

Envejecimiento Ovárico Prematuro

Early Ovarian Aging

Walter Emilio Osorio, MD¹, John Fidel Cano MD², Fabio Sánchez MD³

1. Especialista en Ginecología y Obstetricia U de A. Fellow de Medicina Reproductiva, Instituto Antioqueño de Reproducción Humana – InSer. Medellín, Colombia.
 2. Especialista en Ginecología y Obstetricia CES, Especialista en Endocrinología de la Reproducción, Master en Reproducción Humana- U. de Valencia (España). Director Médico del Instituto Antioqueño de Reproducción Humana – InSer
 3. Especialista en Ginecología y Obstetricia UdeA. Profesor Jubilado Universidad de Antioquia. Especialista en Ginecología Endocrina -IMSS-UNAM
- Artículo presentado en 14° Congreso Colombiano de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo Cartagena 26 mayo de 2017. Participación Clínica de las Américas e InSer Medellín

Resumen:

Objetivo: Hacer una revisión crítica de la literatura sobre el envejecimiento ovárico prematuro (EOP) y su relación con la capacidad reproductiva resaltando la importancia de este tema y las alternativas de manejo para las pacientes en los programas de evaluación pre-concepcional y planificación familiar.

Materiales y métodos: Se revisó la literatura disponible sobre los aspectos relacionados con la epidemiología, el diagnóstico y el manejo del EOP. Se incluyeron artículos publicados en inglés y español en las bases de datos de Pubmed, Clinical Key, Embase, Nature, Ovid, Oxford Journals, Willey InsterScience y Scielo.

Conclusión: Los intereses de la mujer actual y su decisión de postergar la maternidad hacen que los tratamientos de reproducción asistida sean cada vez más desafiantes. El panorama es promisorio teniendo en cuenta los avances en la

investigación sobre posibles estrategias para conservar y mejorar la reserva ovárica, sin embargo, es necesario educar e informar a las mujeres sobre la realidad del EOP, sus consecuencias y las herramientas disponibles para mejorar el pronóstico reproductivo, sólo en esta forma la "planificación familiar" tomará un significado real y será una decisión consiente y acorde con el desarrollo personal y de pareja.

Palabras clave: Envejecimiento ovárico prematuro, reserva ovárica, Insuficiencia ovárica.

Abstract:

Objective: To conduct a critical review of the literature on early ovarian aging (EOA) and its relationship with reproductive capacity, realizing the importance of this topic and the management alternatives for patients in preconception evaluation and family planning programs.

Materials and methods: The available literature on the aspects related to the epidemiology, diagnosis and management of EOA was reviewed. Articles published in English and Spanish were included in the Pubmed, Clinical Key, Embase, Nature, Ovid, Oxford Journals, Willey InsterScience and Scielo databases.

Conclusion: The interests of current women and their decision to postpone motherhood make assisted reproduction treatments increasingly challenging. The outlook is promising considering the advances in research on possible strategies to preserve and improve ovarian reserves, however it is necessary to educate woman about the reality of EOA, its consequences and the tools available to improve the reproductive prognosis, only in this way "family planning" will take on a real meaning

and will be a conscious decision and in accordance with personal and couple development.

Key words: Ovarian aging, ovarian reserve, ovarian insufficiency.

Introducción

El papel de la mujer en la sociedad se ha ido transformando a través de los tiempos (Tabla # 1); hoy en día la igualdad de oportunidades para estudiar y trabajar la lleva a posponer la maternidad hasta alcanzar sus objetivos profesionales. Cada vez es más notorio el aumento en la edad para la búsqueda del primer embarazo y su correlación inversa con la fecundidad (el número de nacimientos por mujer)¹. Hasta hace unas pocas décadas en España el 52.6% de las mujeres tuvieron sus hijos antes de los 30 años, mientras que en el 2012, sólo 20.9% se embarazaron entre los 20 y los 29 años y los embarazos en mayores de 30 años fueron 78.7%². También en los Estados Unidos se ha visto un cambio notable en la demografía de la maternidad. El número de primeros nacimientos por cada 1.000 mujeres de 35 a 39 años de edad aumentó en un 36% entre 1991 y 2001, y para mujeres entre 40 y 44 años el aumento fue de un 70%³. Hoy en día la maternidad por encima de los 35 años es una decisión consiente y planeada en la mayoría de los casos; Sin embargo es muy probable que muchas mujeres o parejas que están tratando de tener un hijo alrededor de esta edad no tengan éxito debido a la ampliamente descrita, disminución de la fertilidad a mayor edad¹. Este fenómeno se refleja en la necesidad, cada vez más frecuente, de recurrir a las terapias de reproducción asistida. Según el “Latin American Registry of Assisted Reproduction” casi la mitad de los ciclos de

fertilización In-vitro (41.3%) se realizan en pacientes entre los 35 y 39 años de edad y 23.35% por encima de los 40 años.⁴

El problema real es que la pérdida de los folículos con la edad es variable y la edad cronológica del ovario no siempre refleja la edad biológica y la capacidad reproductiva;⁵ cerca de un 10% de las mujeres en edad reproductiva tienen un EOP como causa de infertilidad y puede presentarse incluso antes de los 32 años.^{6,7}

En este estudio se presenta una revisión crítica de la literatura sobre EOP y su relación con la capacidad reproductiva; es una herramienta para ayudar al clínico a definir cuándo se debe estudiar este fenómeno en sus pacientes, como enfocar el problema de una manera crítica y con las alternativas de manejo disponibles en la actualidad de acuerdo a los avances en las tecnologías de reproducción asistida (TRA) y en la crio preservación de los gametos para la fertilidad futura.

Tabla #1

Principales cambios demográficos que aplazan la maternidad

Uso de métodos anticonceptivos Educación Superior de la mujer Incorporación de la mujer al mundo laboral Uniones matrimoniales más tardías Búsqueda de descendencia a edades mayores Necesidad de independencia económica de ambos cónyuges Mayores costos de la manutención y educación de los hijos Aumento del desempleo.

Fisiopatología

Las células germinales inician su desarrollo desde el cuarto mes de vida intrauterina y al quinto mes alcanzan su máxima concentración, alrededor de 7 millones de células germinales, desde ese momento se inicia un proceso acelerado de atresia

folicular hasta llegar a cerca de 1´000.000 de folículos al momento del nacimiento, 300 a 400 mil en la menarquia y alrededor de 25.000 a los 37,5 años. Desde esta edad el ovario empieza a disminuir de peso y tamaño, se hace refractario a la estimulación y se asocia a alteraciones del ciclo menstrual como síntomas predictores importantes de infertilidad, proceso que ocurre alrededor de 13,5 años antes de llegar a la menopausia, aun sin alteraciones evidentes de la FSH.⁶ En relación con estos cambios, las mujeres con ciclos irregulares tienen 10 veces menor cantidad de folículos primordiales que quienes tienen ciclos regulares y esto les confiere un riesgo aumentado de tener el diagnóstico de envejecimiento ovárico prematuro.⁸ Al llegar la menopausia, la mujer sólo contará con menos de 1.000 folículos y alcanzó a producir cerca de 400 a 500 ovulaciones durante toda su vida reproductiva. El fenómeno de atresia folicular se da hasta en el 99.9 % de todos sus folículos, proceso que ocurre incluso durante el periodo del embarazo, lactancia y aun con la ingesta de anticonceptivos orales. Cerca del 10% de las mujeres llegan a la menopausia antes de los 45 años, significa que su reserva ovárica empezó a declinar tan pronto como a los 32 años de edad ^{6,9}.

Definición:

La función ovárica anormal se clasifica de acuerdo a los niveles de FSH y estradiol en 3 grupos según la Organización Mundial de la Salud (WHO), (Tabla # 2).^{10,11}

La falla ovárica prematura idiopática (EOF, del término en inglés Early Ovarian Failure) o insuficiencia ovárica primaria es el fenotipo de disminución de la reserva ovárica más extremo en las mujeres jóvenes y se caracteriza por amenorrea de al menos 4 meses, deficiencia de esteroides sexuales y determinación de los niveles

séricos de hormona folículo estimulante (FSH) > 25 UI/L (en 2 mediciones separadas al menos de un mes) en una mujer menor de 40 años.^{5,10}

En el EOP también hay un incremento discreto y temprano de la FSH pero, a diferencia de la EOF, las pacientes aun presentan menstruaciones que incluso pueden ser regulares y cíclicas.⁷

Tabla # 2

Clasificación de la función ovárica anormal según la WHO y su relación con la fisiología del eje hipotálamo – hipófisis – gónada

Clasificación	Eje H-H-G	Significado
WHO I	Hipogonadotrópico	Alteración hipotálamo/hipofisiaria
WHO II	Normogonadotrópico	Disbalance hipófisis/Ovario
WHO III	Hipergonadotrópico	Agotamiento Folicular

Las pacientes con baja respuesta ovárica (POR, del término en inglés Poor Ovarian Response) clásicamente se definen por los criterios de Bologna.¹² 1. Edad materna avanzada (\geq 40 años) u otro factor de riesgo para la POR. 2. POR previa (\leq 3 ovocitos con un protocolo de estimulación convencional) y 3. Prueba de reserva ovárica anormal (Conteo de folículos antrales (AFC): 5-7 folículos u Hormona antimuleriana (AMH): 0,5-1,1 ng/mL). El EOP se comporta como un factor de riesgo que junto con la edad hacen parte del primer criterio de POR según el consenso de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE)¹³. Esto enfatiza la importancia de considerar otras situaciones diferentes a la edad como determinantes del pronóstico reproductivo y en la respuesta a la estimulación ovárica en las terapias de reproducción asistida.^{14,15}

Etiología

Varios estudios han descrito factores asociados y posibles causas de EOP. Kok y colaboradores seleccionaron 2.393 pacientes de la base de datos del “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition” (EPIC), mujeres que nunca utilizaron anticonceptivos orales, terapia hormonal o dispositivos intrauterinos y evaluaron la presencia de 5 variables como factores de riesgo asociados a menopausia temprana: 1) trastornos del ciclo entre 30 a 40 años de edad, 2) historia de infertilidad, 3) nulíparidad, 4) unigestantes, 5) gestaciones con espacio mayor a 5 años entre el primero y segundo embarazo y 6) aborto recurrente. Todas estas variables tuvieron una asociación significativas con el diagnóstico de envejecimiento ovárico, excepto las pacientes con antecedentes de aborto.¹⁶

Algunos factores intrínsecos y extrínsecos pueden condicionar la disminución temprana de la reserva ovárica.^{5,10,17-19}

Factores intrínsecos:

- **Bajo peso: IMC < 18.5**
- **Edad: > 35 años**
- **Genética:** anomalías cromosómicas e historia familiar de menopausia prematura.
- **Enfermedades metabólicas, autoinmunes y sistémicas:** artritis reumatoide, tiroiditis, síndrome pluriglandular autoinmune, hipo e hipertiroidismo, hiperprolactinemia, insuficiencia adrenal, síndrome metabólico, desnutrición.
- **Enfermedades y condiciones pélvicas:** endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, cirugía ovárica.

Factores extrínsecos:

- **Tabaquismo:** acelera la menopausia en 1 a 2 años
- **Tratamientos antineoplásicos:** quimioterapia, radioterapia
- **Tratamiento de la Epilepsia**
- **Cambios ambientales y disruptores endocrinos:** policlorobifenilos; pesticidas; ftalatos y furanos presentes en los productos plásticos; productos de maquillaje, esmalte de uñas, lociones, perfumes y lacas para el cabello.

Manifestaciones clínicas

Algunas pacientes son completamente asintomáticas y con ciclos menstruales regulares, otras consultan por trastornos menstruales a expensas del acortamiento de la fase lútea como un hecho predictor de infertilidad y abortos a repetición. Es muy común también que las pacientes con EOP tengan una historia o antecedentes de nuliparidad, mayor espacio entre los embarazos y mala respuesta a la estimulación ovárica en los programas de reproducción asistida;²⁰

para este tipo de tratamientos se calcula que una mujer entre los 20 y 25 años tiene una probabilidad del 25% de embarazarse en el primer ciclo; a los 30 años, 20% y a los 40 años la probabilidad es menor del 5%.²⁰ Desde 1986 en un estudio de cohortes se habló de la importancia de la edad como causa de infertilidad; a los 20–24 años fue del 6%; a los 25–29, 9%; a los 30–34, 15%; a los 35–39, 30% y a los 40–44 años, 64%.²¹ Luego en una publicación del 2004, 18 años después, se reportó el porcentaje de infertilidad con algunas diferencias, en mujeres de 19–26 años 8%, entre 27–34 años 13–14% y entre 35–39 años 18%.¹⁰ Estos porcentajes

disminuyeron en las personas mayores, posiblemente debido a los adelantos en los programas de reproducción asistida.

Se considera que las mujeres a partir de los 35 años también presentan mayor resistencia a la inducción de la ovulación, es en estas pacientes en quienes más a menudo se hace el diagnóstico de “bajas respondedoras” (POR). Se caracterizan por tener una menor cantidad de folículos captados por ciclo y un menor número de ovocitos fertilizados con mayor cancelación de ciclos, lo que lleva a disminución en la fertilidad.²¹⁻²³ El aumento en la edad también lleva a un incremento en la frecuencia de abortos, entre los 25 y los 29 años es del 13,6%, entre los 30 y 34 años es del 16%, entre los 35-39 años 20% y entre los 40 y 44 de 27%^{22,24}.

En resumen, el EOP trae consecuencias similares a la edad materna avanzada; disminución de la reserva ovárica, disminución en la calidad y cantidad de los ovocitos, POR y mala calidad de embriones obtenidos en tratamientos de reproducción asistida, aumento en el número de abortos y disminución en el promedio de implantaciones y en el promedio de embarazos. Todos estos determinantes de infertilidad en la mujer de mayor edad se pueden incluso agravar cuando coexisten otros problemas en su salud, como la obesidad, resistencia a la insulina, trastornos cardiovasculares, diabetes. etc.

Como predecir la baja respuesta ovárica

Algunas sociedades profesionales como la ESHRE y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) idearon programas para educar tanto a hombres como a mujeres sobre el riesgo de posponer la fertilidad pero ninguna de estas campañas ha logrado tener resultados significativos; actualmente muchas personas

aún desconocen el impacto de la edad en la reproducción y siguen sobreestimando su capacidad reproductiva por encima de los 35 años.²⁵⁻²⁷ Aunque existe consenso en cuanto al valor clínico de cada una de las pruebas de evaluación de la reserva ovárica, se pueden encontrar argumentos a favor y en contra de su utilización como pruebas de tamización para la población general (Tabla # 3)²⁸.

Tabla # 3
Discusión Sobre los Programas de Tamización de la Reserva Ovárica en la Población General

Argumentos a favor
Identificación temprana de mujeres en riesgo de perder su potencial reproductivo a largo plazo
Herramienta objetiva para indicar la necesidad de evitar el retraso de la maternidad (Por encima de 30 años)
Ejercicio de los derechos individuales en un concepto ético de autonomía.
Argumentos en contra
Pobres resultados no indican disminución de la posibilidad de concepción espontánea
Pobres resultados causan ansiedad
Terminación prematura de la educación
Terminación prematura del desarrollo profesional
Búsqueda de la maternidad por fuera de una relación estable
Muchas mujeres no pueden cubrir los altos costos de la crio-preservación

Un programa de tamización más que proponer una edad genérica a la que es adecuado concebir, trata de definir de manera individualizada el estado de la

reserva ovárica para asistir a las parejas en una mejor planeación de su vida reproductiva.^{12,17} Aunque actualmente no existe una prueba de reserva ovárica perfecta, tanto la hormona antimuleriana (AMH) como el recuento de folículos antrales (AFC) tienen una mayor sensibilidad y demostraron mayor superioridad frente a la medición de FSH el día 3 del ciclo (Tabla # 4).²⁹ La posibilidad de tomar muestras sin depender de la fase del ciclo ovárico, la existencia de valores específicos para cada edad (Tabla # 5)²⁸ y la disponibilidad de una plataforma automatizada, hacen de la AMH sea el biomarcador preferido para la evaluación de la reserva ovárica en la mayoría de las mujeres.^{28,30,31}

Tabla # 4
Resumen del Valor Clínico de las Pruebas de Reserva Ovárica

Prueba	Umbral	Mala Respuesta		Incapacidad para Embararse		Confiab.	Ventajas	Limitantes
		Sens. (%)	Espe. (%)	Sens. (%)	Espe. (%)			
FSH	10-20 UI/L	10-80	83-100	7-58	43-100	Limitada	Muy Utilizada	No confiabilidad Baja sensibilidad
AMH	0.2-0.7 ng/mL	40-47	78-92	a	a	Buena	Confiable	No predice incapacidad para embarazarse
AFC	3-10	9-73	73-100	8-33	64-100	Buena	Confiable y muy utilizada	Baja sensibilidad
Inhibina B	40-45 pg/mL	40-80	64-90	a	a	Limitada		No predice incapacidad para embarazarse
CCCT	10-22 UI/L	35-98	68-98	23-61	67-100	Limitada	Mayor sens. que FSH basal	No confiabilidad Poco práctica

Modificado de Practice Committee. Ovarian reserve testing. Fertil Steril 2015²⁹

CCCT: Clomiphene Citrate Challenge Test

^a Evidencia insuficiente

Hormona Antimuleriana (AMH)

Es una Glucoproteína de 560 aminoácidos que hace parte de la familia del factor transformante del crecimiento beta (TGF- β). Su producción empieza a las 36 semanas de gestación, aumenta en la adolescencia y tiene su pico máximo a los 25 años aproximadamente²⁸; a partir de este momento sus niveles disminuyen progresivamente hasta hacerse indetectables en la menopausia (niveles <1 ng/ml)²⁰. Es el marcador de reserva ovárica más temprano y más sensible, además no es operador dependiente y sus niveles se correlacionan bien con el AFC^{23,30,29}. La AMH, producida y secretada por las células de la granulosa de folículos pre-antrales y antrales pequeños (de 6 a 8 mm), inhibe el reclutamiento de los folículos y retroalimenta negativamente su desarrollo durante un periodo aproximado de 120 días, hasta el momento en que se hacen receptivos a la FSH²⁸.

Tabla # 5
Niveles de AMH según la edad²⁸

Edad en años	Límite Inferior de la Normalidad ng/mL
45	0.5
40	1.0
35	1.5
30	2.5
25	3.0

Algunos autores reportan la AMH como un marcador más temprano que el AFC para el estudio de EOP, las pacientes con ovarios inactivos y escasos folículos generalmente ya tienen una pobre respuesta a la estimulación ovárica por lo que se propone a la AMH como el factor clave para el asesoramiento oportuno en el

tamizaje de fertilidad^{32,33}. Como predictor de la respuesta ovarica a la estimulación con gonadotropinas, no sólo es útil en el estudio de EOP, si no tambien como predictor del riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica severo, en mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico^{25,29}.

Se aclara que la AMH tambien tiene algunas limitaciones principalmente porque su sensibilidad, cambia dependiendo de los umbrales y la poblacion a quien se apliquen. A medida que se aumenta el punto de corte se obtendrá una disminuci3n en la sensibilidad y en el valor predictivo negativo (NPV)²⁹. Esta limitanci3n se reflejará, en poblaciones de alto riesgo para POR, en que algunas pacientes con niveles bajos de AMH mostrarán resultados normales en programas de fertilizacion in vitro (FIV). Con un umbral de 0.16 ng/mL las pacientes tienen cancelaci3n de ciclos en un 54%, pero con tasas de nacidos vivos de 9.5% por ciclo²⁹. Con esto se enfatiza el hecho de que la AMH es un mal predictor de embarazo clínicoy de nacido vivo. Este comportamiento se debe a que la AMH valora adecuadamente la cantidad de ovulos/foliculos en reserva, pero no tiene la capacidad de evaluar la calidad de los ovocitos^{7,29,34} ni la “fecundabilidad” natural al momento de su medici3n³⁵.

Los métodos anticonceptivos mas utilizados por la mujer actual son los hormonales. Su efecto supresor sobre el desarrollo folicular hace que la AMH disminuya en un 19%, el AFC 18% y el volumen ovárico en un 50% con respecto a las mujeres con las mismas características que no utilizan anticoncepci3n hormonal.³⁵ Esto se presta para errores en su interpretaci3n al pensar que la reserva ovárica esta disminuida lo que ocasiona asesorias inadecuadas, generaci3n de angustia innecesaria y sobretatamiento en las pacientes; algunos autores incluso defienden el concepto de que al disminuir la cantidad de folículos en crecimiento y aumentar los folículos

mas pequeños, los anticonceptivos hormonales utilizados por largos periodos, podrian conservar los folículos, proteger la atresia y retrasar el inicio de la menopausia natural^{36,37}. El efecto de los anticonceptivos hormonales sobre los marcadores de reserva ovárica vuelven a la normalidad luego de 3 a 6 meses de suspenderlos. Los estudios que han tratado de encontrar algún efecto en la capacidad reproductiva con su utilización a largo plazo sólo encontraron un pequeño retraso en el retorno a la fecundabilidad al compararlos con los métodos de barrera³⁸.

Recuento de folículos antrales (AFC)

Este método tiene como finalidad evaluar la reserva ovárica en la fase folicular inicial (día 2 – 3 del ciclo), mediante el recuento de los folículos de ambos ovarios con medida entre 2 y 10 mm en su diámetro promedio en un plano bidimensional en la ecografía. Este método, se usa desde 1997²⁸ y continúa vigente en la actualidad por su facilidad, confiabilidad y disponibilidad inmediata, sin embargo es dependiente del operador, del equipo que se utilice, así como de su variabilidad inter e intra cíclica. Un recuento mayor de 4 folículos se relaciona con menores tasas de cancelación y mayor captación de ovocitos maduros²⁹. Un AFC menor de 3 a 6 folículos aunque es muy poco sensible, tiene una especificidad de 73 a 93% para baja respuesta por lo que se correlaciona muy bien con los niveles de AMH y comparte sus limitaciones en cuanto a la capacidad de predecir embarazo clínico y tasas de nacido vivo³⁰. Además sus resultados pierden confiabilidad en pacientes con obesidad y sobrepeso²⁸.

El concepto de una evaluación del riesgo personalizada y la tamización de la reserva ovárica en la mujer sana no tiene actualmente unas indicaciones claras; Sin embargo, es evidente que en el futuro inmediato sera protagonista en la evaluación y el cuidado de la salud de la mujer. Se recomienda que la AMH y el AFC no se interpreten de manera generalizada y no se utilicen aisladamente porque sólo son una parte de esta evaluación; los factores geneticos, los factores medio-ambientales y el estilo de vida como el tabaquismo y alcoholismo, la obesidad y la anticoncepción hormonal deben considerarse para que sea una práctica acertiva³⁵. Las mujeres que esten en tratamiento hormonal y deseen conocer su reserva ovarica deben suspender la medicación y repetir los parámetros bioquimicos de la reserva ovárica luego de 3 a 6 meses.

Opciones de tratamiento

La respuesta deficiente a la estimulación ovárica aún se considera una de las tareas más difíciles en la medicina reproductiva; además las mujeres con EOP menores de 35 años en programas de FIV presentan abortos en un promedio de 57.1%; entre los 35 y los 40 años, 63.5 % y por encima de 40 años más del 90%¹⁷. Esto hace que uno de los factores más importantes en el manejo de la infertilidad sea la respuesta folicular a la estimulación con gonadotropinas. Varios autores intentan responder si es posible dirigir tratamientos farmacológicos a la foliculogénesis temprana para optimizar la reserva ovárica y mejorar la respuesta a la estimulación.

Reclutamiento folicular con el uso de andrógenos

La Dehidroepiandrosterona Sulfato (DHEAS) es un esteroide endógeno producido por la zona reticularis en la corteza adrenal y por las células de la teca en el ovario, promueve el desarrollo folicular, la proliferación de las células de la granulosa al incrementar las concentraciones de andrógenos intraováricos³⁹. Además, aumenta el nivel de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y con esto mejora la foliculogénesis al optimizar el efecto de las gonadotropinas y reducir la atresia folicular⁴⁰. Hasta hace poco la evidencia clínica estaba inconclusa, pero en los últimos años surgió un gran interés en el tema. En 2016 Zhang M. y colaboradores publicaron un meta-análisis que incluyó 21 estudios con adecuado poder estadístico y con resultados muy valiosos⁴¹. En la mayoría de los ensayos clínicos y estudios prospectivos usaron 75 mg de DHEA al día por 2 – 4 meses antes de iniciar el procedimiento reproductivo con estimulación ovárica para IVF. Se encontró una tasa de embarazo clínico mayor en el grupo de intervención con DHEA con riesgo relativo (RR) de 1.53 (CI 95% de 1.25–1.86); con una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.00001$). También aumentó la tasa de nacidos vivos (RR 1.87, 95 % CI 1.22–2.88, $p = 0.004$) y disminuyó la tasa de abortos (RR: 0.50 (CI 95% de 0.27-0.90; $p= 0.02$). En cuanto a la respuesta ovárica y otros beneficios evaluados, se obtuvo una mayor cantidad de ovocitos captados y mejores tasas de implantación. Con esto se concluye que la suplementación con DHEA parece mejorar los resultados en IVF/ICSI y la respuesta ovárica en pacientes con POR. Otros investigadores utilizaron testosterona transdérmica; con 10 mg de testosterona por 21 días, iniciando en el día 1 del ciclo previo a la iniciación de la estimulación ovárica para IVF no se logró incrementar significativamente el número de complejos cúmulo-ovocito captados⁴²; Sin embargo una revisión sistemática

previa con evidencia de calidad moderada, concluyó que el tratamiento con DHEA o testosterona en mujeres con baja respuesta antes de la estimulación ovárica se asocia con mejores tasas de nacidos vivos sin evidencia suficiente para sacar conclusiones sobre la seguridad de cualquiera de los andrógenos⁴³.

Co-tratamiento con hormona del crecimiento (GH) en fase folicular.

Algunos estudios mostraron que la (GH) tiene un efecto importante en las células de la granulosa promoviendo la esteroidogénesis y el desarrollo folicular, desde hace 26 años se investiga su papel en los resultados de IVF⁴⁴. La evidencia actual demuestra que el tratamiento con GH en ciclos de estimulación ovárica controlada mejora los resultados en términos de tasa de embarazo clínico (RR 1.65, 95% CI 1.23–2.22; $p < 0.001$), tasa de nacidos vivos (RR 1.73, 95% CI 1.25–2.40; $P < 0.001$), tasa de cancelación de ciclo (RR 0.65, 95% CI 0.45–0.94; $P = 0.02$), número de ovocitos captados (Diferencia media estándar [SMD] 1.09, 95% CI 0.54–1.64; $P < 0.001$) y número de ovocitos maduros (SMD 1.48, 95% CI 0.84–2.13; $P < 0.001$) en pacientes con baja respuesta. No hay diferencias para tasa de implantación y tasa de fertilización. Estos efectos en general se observan en pacientes que recibieron la GH en la fase folicular del ciclo conjuntamente con la administración de las gonadotropinas. Su administración en la fase lútea no mejora los resultados⁴⁵.

Transferencia mitocondrial autóloga

La mitocondria constituye la fuente de energía de la célula, posee su propio genoma en forma de ADN mitocondrial (mtDNA) pero debido a la falta de histonas

protectoras y de enzimas que reparan el ADN, acumulan mutaciones y deleciones en un orden más alto que el DNA nuclear⁴⁶. Sólo una de cada diez ovogonias logran terminar su desarrollo en los folículos funcionales y es posible que sólo las que tienen mitocondrias normales sean las que lo logran comparadas con aquellas con mitocondrias anormales y producción insuficiente de energía⁴⁷. El contenido de mtDNA de los ovocitos de pacientes en edad reproductiva avanzada o con disminución de la reserva ovárica es significativamente menor que el que tienen las pacientes más jóvenes o con reserva ovárica normal. Se correlaciona también con la capacidad de los ovocitos de ser fertilizados, con el desarrollo embrionario y la capacidad de implantación⁴⁸. Entre 2015 y 2016, se reportaron los primeros embarazos en curso y nacidos vivos luego de ICSI con transferencia conjunta, durante el mismo procedimiento, de mitocondrias autólogas obtenidas de biopsia cortical del ovario⁴⁹. Aunque es un procedimiento experimental con falta de aprobación por las grandes sociedades de reproducción humana, es una realidad que sólo requiere refinar la manera ideal de obtener las mitocondrias para la transferencia y ser probada en estudios controlados con asignación al azar⁵⁰.

Vitrificación de óvulos

La vitrificación es un método de crio preservación que permite la solidificación de la célula y el medio extracelular en un estado similar al vidrio, con lo que se evita la nociva formación de cristales de hielo⁵¹. Hasta hace muy poco se catalogaba como experimental²⁶; sin embargo, la vitrificación de ovocitos es uno de los avances más

significativos en las terapias y tecnologías de reproducción asistida y se considera hoy en día una técnica segura y eficiente⁵².

Durante el proceso de vitrificación, el ovocito se expone a numerosos procesos físicos y químicos que pueden afectar la integridad estructural y genómica. Teniendo en cuenta que el ovocito es el punto de partida para el desarrollo de una nueva vida, para algunos autores es preocupante el efecto de dicha exposición y su impacto en la posibilidad de tener recién nacidos sanos; sin embargo el mejoramiento continuo en las técnicas de laboratorio permite tener cada vez menos “crio-daño” del ovocito, menos impacto en el desarrollo embrionario y mayores tasas de nacidos vivos como una medida de selección de la especie⁵². Además, como lo avala la ASRM, no se ha observado aumento de anomalías cromosómicas, defectos congénitos o déficits de desarrollo en los niños nacidos de ovocitos criopreservados⁵³.

Por otra parte, la calidad de los ovocitos puede afectar la seguridad y/o eficiencia de la vitrificación en términos de sobrevida a la descongelación. El mejor rendimiento reproductivo de la mujer está alrededor de los 25 -30 años, a partir de ahí las tasas de embarazo disminuyen relativamente rápido hasta los 35 años y las tasas de aborto aumentan exponencialmente⁵⁴. Se espera que los ovocitos de las mujeres más jóvenes sean de mejor calidad por lo que las pacientes que van a vitrificar óvulos en beneficio de su desarrollo personal y profesional o para prevenir infertilidad relacionada con la edad, lo hagan antes de los 36 años; luego de esta edad la sobrevida del ovocito y la tasa de nacidos vivos disminuye significativamente⁵².

Conclusiones

La baja respuesta ovárica se acepta como una manifestación de EOP. La primera explicación para este proceso es la depleción del pool de folículos que empezó a disminuir progresivamente desde su número máximo en la vida fetal. Sin embargo algunos mecanismos pueden explicar deficiencias tempranas y diferencias en la calidad ovocitaria como migración de células germinales en la vida fetal, cambios en las células de la granulosa que rodean al ovocito y daño acumulado de los ovocitos durante la niñez y la vida reproductiva sin que puedan establecerse mecanismos exactos y generalizables a todas las pacientes¹⁴. Los tratamientos de reproducción asistida cada vez son más desafiantes teniendo en cuenta los intereses de la mujer actual y su decisión de postergar la maternidad; así cada vez hay más interés en la investigación sobre posibles estrategias para conservar y mejorar la reserva ovárica. Aunque el panorama es promisorio, es necesario que se eduque a las personas sobre la realidad del EOP, sobre sus consecuencias y sobre las herramientas disponibles para conocer y mejorar el pronóstico reproductivo⁵⁵. Sólo de esta manera la “planificación familiar” tomará un significado real y será una decisión consiente y acorde con el desarrollo personal. Es deber cuerpo médico dar una asesoría explícita a sus pacientes con respecto al interés que tienen de reproducción con el fin de que ellas conozcan los riesgos y beneficios de sus decisiones de planificación, principalmente de la postergación de la fertilidad por encima de los 35 años de edad.

Bibliografía.

1. Balasch J. Ageing and infertility: an overview. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(12):855-860. doi:10.3109/09513590.2010.501889.
2. Castro Martín T, Seiz Puyuelo M. La transformación de las familias en España desde una perspectiva socio-demográfica. *VII Inf sobre exclusión y desarrollo Soc en España.* 2014:1-35. http://www.foessa2014.es/informe/uploaded/documentos_trabajo/13112014045006_7884.pdf.
3. Heffner LJ. Advanced Maternal Age — How Old Is Too Old? *N Engl J Med.* 2004;351(19):1927-1929. doi:10.1056/NEJMp048087.
4. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American registry, 2013. *J Bras Reprod Assist.* 2016;20(2):49-58. doi:10.5935/1518-0557.20160013.
5. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-937. doi:10.1093/humrep/dew027.
6. Nikolaou D. Early ovarian ageing: a hypothesis: Detection and clinical relevance. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1137-1139. doi:10.1093/humrep/deg245.
7. Knauff E a H, Eijkemans MJC, Lambalk CB, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin b, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):786-792. doi:10.1210/jc.2008-1818.
8. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(6):1231-1237. doi:10.1210/jcem-65-6-1231.
9. Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull.* 2000;56(3):643-649. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11255551>.
10. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):51-56. doi:10.1097/01.AOG.0000100153.24061.45.
11. Anovulatory infertility. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 1995;10(6):1549-1553. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7593533>.
12. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod.* 2017;32(3):544-555. doi:10.1093/humrep/dew360.
13. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the

- Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-1624. doi:10.1093/humrep/der092.
14. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res.* 2015;8(1):76. doi:10.1186/s13048-015-0204-9.
 15. Papathanasiou A, Searle BJ, King NMA, Bhattacharya S. Trends in “poor responder” research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3):306-319. doi:10.1093/humupd/dmw001.
 16. Kok HS, Van Asselt KM, Van Der Schouw YT, et al. Subfertility reflects accelerated ovarian ageing. *Hum Reprod.* 2003;18(3):644-648. doi:10.1093/humrep/deg126.
 17. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2001;76(4):666-669. doi:10.1016/S0015-0282(01)02017-9.
 18. Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, Barad D. Do etiologies of premature ovarian aging (POA) mimic those of premature ovarian failure (POF)? *Hum Reprod.* 2009;24(10):2395-2400. doi:10.1093/humrep/dep256.
 19. Mendoza N, Juli?? MD, Galliano D, et al. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas.* 2015;80(2):220-225. doi:10.1016/j.maturitas.2014.11.007.
 20. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30(5):465-493. doi:10.1210/er.2009-0006.
 21. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science.* 1986;233(4771):1389-1394. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3755843>.
 22. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod.* 2004;19(7):1548-1553. doi:10.1093/humrep/deh304.
 23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. *Fertil Steril.* 2006;86(5 Suppl 1):S248-52. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.08.024.
 24. Salvador Z. <https://www.reproduccionasistida.org/resultados-de-icsi/>. Tasas de éxito y resultados del método ICSI. <https://www.reproduccionasistida.org/resultados-de-icsi/>. Published 2017.
 25. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: A scientific and ethical analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(12):2606-2614. doi:10.1093/humrep/deu265.
 26. O'Brien Y, Martyn F, Glover LE, Wingfield MB. What women want? A scoping

survey on women's knowledge, attitudes and behaviours towards ovarian reserve testing and egg freezing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:71-76. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.08.024.

27. Soules MR, American Society for Reproductive Medicine. The story behind the American Society for Reproductive Medicine's prevention of infertility campaign. *Fertil Steril.* 2003;80(2):295-299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12909490>.
28. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-140. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.027.
29. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e9-e17. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.093.
30. Battikhi MN, Zqlam W, Banat E, Battikhi Q. Correlation of Antimullerian Hormone (AMH) and Follicle Stimulating Hormone (FSH). *EC Microbiol.* 2016;4(1):617-622.
31. Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, Tsagareishvili G. The correlations of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count in different age groups of infertile women. *Int J Fertil Steril.* 2015;8(4):393-398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25780521>.
32. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Int J Fertil Steril.* 2016;9(4):411-415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985328>.
33. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9(1):23. doi:10.1186/1477-7827-9-23.
34. Loh JS, Maheshwari A. Anti-Mullerian hormone--is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Hum Reprod.* 2011;26(11):2925-2932. doi:10.1093/humrep/der271.
35. Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL, et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Hum Reprod.* 2015;30(10):2364-2375. doi:10.1093/humrep/dev197.
36. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(9):865-874. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323317>.
37. Palmer JR, Rosenberg L, Wise LA, Horton NJ, Adams-Campbell LL. Onset of natural menopause in African American women. *Am J Public Health.* 2003;93(2):299-306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12554590>.

38. Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, Hatch EE, Rothman KJ, Sørensen HT. Pre-gravid oral contraceptive use and time to pregnancy: a Danish prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1398-1405. doi:10.1093/humrep/det023.
39. Yeung TWY, Chai J, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril.* 2014;102(1):108-115.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.03.044.
40. Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, Blanco-Mejia S, Barad DH. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:108. doi:10.1186/1477-7827-7-108.
41. Zhang M, Niu W, Wang Y, et al. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(8):981-991. doi:10.1007/s10815-016-0713-5.
42. Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2016;31(5):977-985. doi:10.1093/humrep/dew028.
43. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(11):CD009749. doi:10.1002/14651858.CD009749.pub2.
44. Owen EJ, West C, Mason BA, Jacobs HS. Co-treatment with growth hormone of sub-optimal responders in IVF-ET. *Hum Reprod.* 1991;6(4):524-528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1918302>.
45. Li X-L, Wang L-P, Lv F, et al. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(12):e6443. doi:10.1097/MD.0000000000006443.
46. Scheibye-Knudsen M, Fang EF, Croteau DL, Wilson DM, Bohr VA. Protecting the mitochondrial powerhouse. *Trends Cell Biol.* 2015;25(3):158-170. doi:10.1016/j.tcb.2014.11.002.
47. Van Blerkom J, Davis PW, Lee J. ATP content of human oocytes and developmental potential and outcome after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1995;10(2):415-424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769073>.
48. Babayev E, Seli E. Oocyte mitochondrial function and reproduction. *Curr Opin*

Obstet Gynecol. 2015;27(3):175-181. doi:10.1097/GCO.000000000000164.

49. Woods D, Tilly J. Autologous Germline Mitochondrial Energy Transfer (AUGMENT) in Human Assisted Reproduction. *Semin Reprod Med.* 2015;33(6):410-421. doi:10.1055/s-0035-1567826.
50. Kristensen SG, Pors SE, Andersen CY. Improving oocyte quality by transfer of autologous mitochondria from fully grown oocytes. *Hum Reprod.* 2017;32(4):725-732. doi:10.1093/humrep/dex043.
51. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update.* 2016:1-17. doi:10.1093/humupd/dmw038.
52. De Munck N, Vajta G. Safety and efficiency of oocyte vitrification. *Cryobiology.* 2017;78:119-127. doi:10.1016/j.cryobiol.2017.07.009.
53. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-9. doi:10.1155/2014/307268.
54. Borini A, Levi Setti PE, Anserini P, et al. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1662-1668. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.10.029.
55. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):29-43. doi:10.1093/humupd/dmr040.

NOTA: El contenido de este documento es responsabilidad de los autores. Cualquier referencia al mismo, debe citarse como: Osorio WE, Cano JF, Sánchez F. Envejecimiento Ovárico Prematuro. 2018. Disponible en: <http://fecolsog.org/maestros-emeritos-la-ginecologia-obstetricia-colombia/>