

Capítulo 7

Envejecimiento ovárico prematuro

Early Ovarian Ageing

Walter Emilio Osorio Ramírez

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia
Especialista en Medicina Reproductiva
Instituto de Fertilidad Humana, InSer.

John Fidel Cano Franco

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Endocrinología de la Reproducción,
Máster en Reproducción
Director Médico del Instituto Antioqueño
de Reproducción Humana – InSer

Fabio Sánchez Escobar

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia. Especialista en Ginecología
Endocrina - IMSS-UNAM
Profesor jubilado, Universidad de Antioquia

Introducción

El papel de la mujer en la sociedad ha venido cambiando significativamente con el tiempo. No solo la igualdad de oportunidades para estudiar y trabajar las lleva a posponer la maternidad hasta alcanzar sus objetivos profesionales; las uniones matrimoniales más tardías, la necesidad de independencia económica de ambos cónyuges, los mayores costos de la manutención y educación de los hijos y la amplia disponibilidad de los métodos anticonceptivos hacen que cada vez sea más notorio el aumento en la edad para la búsqueda del primer embarazo.

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 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 con la edad.⁽¹⁾ Este fenómeno se refleja en la necesidad, cada vez más frecuente, de recurrir a las técnicas de reproducción asistida (TRA). 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.⁽²⁾

El problema real es que las personas todavía no tienen la conciencia suficiente de que evolutivamente la mujer está programada para reproducirse a edades más tempranas y que la realidad del envejecimiento ovárico natural, aun no puede ser revertida por las TRA.⁽³⁾ Además, cerca de un 10% de las mujeres en edad reproductiva tienen una depleción temprana de su reserva ovárica que puede presentarse incluso antes de los 32 años.⁽⁴⁾ Esto tiene consecuencias importantes tanto físicas como emocionales para la vida de la mujer, teniendo en cuenta la importancia de la salud de eje gonadal en múltiples órganos y sistemas, su asociación con una menor capacidad reproductiva y el hecho de que muchas familias se quedarán sin hijos de una manera completamente involuntaria.

Este capítulo se presenta como una herramienta para ayudar al clínico a definir cuándo se debe estudiar el envejecimiento ovárico prematuro (EOP) en sus pacientes, como enfocar el problema de una manera crítica y con las alternativas de manejo disponibles en la actualidad de acuerdo con los avances en las (TRA).

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 400.000 en la menarquia y alrededor de 25.000 a los 37,5 años. A partir de ese momento, hay una aceleración crítica en la velocidad de desaparición de los folículos hasta llegar al valor de 1000 folículos al momento de la menopausia, en un tiempo más o menos constante de 13 años, según el modelo matemático desarrollado por Faddy y colaboradores.⁽⁵⁾

Conforme se acelera la pérdida folicular, también aparece un deterioro significativo en la calidad de los folículos restantes caracterizada por una menor cantidad de células de la granulosa por folículo, esto determina un deterioro funcional que se manifiesta con menor producción de esteroides sexuales y glucoproteínas, disminución en la tasa de mitosis y aumento en la apoptosis. Además, los ovocitos presentan anomalías en los microtúbulos y en el huso meiótico. La manifestación clínica de estos cambios es el aumento significativo en la tasa de aneuploidías y abortos que se observa al final de la década de los 30.⁽⁶⁾

Algunas mujeres tendrán alteraciones inespecíficas del ciclo menstrual como síntoma predictor de disminución en su potencial reproductivo, aun sin alteraciones evidentes en los niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH).⁽⁴⁾ En relación con estos cambios, las mujeres que a esta edad presentan ciclos menstruales 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 EOP.⁽⁷⁾

La atresia folicular es un proceso que ocurre incluso durante el periodo del embarazo, lactancia y aun con la ingesta de anticonceptivos orales, se da hasta en el 99,9% de los folículos para el momento de la menopausia y esto puede ocurrir hasta en el 10% de las mujeres menores de 45 años.⁽⁴⁾

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 (OMS) (tabla 1).⁽⁸⁾

La falla ovárica prematura (FOP) idiopática o insuficiencia ovárica primaria (IOP) es el fenotipo de disminución de la reserva ovárica más extremo en las mujeres jóvenes, se caracteriza por amenorrea de al menos 4 meses, deficiencia de esteroides sexuales y niveles séricos de FSH > 25 UI/L (en 2 mediciones separadas al menos de un mes) en una mujer menor de 40 años.^(3,8)

En el EOP también hay un incremento discreto y temprano de la FSH pero, a diferencia de la FOP, las pacientes aun presentan menstruaciones que incluso pueden ser regulares y cíclicas.⁽⁹⁾

Hasta el 10% de las mujeres experimentan la menopausia a los 45 años y es en ellas en quienes podremos detectar signos de envejecimiento ovárico tan temprano como a los 32 años, de acuerdo con algunos modelos de regresión que indican que el tiempo que hay entre un número crítico de folículos disponibles en los ovarios (25.000) y la menopausia, es más o menos constante (13 años). Entendiendo este concepto, se puede hablar de EOP cuando se encuentra una reserva ovárica disminuida en una paciente joven (en los primeros años de la década de los 30), sin una causa clara que explique este hallazgo. Sin embargo, el hecho de tener antecedentes claros de enfermedades o situaciones que disminuyen la reserva ovárica como la endometriosis, la ooforectomía unilateral, el antecedente de quimioterapia o radioterapia pélvica, entre otras situaciones, no significa que este grupo de pacientes no presenten todas las consecuencias que trae el agotamiento temprano de la reserva ovárica.

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

Tabla 1. Clasificación de la función ovárica anormal según la OMS y su relación con la fisiología del eje hipotálamo – hipófisis – gónada (H-H-G).

Tomado y modificado de: Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):51-56.

Manifestaciones clínicas

Es común que las pacientes con EOP tengan una historia o antecedentes de nuliparidad, mayor espacio entre los embarazos, pérdida gestacional recurrente y trastornos menstruales a expensas del acortamiento de la fase folicular como un hecho predictor de infertilidad.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, muchas mujeres son completamente asintomáticas y al tener ciclos menstruales regulares, se hace difícil su detección y diagnóstico oportuno.

El EOP trae consecuencias similares a la edad reproductiva avanzada con cambios acelerados en el proceso de atresia folicular, lo que las lleva a tener disminución en la calidad y cantidad de los ovocitos, aumento en el número de abortos,⁽¹¹⁾ mayor resistencia a la inducción de la ovulación, mala respuesta a la estimulación ovárica en los programas de reproducción asistida con una menor cantidad de ovocitos captados y fertilizados por ciclo de tratamiento y una mayor tasa de cancelación de ciclos. ⁽¹²⁾ Además, mala calidad embrionaria con disminución en el promedio de implantaciones y en el promedio de embarazos.^(12,13)

XXIX Actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



Todos estos determinantes de infertilidad en la mujer con EOP se pueden incluso agravar cuando coexisten otros problemas en su salud, como la obesidad, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes. Así mismo, un estudio reciente que definió el EOP en función del número de ovocitos recuperados en ciclos de TRA (≤ 5 ovocitos sin causa aparente en pacientes de 37 años o menos) identificó que el EOP está asociado con un mayor riesgo de enfermedades o eventos que normalmente se consideran relacionados con la edad, como las ECV, la osteoporosis, la enfermedad coronaria, la mortalidad relacionada con el cáncer y la mortalidad por cualquier causa. Las pacientes en este estudio también fueron evaluadas con el "Charlson Comorbidity Index" (CCI), que tiene la gran fortaleza de predecir morbilidad y mortalidad. Se observó que tanto el CCI como la jubilación anticipada fueron estadísticamente superiores en las pacientes con EOP.⁽¹²⁾ Estos datos apoyan firmemente la hipótesis de que la reserva ovárica baja puede ser un marcador temprano y útil en la vida de la mujer para predecir problemas de salud.

Etiología

El mecanismo claro por el que se produce un EOP es desconocido hasta en el 70% de los casos.⁽¹⁴⁾ 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 pacientes.⁽¹⁵⁾

Algunos factores medioambientales se han tratado de vincular también, pero los análisis multivariados sugieren que la variación en la edad de la menopausia que puede ser explicada por estilo de vida es muy baja. También se propuso el medio ambiente intrauterino como un factor crítico, pero su grado de contribución tiene estudios que muestran unos resultados a favor y otros en contra. Todo apunta a que el papel principal lo tienen los mecanismos genéticos heredables, por lo que el mayor riesgo de EOP lo tienen las pacientes con historia familiar de menopausia temprana.⁽¹⁶⁾

En principio toda mujer de 35 años inicia una etapa de su vida en la que tiene mayor probabilidad de tener una reserva folicular baja. Sin embargo, a continuación, se listan algunos factores de riesgo que se pueden asociar con una disminución temprana de la reserva ovárica.^(3,8,17-19)

Factores intrínsecos:

- Genética: anomalías cromosómicas e historia familiar de menopausia prematura.
- Infertilidad primaria o secundaria
- Bajo peso: índice de masa corporal (IMC) $< 18,5$
- Enfermedades metabólicas, autoinmunes y sistémicas: artritis reumatoide, tiroiditis, síndrome pluriglandular autoinmune, hipo e hipertiroidismo, hiperprolactinemia, insuficiencia adrenal, síndrome metabólico, desnutrición.

Factores extrínsecos:

- Antecedente de tabaquismo: acelera la menopausia en 1 a 2 años
- Tratamientos antineoplásicos: quimioterapia, radioterapia
- Enfermedades y condiciones pélvicas: endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, cirugía ovárica o cirugía pélvica.
- Exposición a 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.

Tamización y diagnóstico

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 probable que en el futuro inmediato sea protagonista en la evaluación y el cuidado de la salud de la mujer. La gran mayoría de los autores están de acuerdo en que las estrategias de tamizaje para esta condición tendrán mayor rendimiento si se aplican en los grupos de alto riesgo y entre ellos, el principal es el de las mujeres con antecedentes familiares de menopausia precoz. Por otra parte, 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.⁽²⁰⁾ (tabla 2)

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 criopreservación

Tabla 2. Discusión sobre los programas de tamización de la reserva ovárica en la población general

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 antimulleriana (AMH) como el recuento de folículos antrales (AFC) tienen un mejor rendimiento diagnóstico frente al resto de las pruebas.(22) La posibilidad de tomar muestras sin depender de la fase del ciclo ovárico y la existencia de valores específicos para cada edad,(20) (tabla 3) hacen de la AMH sea el biomarcador preferido para la evaluación de la reserva ovárica en la mayoría de las mujeres.(20,23)

Hormona antimulleriana (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 aproximadamente;(20) a partir de este momento, sus niveles disminuyen progresivamente hasta hacerse indetectables en la menopausia.(10) 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.(13,22,23)

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 evita su desarrollo durante un periodo aproximado de 120 días, hasta el momento en que se hacen receptivos a la FSH.(20)

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

Tabla 3. Niveles de AMH según la edad.

Construido a partir de: Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(2):129-140.

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 un programa de tamizaje. (24)

Se aclara que la AMH también tiene algunas limitaciones, principalmente porque su sensibilidad cambia dependiendo de los umbrales y la población a quien se aplique. (22) Para pacientes con alto riesgo de tener una baja respuesta ovárica, esta limitación se reflejará en que a pesar de sus bajos niveles de AMH, podrán tener resultados exitosos en programas de fertilización in vitro. (22) Con esto, se enfatiza el hecho de que la AMH es un mal predictor de embarazo clínico y de nacido vivo. Este comportamiento se debe a que la AMH valora adecuadamente la cantidad de folículos en reserva, pero no tiene la capacidad de evaluar la calidad de los ovulos (9,22) ni la posibilidad de concebir naturalmente al momento de su medición. (25)

Los métodos anticonceptivos más 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 anticoncepción hormonal. (25) Esto se presta para errores en su interpretación al pensar que la reserva ovárica está disminuida, lo que ocasiona asesorías inadecuadas y genera angustia y tratamientos innecesarios.

Algunos autores incluso defienden el concepto de que al disminuir la cantidad de folículos en crecimiento y aumentar los folículos más pequeños, los anticonceptivos hormonales utilizados por largos periodos, podrían conservar los folículos, protegerlos de la atresia y retrasar el inicio de la menopausia natural. (26) Sin embargo, este no es un argumento para la utilización de anticoncepción hormonal con la intención de proteger la reserva ovárica. El efecto de los anticonceptivos hormonales sobre los marcadores de reserva ovárica desaparece 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 barrera. (27)

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 que midan entre 2 y 10 mm en su diámetro promedio, en un plano bidimensional en la ecografía.

Este método, se utiliza desde 1997 (20) 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. El AFC 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 vivo. (23)

En programas de reproducción asistida, un recuento mayor de 4 folículos se relaciona con menores tasas de cancelación de ciclos y mayor captación de ovocitos maduros. (22) Un AFC menor de 3 a 5 folículos, aunque es muy poco sensible, tiene una especificidad de 73% a 93% para predecir baja respuesta ovárica. Estos resultados pierden confiabilidad en pacientes con obesidad y sobrepeso. (20)

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 genéticos, los factores medioambientales, los hábitos como el tabaquismo y alcoholismo, la obesidad y la anticoncepción hormonal, deben considerarse cuidadosamente para que sea una práctica acertada. (25) Las mujeres que estén en tratamiento hormonal y deseen conocer su reserva ovárica deben suspender la medicación y repetir la medición de AMH luego de 3 a 6 meses.

Opciones de tratamiento

Con respecto a la prevención primaria, algunas sociedades científicas como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (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. (21,28,29)

Otras estrategias como la “Global fertility education poster campaign” lanzada en el 2019 en la semana de la fertilidad en Europa, buscan crear conciencia sobre la importancia de la educación en la fertilidad desde la etapa escolar, tratando de prevenir que las mujeres se queden sin hijos de manera involuntaria. (30) Esta iniciativa no solo se enfoca en el riesgo

que se corre al posponer la maternidad, sino también, en la importancia de prevenir e intervenir tempranamente los factores de riesgo extrínsecos y evitables como el tabaquismo, la enfermedad pélvica inflamatoria, la exposición a disruptores endocrinos, incluso las cirugías pélvicas en algunos casos.

La detección del EOP alrededor de los 30 años, no solo proporciona información valiosa para que las mujeres conozcan los riesgos para su fertilidad. Aunque se les debe informar sobre sus tasas de concepción natural y asistida, también deben recibir un asesoramiento sobre la importancia de adoptar un estilo de vida saludable (por ejemplo, ejercicio regular, evitar fumar y la importancia de mantener una nutrición adecuada y un peso corporal normal) que es particularmente importante para reducir los riesgos de salud asociados con su condición y tener un enfoque integrado que procure su bienestar general. En este punto, el hecho de tener la oportunidad de ser madres en el futuro se considera un factor determinante de su calidad de vida con repercusiones emocionales difíciles de cuantificar.

Hasta hace unos años, la única opción reproductiva para ellas era la fertilización in vitro con óvulos donados o la adopción; sin embargo, muchas mujeres por razones religiosas, culturales o éticas no están dispuestas a embarazarse o tener hijos si no es con sus propios óvulos. (31) Así, gracias a los avances en la medicina reproductiva actual, se puede proponer la vitrificación de óvulos como la estrategia más importante de prevención secundaria de la infertilidad para mujeres en quienes se logra identificar oportunamente el EOP. Esta opción les dará además la posibilidad de tener un libre y pleno desarrollo profesional, mientras planean racionalmente su futuro reproductivo.

Vitrificación de óvulos

La vitrificación es un método de criopreservación que permite la solidificación ultrarrápida de la célula y el medio extracelular en un estado similar al vidrio, con lo que se evita la nociva formación de cristales de hielo que comúnmente se presenta en los procesos de criopreservación lenta o congelación. (32) Hasta hace muy poco se catalogaba como experimental; (28) sin embargo, la vitrificación de ovocitos es uno de los avances más significativos en las TRA y se considera hoy en día una técnica segura y eficiente. (33)

Para algunos autores es preocupante el efecto que podría tener el proceso de vitrificación en la integridad estructural y genómica del ovocito, 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. (33) De esta manera, la ASRM reconoce la vitrificación de ovocitos como una técnica estándar de los laboratorios de reproducción asistida que no representa un riesgo en el aumento de anomalías cromosómicas, defectos congénitos o déficits de desarrollo en los niños nacidos producto de ovocitos criopreservados. (34)

Por otra parte, la calidad de los ovocitos puede afectar la seguridad de la vitrificación en términos de sobrevida a la descongelación. Actualmente se reconoce un mejor rendimiento reproductivo de la mujer alrededor de los 25 a 30 años, a partir de ahí, las tasas de embarazo disminuyen relativamente rápido hasta los 35 años y las tasas de aborto aumentan exponencialmente. (35)

Se espera que los ovocitos de las mujeres más jóvenes sean de mejor calidad por lo que el número objetivo de ovocitos a criopreservar, siempre se determinará en función de la edad con el objetivo claro de ofrecer una oportunidad real de lograr el embarazo con los ovocitos criopreservados. Es por esto que también se recomienda criopreservar los óvulos tan pronto como sea posible y antes de los 36 años. Luego de esta edad, la sobrevida del ovocito y la tasa de nacidos vivos disminuye significativamente. (33)

Las TRA representan una oportunidad única para identificar a las mujeres con EOP, porque la infertilidad se comporta como un grupo de alto riesgo para esta condición y porque la hiperestimulación ovárica controlada, que se requiere para algunos tratamientos reproductivos, se comporta como una prueba dinámica de la reserva ovárica. (12) La respuesta deficiente a la estimulación ovárica en TRA aún se considera una de las tareas más difíciles en la medicina reproductiva, por lo que algunos autores intentan responder si es posible dirigir tratamientos para optimizar la reserva ovárica desde la foliculogénesis temprana, o incluso, intervenir directamente los ovocitos con diferentes técnicas que buscan optimizar su funcionamiento para mejorar el porcentaje de embriones viables y sanos. Para esto se han estudiado varias intervenciones que buscan la regeneración, el rejuvenecimiento ovárico o simplemente mejorar su economía y funcionamiento. La

XXIX Actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



mayoría de ellas solo han mostrado resultados favorables en estudios retrospectivos y reportes de casos que, aunque son alentadores, están lejos de tener el peso estadístico suficiente para recomendarlas de manera sistemática como tratamientos para el EOP o FOP. Solo se mencionan a continuación porque no son el objetivo de este capítulo:

- Suplementación nutricional con ubiquinol y coenzima Q10.
- Reclutamiento folicular con el uso de andrógenos.
- Hormona del crecimiento en la fase folicular.
- Infusión de plasma rico en plaquetas intraovárico.
- Infusión de células madre en la arteria ovárica.
- Trasplante intraovárico de células madre.
- Trasplante ovárico autólogo (ASCOT).
- Activación y rescate de folículos remanentes.
- Transferencia mitocondrial autóloga (AUGMENT).
- Transferencia de citoplasma ovocitario.

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. Pero en muy importante ir mas allá y considerar que no solo esta en riesgo la posibilidad de tener hijos. A la luz de la evidencia actual, se debe abordar este cambio demográfico con mayor responsabilidad para hacer una búsqueda activa de aquellas mujeres que, por su historia médica y familiar, estan en riesgo de agotar prematuramente su reserva ovárica.(36) Su abordaje oportuno e integral podría prevenir otros desenlaces importantes no deseables para su salud. La responsabilidad no solo es del médico de atención primaria, quien se debe concientizar; la disminución del potencial reproductivo con la edad y el EOP son realidades que se deben considerar en los programas de educación, incluso desde edades tempranas y en los programas de promoción y prevención en general. La prevención primaria, la criopreservación oportuna de ovocitos y la utilización responsable de las pruebas de reserva ovárica como la AMH y el CFA para su detección temprana, son las mejores herramientas que tenemos en la actualidad, mientras que los avances en biología y farmacología reproductiva molecular permiten el desarrollo de fármacos o intervenciones que mejoren las posibilidades de embarazo e incluso retracen el declive acelerado de la reserva ovárica. Solo cuando se logre este nivel de conciencia, la “planificación familiar” tomará un significado real y será una decisión consiente y acorde con el desarrollo personal.

Bibliografía

1. Balasch J. Ageing and infertility: an overview. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(12):855-860. doi:10.3109/09513590.2010.501889
2. 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
3. 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
4. Nikolaou D. Early ovarian ageing: a hypothesis: Detection and clinical relevance. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1137-1139. doi:10.1093/humrep/deg245
5. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992;7(10):1342-1346. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137570
6. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Fertilization and early embryology: Influence of maternal age on meiotic spindle assembly oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod.* 1996;11(10):2217-2222. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a019080
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Christensen MW, Kesmodel US, Christensen K, Kirkegaard K, Ingerslev HJ. Early ovarian ageing: is a low number of oocytes harvested in young women associated with an earlier and increased risk of age-related diseases? *Hum Reprod.* 2020;35(10):2375-2390. doi:10.1093/humrep/deaa188
13. 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
14. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet.* 2017;91(2):183-198. doi:10.1111/cge.12921
15. 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
16. Akande RO, Ibrahim Y. Genetics of Primary Ovarian Insufficiency. *Clin Obstet Gynecol.* 2020;63(4):687-705. doi:10.1097/GRF.0000000000000575
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. 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
21. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: A scientific and ethical analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2606-2614. doi:10.1093/humrep/deu265
22. 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
23. 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.
24. 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>.
25. 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
26. 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>.
27. 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
28. 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
29. 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>.
30. Global fertility education poster campaign. <https://www.eshre.eu/Home/Fertility-education>.
31. Gupta S, Lodha P, Karthick Ms, Tandulwadkar S. Role of autologous bone marrow-derived stem cell therapy for follicular recruitment in premature ovarian insufficiency: Review of literature and a case report of world's first baby with ovarian autologous stem cell therapy in a perimenopausal woman of age. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(2):125. doi:10.4103/jhrs.JHRS_57_18
32. 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
33. De Munck N, Vajta G. Safety and efficiency of oocyte vitrification. *Cryobiology*. 2017;78:119-127. doi:10.1016/j.cryobiol.2017.07.009
34. 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
35. 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
36. 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