionalidad reproductiva humana. Indica cómo la incidencia de luz solar permite la síntesis de hormonas reproductivas y como estas, a su vez, inducen mayores tasas de ovulación y de embarazos.

Otro estudio previo presenta similares resultados al anterior. Se estima que el aumento en las tasas de concepción se puede encontrar en la mayoría de los países de Europa en primavera. Esto se debe al aumento de las horas de sol debido a las temperaturas y el fotoperíodo presentes durante esta época del año. El papel de la temperatura en la reproducción a menudo se asocia con la fertilidad masculina, y se ha demostrado que el fotoperíodo se correlaciona con la fertilidad femenina (13).

En la investigación de Roenneberg y Aschoff se encontraron fuertes correlaciones entre el fotoperíodo y el momento de la concepción en la zona templada y en la de mayor latitud de los trópicos. En su estudio, Levine sugirió que la supresión de la espermatogénesis observada durante el verano en poblaciones de latitudes medias a latitudes más cálidas puede deberse en parte a la sincronización fotoperiódica de un ritmo circanual endógeno (4).

Hay regiones que presentan variaciones estacionales en el número de horas de luz, se ha evidenciado que las tasas de embarazo disminuyen durante los oscuros meses de invierno y aumentan durante los soleados meses de verano, lo que lleva a tasas de natalidad más altas en primavera. Además, se observan tasas más bajas de ovulación y fertilidad endometrial durante los largos y oscuros inviernos (14).

Por otro lado, la investigación de Tamura et al. sugiere que la producción insuficiente de melatonina puede estar involucrada en el desarrollo del aborto espontáneo o recurrente. El aborto recurrente se asocia con daño oxidativo y desequilibrio inmunológico. En este contexto, la melatonina actúa como un potente reductor de radicales libres con efectos inmunomoduladores. Además, la melatonina estimula la secreción de progesterona e inhibe la síntesis de prostaglandinas, que se sabe que estimulan el aborto espontáneo y el parto prematuro (15).

Un estudio de los Estados Unidos ha demostrado que las hormonas reproductivas muestran una variación estacional significativa tanto en hombres como en mujeres, con una mayor función del eje HHG a finales de la primavera y principios del verano. Así que este hecho tiene un impacto sobre la fertilidad. La función reproductiva en humanos es estimulada por el alargamiento de la luz del día en la primavera, y

algunos han argumentado que la melatonina es responsable de mediar estos efectos sobre la fertilidad (16).

4.4. ESTACIONALIDAD TRAS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA: FOTOPERIODO

Se han observado cambios estacionales en la concepción natural en poblaciones humanas, pero no está claro si lo mismo se aplica a los procedimientos humanos de reproducción asistida. En un estudio retrospectivo se estudió la influencia ejercida por los ciclos de luz/oscuridad sobre la ovulación, no encontrándose relación alguna. Esto puede deberse a la supresión de la glándula pituitaria y al uso de gonadotropinas exógenas que permiten un control completo del sistema ovulatorio. En un estudio estadounidense tampoco se hallaron diferencias estacionales en las tasas de implantación ni de embarazo. En definitiva, no consiguieron demostrar un efecto significativo de la estacionalidad sobre los resultados de los ciclos de FIV con embriones en fresco y congelados. Una posible explicación podría ser que el control farmacológico, la estandarización de los equipos y procedimientos de laboratorio, predominan sobre los ritmos estacionales y reducen el impacto de cualquier influencia estacional (17). Recientemente, se ha realizado otro estudio donde no se han encontrado asociaciones consistentes en las tasas de embarazo en ciclos de FIV con embriones en fresco y recuperación de ovocitos con las horas solares del día (11).

En contraposición, en otro estudio, sí se encuentra una mejora significativa en los resultados de la concepción tras TRA para los ciclos realizados durante primavera y verano en comparación con los realizados en octubre e invierno. Este estudio indica que realizar los ciclos de reproducción asistida durante la estación de mayor horas de luz conllevaría un mayor beneficio en el éxito de la concepción tras TRA (12). El pico de concepciones logradas por inseminaciones artificiales se encuentra en otoño (13). Un estudio posterior muestra una variación estacional de las horas de luz del día significativa en las tasas de embarazo y calidad del embrión en humanos que se han sometido a un TRA (18).

Un estudio realizado en China mostró una tendencia hacia tasas de embarazo clínico con ciclos de FIV de embriones en fresco más bajas en febrero y marzo, pero no alcanzó una diferencia significativa. Una explicación de las fluctuaciones mensuales en las concepciones es el cambio climático con la exposición a la luz solar y los efectos directos de la melatonina o los neurotransmisores en los diferentes órganos diana. Un estudio de Finlandia sugirió que la secreción de melatonina aumenta durante octubre y noviembre cuando la cantidad de luz del día es escasa mientras que la actividad ovárica disminuye (18).

El tratamiento con melatonina se ha estudiado en diferentes condiciones y durante el período gestacional. Varios estudios han demostrado que la administración de melatonina desde el principio de los TRA, mantenida durante el embarazo, se ha asociado con una mejora en los resultados del embarazo. Esto se debe a que la melatonina atraviesa todas las barreras biológicas, incluyendo la placentaria. Recientes investigaciones indican que la melatonina estimula el crecimiento suprarrenal en el feto e inhibe la síntesis de cortisol en la glándula suprarrenal. Además, la melatonina juega un papel principal influyendo en las gónadas fetales y en el desarrollo reproductivo posnatal (15,19).

En un estudio donde 61 mujeres se sometieron a TRA, se informó una relación positiva entre los niveles de melatonina folicular y los marcadores de reserva ovárica. Estos autores también encontraron una asociación similar entre los niveles de melatonina en el líquido folicular con los resultados de los TRA y la calidad del óvulo. Del mismo modo, en la investigación de Zheng et al. encontraron una asociación positiva significativa entre los niveles de melatonina en el líquido folicular y el número de folículos en mujeres sometidas a TRA, lo que también es consistente con el efecto protector de la melatonina en la progresión del ciclo ovárico. Estos datos apuntan a un beneficio potencial de la melatonina en el proceso de ovogénesis (20).

Varias hormonas reproductivas femeninas experimentan ritmos de 24 horas, lo que indica que están controladas por ciclos circadianos endógenos. Curiosamente, estos ritmos ocurren con mayor fuerza durante la fase folicular temprana, pero no durante la fase lútea del ciclo menstrual, controlada en gran medida por la progesterona. Se sabe que las alteraciones en el sistema circadiano humano conducen a la interrupción del

ciclo reproductivo. Sin embargo, no se dispone de datos sobre el posible papel de la melatonina en la etiología de estos trastornos, aunque los primeros resultados de un pequeño estudio mostraron una mayor prevalencia de ciclos menstruales irregulares en las mujeres que presentan niveles inferiores de esta hormona (20).

Anteriormente se ha comentado que las mejores tasas de concepción y TRNV suceden en verano y primavera. En cambio, la mayor secreción de melatonina ocurre en las estaciones donde menos horas de luz solar comprende, es decir, invierno y otoño. La melatonina tiene un papel importante en la síntesis de las hormonas sexuales y reductor de ROS. Ahora bien, se debe enfatizar que mientras que la síntesis de esta hormona en la retina y glándula pineal se regula alternativamente entre el día y la noche, su síntesis en el tracto gastrointestinal no sigue este patrón. Siendo regulada por la periodicidad de la digestión de alimentos. Las estaciones de primavera y verano se caracterizan por tener una gran variedad de frutas y verduras que poseen numerosas vitaminas, que pueden favorecer la síntesis de dicha hormona en estos meses de abundantes horas de luz solar.

Una muy reciente investigación española expuesta en el Congreso de la Sociedad Española de Infertilidad en Bilbao en el 2022 ha intentado determinar la existencia de una influencia de la estación del año en los resultados clínicos de tratamientos de reproducción asistida. Los resultados no presentan diferencias significativas en las tasas de beta positiva, aborto clínico y tasa de recién nacido vivo para ciclos de FIV con embriones en fresco y congelados. Sin embargo, se ha advertido de una leve tendencia de mayores tasas de beta positiva en primavera y otoño.

5. DISCUSIÓN

La investigación de la estacionalidad humana se remonta a casi 180 años. La gran mayoría de los estudios se centran en el ritmo de reproducción anual, donde se refleja una posible estacionalidad. Las tasas de embarazo o TRNV, entre otras, varían según el área geográfica y la presencia o ausencia de determinados factores medioambientales físicos. Es indudable que existe un patrón estacional en plantas y animales. Sin embargo, en términos humanos, simplemente hay un posible patrón estacional que modula la reproducción. El estado del arte sobre este tema es limitado y está en progreso.

Se han informado patrones estacionales para nacimientos, embarazos y partos prematuros tanto en concepción natural como concepción tras TRA. Si nos centramos en la concepción natural, la mayoría de los estudios encontrados coinciden en la presencia de un modelo estacional en la reproducción humana provocado por la temperatura. Diversos estudios son concordantes sobre los efectos tanto negativos como positivos en la fertilidad femenina. La mayoría de las investigaciones realizadas sobre este parámetro físico asociado a la TRNV coinciden en que la estación del año con mejores resultados en Europa es la primavera. En España, la temperatura media es de unos 14º en los meses de marzo, abril y mayo. Si las mayores TRNV se asocian con la primavera, eso significa que las concepciones suceden en los meses de verano. En España, la temperatura media en verano es de 23ºC.

Si se observa la *Tabla 1*, la mayor TRNV obtenida en Europa es en primavera. Además, si se examina la *Tabla 3*, los mejores resultados en la duración de la gestación coinciden con temperaturas superiores a los 20ºC. Además, los nacimientos de nacidos vivos que durante la última semana han sido expuestos a un rango de temperatura de 15-20ºC (temperatura media de la primavera en España), tienen mayor peso y menor riesgo de parto prematuro. A su vez, los estudios representados en la *Tabla 2* muestran como las temperaturas extremas afectan a la fertilidad. Esto principalmente se debe a la generación de ROS que provocan un estado de estrés oxidativo en las gónadas.

Prácticamente todos los estudios realizados sobre la relación de la temperatura y los parámetros del semen concluyen que esta es perjudicial para la concentración del esperma. En consecuencia, periodos muy calurosos como los meses de julio y agosto

pueden empeorar los parámetros de fertilidad. Por ello, altas temperaturas pueden provocar trastornos en los varones como la azoospermia u oligozoospermia. Conocer esta asociación puede ayudar a que los hombres en edad reproductiva sean conscientes de dicho riesgo. Aunque este descubrimiento puede ser antagónico con los resultados comentados anteriormente sobre la fertilidad femenina, en realidad no son tan contrarios. Aun cuando las mejores tasas de embarazos suceden en verano, estas tienen una temperatura que oscila entre los 20-23°C. Esto quiere decir que estas concepciones no suceden en condiciones extremas de calor, ya que estas también tienen un profundo impacto en la fertilidad femenina. En consecuencia, las mejores tasas de natalidad y menores tasas de parto prematuro suceden en primavera.

Con respecto al fotoperiodo en la concepción natural, la mayoría de los estudios encuentran una relación positiva entre la cantidad de horas de luz solar y las tasas de embarazo, mostrando mejores resultados de embarazo en verano. A su vez, las mayores tasas de natalidad suceden en los meses de primavera. Esto es debido a la gran cantidad de horas de luz solar que tienen los meses de junio, julio y agosto.

En definitiva, la mayoría de los estudios revisados sobre la estacionalidad de la reproducción humana y los parámetros físicos de la temperatura y fotoperiodo son concordantes entre sí.

La reproducción asistida es un excelente modelo para estudiar los efectos de los cambios meteorológicos en la reproducción, ya que el período de estimulación, el estado fisiológico de la paciente y las variables meteorológicas durante el tratamiento pueden determinarse con facilidad y precisión.

El impacto de la estacionalidad en los TRA no se ha aclarado por completo, ya que las publicaciones son contradictorias. Algunos autores han informado cambios estacionales en las tasas de embarazo en TRA. En contraposición, otros estudios no han logrado demostrar patrones estacionales en los resultados de FIV.

Aunque los estudios disponibles en TRA no tengan resultados concordantes entre ellos, varios estudios presentan un patrón estacional similar al encontrado en la concepción natural. Con respecto a la temperatura, siete de los once estudios revisados coinciden en mejores tasas de embarazo e implantación en verano. De estos siete

estudios, cuatro de ellos se centran en la transferencia de embriones congelados mientras que solo uno de ellos tiene su metodología con transferencia de embriones en fresco. Todos los estudios restantes no establecen el tipo de transferencia embrionaria.

En relación con el fotoperiodo, tampoco hay resultados concluyentes del efecto del fotoperiodo en los TRA. Sin embargo, al igual que ocurre con la temperatura, algunos estudios sí que muestran una tendencia estacional parecida a la concepción natural. A partir de los datos obtenidos, parece probable que, en los TRA, al tener controladas las variables físicas en estudio, es decir, tanto la cantidad de luz solar como la temperatura en los incubadores durante la fecundación, puedan contribuir menos en el éxito de la reproducción.

Las limitaciones en esta revisión bibliográfica han sido varias. En primer lugar, hay que destacar la falta de volumen de información sobre la estacionalidad reproductiva en humanos. En segundo lugar, la posible presencia de sesgos de publicación, ya que se publican preferentemente los trabajos que muestran resultados positivos y las limitaciones de las bases de datos. Adicionando limitaciones para el acceso a bibliotecas o bases de datos biomédicas. Finalmente, los resultados contradictorios debido a la combinación de trabajos de distinto diseño, tamaño muestral insuficiente, diferente área geográfica, es decir, existe una heterogeneidad entre los estudios.

6. CONCLUSIÓN

En esta revisión bibliográfica se ha podido comprobar que la estacionalidad en la reproducción humana asistida ha sido muy poco estudiada, pero gracias a diversos investigadores alrededor de todo el mundo, se está pudiendo establecer una relación estacional en la reproducción en humanos.

Se han descrito dos factores medioambientales que están involucrados en la regulación de la estacionalidad reproductiva en humanos, tanto en hombres como mujeres en concepción natural y tras TRA. Los factores físicos estudiados han sido la temperatura y el fotoperiodo. Dentro de ellos, se ha observado que el fotoperiodo es un factor ambiental primario, ya que, a través de la melatonina, regula la síntesis de varias hormonas implicadas en la reproducción y actúa como antioxidante.

Se ha contemplado que tanto la temperatura como el fotoperiodo en concepción natural son concomitantes. Las mejores tasas de embarazo clínico y recién nacido vivo suceden en verano y primavera, respectivamente. El embarazo es favorecido con temperaturas que rondan los 20°C y horas de luz solar. Igualmente, esta temperatura disminuye las tasas de parto prematuro.

En cambio, los estudios realizados sobre la temperatura y fotoperiodo tras tratamientos en reproducción asistida han sido discutibles. Hay dos fracciones contrarias, por un lado, investigadores y sus estudios aseguran una leve asociación entre estos factores y las tasas de natalidad y embarazo similares a las halladas en concepción natural. No obstante, la otra fracción con investigaciones muy novedosas no han podido determinar la existencia de una influencia estacional en los resultados clínicos de tratamientos de reproducción asistida, aunque sí una leve tendencia.

Con este estudio se han podido esclarecer gran parte de las hipótesis planteadas en el trabajo. Sin embargo, una mejor comprensión de estos fenómenos con estudios prospectivos, randomizados y tamaño muestral más homogéneo, permitirán dilucidar esta gran interrogante reproductiva y dar respuesta a estas incongruencias entre estudios.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen J, Okimura K, Yoshimura T. Light and Hormones in Seasonal Regulation of Reproduction and Mood. *Endocrinology*. 1 de septiembre de 2020;161(9):bqaa130.
2. Madrid JA, Rol MÁ, Sánchez FJ. UNA APROXIMACIÓN AL TIEMPO EN BIOLOGÍA. *Dep Fisiol Rev Univ Murcia*. 2003;4.
3. Momen MN, Ananian FB, Fahmy IM, Mostafa T. Effect of high environmental temperature on semen parameters among fertile men. *Fertil Steril*. abril de 2010;93(6):1884-6.
4. Bronson FH. Seasonal Variation in Human Reproduction: Environmental Factors. *Q Rev Biol*. junio de 1995;70(2):141-64.
5. Paredes F, Sevilla D. Variación estacional en el numero de nacimientos humanos a nivel del mar y en altura. Evidencia de un ritmo reproductivo circanual :6.
6. Zhou G, Yang M, Chai J, Sun R, Zhang J, Huang H, et al. Preconception ambient temperature and preterm birth: a time-series study in rural Henan, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. febrero de 2021;28(8):9407-16.
7. Li S, Wang J, Xu Z, Wang X, Xu G, Zhang J, et al. Exploring associations of maternal exposure to ambient temperature with duration of gestation and birth weight: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 29 de diciembre de 2018;18(1):513.
8. Gaskins AJ, Mínguez-Alarcón L, VoPham T, Hart JE, Chavarro JE, Schwartz J, et al. Impact of ambient temperature on ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1 de octubre de 2021;116(4):1052-60.
9. Ilacqua A, Izzo G, Emerenziani GP, Baldari C, Aversa A. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 26 de noviembre de 2018;16:115.
10. Zhao M, Zhang H, Waters THB, Chung JPW, Li TC, Chan DYL. The effects of daily meteorological perturbation on pregnancy outcome: follow-up of a cohort of young

- women undergoing IVF treatment. *Environ Health*. 28 de noviembre de 2019;18(1):103.
11. Correia KFB, Farland LV, Missmer SA, Racowsky C. The association between season, day length, and temperature on clinical outcomes after cryopreserved embryo transfer. *Fertil Steril*. 1 de marzo de 2022;117(3):539-47.
 12. Cummings DR. Human birth seasonality and sunshine. *Am J Hum Biol*. 2010;22(3):316-24.
 13. Roenneberg T, Aschoff J. Annual Rhythm of Human Reproduction: II. Environmental Correlations. *J Biol Rhythms*. septiembre de 1990;5(3):217-39.
 14. Farland LV, Correia KFB, Missmer SA, Racowsky C. Seasonal variation, temperature, day length, and IVF outcomes from fresh cycles. *J Assist Reprod Genet*. octubre de 2020;37(10):2427-33.
 15. Carlomagno G, Minini M, Tilotta M, Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int J Mol Sci*. 17 de septiembre de 2018;19(9):2802.
 16. Wehr TA. Photoperiodism in Humans and Other Primates: Evidence and Implications. *J Biol Rhythms*. agosto de 2001;16(4):348-64.
 17. Revelli A, La Sala GB, Gennarelli G, Scatigna L, Racca C, Massobrio M. Seasonality and human in vitro fertilization outcome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. julio de 2005;21(1):12-7.
 18. Rojansky N, Lewin A. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. 2000;74(3):6.
 19. Zhang L, Zhang Z, Wang F, Tian X, Ji P, Liu G. Effects of melatonin administration on embryo implantation and offspring growth in mice under different schedules of photoperiodic exposure. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2 de octubre de 2017;15:78.
 20. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol*. 6 de marzo de 2020;11:85.