

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE

UNIDES

FACULTAD DE MEDICINA



TRABAJO MONOGRÁFICO PARA OPTAR AL TÍTULO MÉDICO Y CIRUJANO.

TEMA:

**DESCRIBIR LOS EFECTOS DE LA INFUSIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS
AUTÓLOGO, EN MUJERES CON INSUFICIENCIA OVARICA PREMATURA, EN LA
CLINICA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN, EN EL PERIODO DE AGOSTO 2021-
FEBRERO 2024**

AUTOR:

Br. Daniela Rosmery Ríos Madrigal.

TUTOR CIENTIFICO:

Dr. German Fernández

Especialista en Ginecología y Obstetricia,

(Subespecialista en Reproducción y genética humana)

TUTOR METODOLOGICO:

Dr. Francisco Detrinidad P.

(Especialista en Ginecología y Obstetricia)

MANAGUA, NICARAGUA 2024

INDICE

1.	AGRADECIMIENTO.....	VII
2.	DEDICATORIA.....	VIII
3.	RESUMEN.....	IX
4.	INTRODUCCION.....	X
5.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	XIII
6.	ANTECEDENTES.....	XV
	6.1 Bases históricas.....	XV
	6.1.1 Insuficiencia Ovárica Prematura.....	XV
	6.1.2 Plasma Rico en Plaquetas.....	XVI
	6.2 Actualidad.....	XVII
7.	JUSTIFICACION.....	XX
8.	OBJETIVOS.....	XXI
	8.1 OBJETIVO GENERAL.....	XXI
	8.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	XXI
	MARCO TEÓRICO.....	XXII
9.	RESERVA OVÁRICA.....	XXII
10.	OVARIO.....	XXIV
	10.1 Anatomía y fisiología.....	XXIV
	10.2 Folliculogénesis.....	XXV
	10.3 Hormonas de la foliculogénesis.....	XXVI
11.	MENOPAUSIA.....	XXVIII
12.	AMENORREA.....	XXIX
	12.1 Clasificación.....	XXIX
	• Amenorrea Primaria.....	XXIX
	• Amenorrea Secundaria.....	XXIX
	• Amenorrea Tercaria.....	XXXI
13.	INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA.....	XXXI
	13.1 Nomenclatura.....	XXXIII
	13.2 Epidemiología.....	XXXIII
	13.3 Etiología.....	XXXIV
	13.3.1 Factores ambientales.....	XXXIV
	13.3.2 Causas cromosómicas.....	XXXIV

13.3.2 Genes.....	XXXVI
13.3.3 Causas Metabólicas	XXXVIII
13.3.4 Autoinmunitarias.....	XXXIX
13.3.7 Quimioterapia o Radioterapia	XL
14. FISIOPATOLOGÍA.....	XLII
14.1 Teorías de envejecimiento	XLII
14.1.1 Aumento de ROS	XLII
14.1.2 Teoría Mitocondrial.	XLIV
14.1.3 Teoría del acortamiento de los telómeros.	XLV
15. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	XLVII
16. MARCADORES DIAGNOSTICO	XLIX
16.1 Hormona Foliculoestimulante (FSH).....	XLIX
16.3 Recuento de Folículos Antrales (RFA)	L
16.4 Hormona Antimülleriana (HAM).....	L
16.5 Inhibina B	LI
16.6 Estradiol (E ₂)	LI
16.7 Volumen ovárico	LII
16.8 Kisspeptina y Neuroquinina B.....	LII
17. DIAGNOSTICO.....	LIV
17.2 Pruebas de laboratorio	LV
17.3 Cariotipo	LVI
17.4 Evaluación de Reserva Ovárica	LVI
17.5 Exámenes de imágenes	LVII
• Ecografía.	LVII
• Densitometría ósea.....	LVII
CRITERIOS DIAGNOSTICO DE IOP.....	LVII
18. COMPLICACIONES.....	LVIII
18.1 Infertilidad	LVIII
18.2 Alteración cardíaca.	LVIII
18.3 Alteración Psicológica	LVIII
18.5. Alteración ósea	LIX
19. TRATAMIENTO	LXI

19.1 Apoyo psicológico	LXI
19.2 Ejercicios.....	LXI
19.3 Calcio y vitamina D.....	LXI
19.4 Mujeres que NO desean concebir.....	LXII
19.5 Mujeres que SI desean concebir.....	LXIV
19.5.1 Ovodonación	LXIV
19.5.2 Adopción	LXV
20. PLASMA RICO EN PLAQUETAS	LXVI
Aspectos estructurales	LXVI
Aplicaciones clínicas	LXX
Preparación De Plasma Rico En Plaquetas	LXXII
PRP en Insuficiencia Ovárica Prematura	LXXV
18. HIPOTESIS.....	LXXVI
19. DISEÑO METODOLÓGICO	LXXVII
19.1 Tipo De Estudio	LXXVII
• Observacional:.....	LXXVII
• Descriptivo:.....	LXXVII
• Retrospectivo:.....	LXXVII
19.2 Área de estudio	LXXVII
19.3 Universo Muestra y Estrategia Muestral	LXXVII
• Universo:.....	LXXVII
• Estrategia Muestral:	LXXVII
• Muestra.....	LXXVIII
19.4 Obtención de la información	LXXVIII
• Fuentes Informales:	LXXVIII
• Fuentes Primarias.....	LXXVIII
19.6 Criterios De Inclusión y Exclusión	LXXIX
19.6.1 Criterios de Inclusión	LXXIX
19.6.2 Criterios de Exclusión.....	LXXIX
19.7 Pacientes con Insuficiencia ovárica.....	LXXIX
19.8 Análisis Estadístico	LXXX
19.10 Consideraciones Éticas	LXXX

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	LXXXI
DISCUSIÓN Y ANALISIS	XCVII
CONCLUSIONES.....	C
RECOMENDACIONES.....	CI
ABREVIATURAS	CII
REFERENCIAS	CIII

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Disminución de la reserva Ovárica	XXIII
Ilustración 2. Edades de las población Estudiada.	LXXXV
Ilustración 3. Departamento donde habitan actualmente las pacientes con IOP	LXXXVI
Ilustración 4. Persistencia de la amenorrea posterior a la infusión de PRP	XC
Ilustración 5. Gráfico de Barras simples. Complicaciones post- infusión PRP	XCVI

1. AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios principalmente, por Bendecirme con su sabiduría, amor y paciencia, por haberme acompañado durante estos 6 años de carrera universitaria y por estar presente en cada momento de mi vida, Hasta aquí tú me has ayudado.

A mis padres por hacer un gran esfuerzo, por su apoyo incondicional, gracias por brindarme los recursos y un mejor futuro.

A mi Hermana por ser un pilar de esperanza, de mejores y mayores anhelos, por sembrar las mejores semillas en mí.

A la institución, UNIDES y sus docentes, por formarme en los valiosos conocimientos de medicina y de la vida y forjar mi carácter.

A mis tutores, por llevarme de la mano en cada paso de esta investigación.

Y, por último, agradecer a dos docentes, que marcaron mi corazón y dejaron un legado en mi vida:

Dr. José Medrano (Ginecólogo Obstetra)

Dr. Patricio Hernández (Medicina de Emergencia)

2. DEDICATORIA

A Dios por haberme permitido llegar hasta esta etapa.

A mi mis Padres por su perseverancia y fe en mi

A mi hermana, porque me motiva a ser mejor cada día, y quien me hace aspirar a grandes cosas.

3. RESUMEN

La insuficiencia Ovárica Prematura es un trastorno caracterizado por presentarse en mujeres menores a 40 años, amenorrea en más de 3 meses y valores elevados de gonadotropinas. Tiene diversas etiologías, pero se puede presentar de manera idiopática. Tiene como complicación, la infertilidad, la cual hasta el día de hoy es manejada con ovodonación. Sin embargo, se ha descrito el método con PRP (Plasma Rico en Plaquetas) método de la medicina regenerativa, sugiriendo una mejoría en el funcionamiento ovárico

Objetivo: Describir los efectos del PRP sobre la función ovárica en mujeres con IOP en la Clínica Unidad de Reproducción de Managua.

Metodología: Estudio descriptivo, Retrospectivo. La población y muestra tomada por conveniencia, conformada por 28 pacientes menores a 40 años de la clínica Unidad de reproducción de Managua.

Resultados: Se presentó aumento significativo de la Hormona Antimulleriana y del número de folículos antrales por ecografía transvaginal, son valores de FSH disminuidos hasta la segunda infusión de plasma rico en plaquetas. Se lograron obtener 5 embarazos, de los cuales dos concluyeron en abortos espontáneos.

4. INTRODUCCION

Actualmente, las mujeres con problemas de fertilidad – aquellas que no han logrado un embarazo posterior 2 años de relaciones sexuales sin utilizar algún método anticonceptivo-, son una población que ha ido de aumento en aumento, debido a que se posterga el concebir ya sea por estudios, razones económicas, etc. Esto ha conllevado a nuevos progresos científicos, sobre todo en el ámbito de la Reproducción asistida, dando como resultado, nuevas directrices a los procesos que intervienen en la concepción.

Se sabe que el sistema reproductivo envejece y progresa hasta no ser del todo funcional (Menopausia). El envejecimiento reproductivo, es, por tanto, proporcional a la edad de la mujer y la posibilidad de reproducirse, disminuye. Se ha considera que la menopausia, es la etapa final del proceso de este proceso, y conlleva, no solo al envejecimiento ovárico, sino de todo el sistema reproductivo, puesto que existe la posibilidad de que el útero por defectos en el endometrio no soporte la implantación del óvulo fecundado o éste no se desarrolle adecuadamente por cambios en la vasculatura del mismo y/o por alteraciones hormonales. (1)

En sí, el proceso por el cual la reproducción en la mujer se ve afectado es por defectos en los óvulos por calidad y/o disminución de estos. Esto es normal cuando la mujer ha llegado a los 45 – 50 años de vida, debido a la menopausia

Ahora bien, la Insuficiencia ovárica Prematura (IOP), es un tema no muy reconocido, en el cual, el ovario comienza a envejecer, por lo que se mencionaba anteriormente, (*disminución de folículos, pérdida de la funcionalidad y calidad en los mismos*) y su marcador principal, la edad, es decir, que afecta a mujeres menores de 40 años.

La IOP, es de etiologías múltiples, sin embargo, su fisiopatología o mecanismo de producción, aún no son exactos o explícitos. Ahora bien, este trastorno conlleva a afecciones a nivel reproductivo, siendo la infertilidad la consecuencia o problemática de mayor presentación, pero también conlleva a tener riesgos tanto en los aspectos; psicológico o emocional y físico.

Se estima que un 20% de mujeres, acuden a un centro de reproducción asistida entre las edades de 35 y 44, por problemas de infertilidad y se cree que al menos un 4.5% son diagnosticadas con IOP.

Dada la importancia de la insuficiencia ovárica en la medicina reproductiva, se requieren estrategias terapéuticas novedosas y eficaces para combatir estos problemas. Actualmente el tratamiento para aquellas pacientes infértiles con IOP y que desean concebir, necesitan de las técnicas de reproducción asistida, siendo la de primera elección, la "Ovodonación", sin embargo, a pesar del aumento de las tasas de embarazo observadas con este método, tienden a ser cifras bajas.

En la última década se ha hablado del "Plasma rico en Plaquetas", este utilizado en el área de la salud. Se ha postulado que mediante la liberación de factores de crecimiento en un tejido, permite la estimulación, para la proliferación de células y se obtenga la regeneración tisular o de ciclos celulares, por lo que parece ser una opción para este trastorno.

Aunque, hasta este momento no hay un protocolo estándar de cómo realizar este procedimiento o la cantidad específica que permita la mejoría del lugar afectado; En las diversas ramas de la medicina, se ha vuelto un método muy popular utilizándose también en el área de la reproducción asistida.

Ahora bien, el objetivo primordial de esta técnica es permitir que las pacientes, consigan un desarrollo folicular adecuado y por ende para poder ser fertilizados, ya sea de manera espontánea o bien a través de la FIV.

En el transcurso del desarrollo de este trabajo monográfico, se irán observando y/o conociendo los distintos conceptos de interés, así como, la forma de obtención y técnica utilizada en la clínica de estudio, para conseguir el rejuvenecimiento ovárico o mejora ante los datos de IOP.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia Ovárica Prematura, es un trastorno que está afectando cada día más, a la población femenina. Ésta se caracteriza por hacer que la función ovárica disminuya por la pérdida de folículos, como se mencionaba anteriormente y, sobre todo, se caracteriza por presentarse de manera progresiva.

Actualmente hay poca información acerca de este trastorno y de los tratamientos para su manejo. Un método de reproducción asistida muy utilizado en este trastorno es la donación de ovocitos, que ofrece la posibilidad de lograr un embarazo, sin embargo, en los últimos años se ha estudiado otra opción, que se ha utilizado en diversas áreas o ramas de la medicina, conocido como "*Infusión de Plasma Rico en Plaquetas*", (PRP, por sus siglas en inglés).

El PRP, es un preparado autólogo de plasma, (Es decir, extraído de la sangre de la misma persona), que contiene factores de crecimiento y metabolitos que pueden aumentar el número de folículos y activar el ovario, es decir, aquellos folículos que se encuentran estacionarios y no han avanzado en su desarrollo, se activan y reanudan su función, mediante esta infusión de plasma.

Las infertilidades asociadas al endometrio y al ovario son los principales problemas entre las mujeres en edad reproductiva. A pesar grandes avances en el campo de las tecnologías de reproducción asistida (TRA) es difícil que los embriones se implanten. Aquí es donde el PRP, actúa.

Se necesitan más investigaciones y de ser necesario, en muestras más grandes, pues la evidencia científica es un poco limitada y/o probablemente insuficiente. Sin embargo, los resultados preliminares de los estudios, que hay hasta este momento, sugieren que el PRP puede ser una opción prometedora para mejorar la función y calidad ovárica en mujeres con IOP, permitiendo una

forma más atractiva y sencilla para estas mujeres, debido a su naturaleza.

Claro está, que, como toda innovación de la medicina, también pueden existir preocupaciones sobre eficacia de este tratamiento, así como sobre su costo, disponibilidad, consecuencias a corto o largo plazo.

Por lo expuesto, es de suma importancia llevar a cabo este estudio y dar a conocer:

“Los efectos que tiene el PRP en mujeres con Insuficiencia ovárica Prematura de la clínica Unidad de Reproducción y dar a conocer de manera objetiva este nuevo tratamiento en Nicaragua.”

Pregunta clínica

- ¿Cuáles son los efectos del PRP sobre la función ovárica en mujeres con IOP en la Clínica Unidad de Reproducción de Managua?

6. ANTECEDENTES

6.1 Bases históricas

6.1.1 *Insuficiencia Ovárica Prematura*

La IOP ha sido documentada por muchos años y los criterios para su definición han variado. Las determinaciones de gonadotrofina no estaban disponibles, sin embargo, en 1939, el perfil hormonal de las mujeres con IOP se describió como hipoestrogenismo hipergonadotrópica.

Full Albright, el 1942 establece que el problema principal radica en el órgano reproductivo de la mujer (Ovario) por lo que lo describe como una alteración carácter primario.

En 1950, se dieron a conocer 20 casos de menopausia prematura en pacientes entre las edades comprendidas entre los 11 y los 35 años. Se documentaron los principales síntomas, siendo los sofocos o bochornos, el principal, seguido infertilidad y aumento de peso. (2)

Pres y Horsky, en 1959 informaron de 24 casos de menopausia prematura y documentaron su estudio con biopsias endometriales, exámenes colpocitológicos y determinaciones de gonadotrofinas urinarias e informaron de que el análisis de gonadotrofina urinaria es la clave para el diagnóstico. Este mismo año, se obtuvo datos del primer caso cromosómico con menstruación prematura; Se trataba de una mujer de 35 años, que presentó su menarquia a los 14 con ciclos regulares hasta los 19 años, con evidencia de gonadotropinas elevadas y síntomas asociados a la menstruación (Bochornos). (3)

A partir de este momento, aunque la presencia de sofocos proporcionaba una buena pista para el diagnóstico, se sabe que no es patognomónica de insuficiencia ovárica prematura.

El embarazo con reproducción asistida, es decir, con ovocitos donados se ha utilizado para lograr el embarazo en mujeres con IOP desde 1987.

6.1.2 Plasma Rico en Plaquetas

El plasma rico en Plaquetas es uno de los descubrimientos dedicada en muchos ámbitos, a la investigación por sus moléculas o factores de crecimiento, que actualmente son aquellos que se pueden aislar y producir de manera sintética. Desde la aparición de los primeros estudios científicos sobre el plasma rico en plaquetas se ha desarrollado la iniciativa por la utilización de esta sustancia, que se describe con maravillosas cualidades, variedad de usos y su potencia para participar en la regeneración de tejidos.

Las plaquetas se utilizaron como parte de tratamiento transfusional en el manejo de la trombocitopenia. (4)

Rita Levi Montalcini en 1948 descubre el primer factor de crecimiento (NGF) mediante trasplantes de tumores en embriones de pollo, se obtuvo crecimiento de las neuronas simpáticas y ganglios sensoriales (5), sin embargo, no se confirmó, hasta que en 1952 por Stanley Cohen se descubrió el segundo factor (EGF) (6). Mientras trabajaba en la glándula submaxilar del ratón, extrayendo el factor epidérmico, este se inyectaba al ratón recién nacido, se producía la erupción prematura de los incisivos y apretura precoz de los párpados, que analizándolo histológicamente había hiperplasia y queratinización de la epidermis, por lo cual lleva el nombre de *Factor de crecimiento epidérmico*.

Fue hasta 1970 que se informó mejoras en la regeneración de tejidos y cicatrizaciones. Fue en 1986, se habla por primera vez de la separación del concentrado de plaquetas a través de la centrifugación.

Este preparado tuvo sus inicios con Whitman en la década de los 90. Donde se hablaba que mediante la activación de las plaquetas en gel, liberaba los diversos factores de crecimiento que facilitaba la proliferación de células, diferenciación y regeneración de tejido. (7)

En 1990, Introdujeron la idea de añadir adhesivo de fibrina autóloga basada en la concentración de PRP, y en 1994 lo utilizaron en el hueso medular durante los procedimientos de reconstrucción mandibular, aplicándolo en 33 pacientes quienes fueron evaluados durante 24 meses, observando remodelación ósea. (8)

El PRP ha sido utilizado en cirugía estética rostro desde 1998, como adhesivo tisular para favorecer y modular la curación en los colgajos cutáneos como la blefaroplastías y otras cirugías de colgajos. Los encargados de estos estudios, comentaron sobre una mejor curación de las heridas, de la eliminación de espacios muertos. (9)

6.2 Actualidad

En 2019, en la revista de salud Pública de india, se presentó un trabajo, sobre la eficacia de PRP transvaginal en el rejuvenecimiento de los ovarios en mujeres con baja reserva ovárica; Con 50 mujeres infértiles, a quienes se les comparó con análisis de laboratorios pre y post infusión. Se presentó que 4 semanas posterior a la infusión de PRP, obtuvieron reducción de FSH y aumento de la HAM, concluyendo, que este tratamiento puede dar una ventana de oportunidad a de tratar con la infertilidad. (10)

Cakiroglu y cols. En 2020, comenzaron un estudio no controlado, de 311 mujeres con diagnóstico de IOP a quienes se les instauró PRP, donde se obtuvieron resultados positivos, de las 311 mujeres, se contabilizaron 23 embarazos espontáneos, de los cuales 5 casos presentaron aborto espontáneo, y mejoras en la hormona HAM y sin cambios significativos con respecto a la FSH.

20 Pacientes bajas respondedoras se realizaron la infusión de PRP en el periodo de octubre 2021 a marzo 2022, quienes presentaron mejoría en 3 meses, respecto a los parámetros de reserva ovárica, en este estudio no se observaron cambios significativos entre el número de folículos activos post-infusión, sin embargo, se obtuvo adecuada calidad de ovocitos y se reportaron 4 pacientes que consiguieron un embarazo por medio de TRA (FIV), 2 pacientes gestaron espontáneamente, todo esto a los 4 meses posterior al tratamiento. (11)

Se diseñó un sistema para evaluar la efectividad de la inyección intraovárica de PRP autólogo para mejorar los marcadores de reserva ovárica y los resultados de la tecnología de reproducción asistida en mujeres infértiles por IOP en el año 2022, aquí se incluyeron 13 estudios que contenían 1,289 pacientes, con controles de 2-3 meses posterior a la infusión quienes presentaron disminución de gonadotropinas (FSH y LH) y aumento del AFC, el nivel sérico de AMH y E_2 en el día 3; Además, este tratamiento mejoró los resultados de la tecnología de reproducción asistida mediante el aumento del número total de ovocitos. (12)

Un estudio reciente al anterior (2022) acerca del PRP en medicina reproductiva, se estudiaron los resultados, como una alternativa para la baja respuesta, en donde se señaló que la liberación de factores de crecimiento indujo a mayores números de folículos y de una correcta modulación de la implantación embrionaria. (13)

Posteriormente, pero en el mismo año, Cakiroglu y cols Realizaron otro estudio, con 510 mujeres de entre 30 y 45 años con IOP, sometidas a tratamiento con PRP, quienes tuvieron mejoras respecto al primer estudio, realizado en 2022, debido a esta intervención los resultados que mejoraron los parámetros de reserva ovárica, una tasa de embarazo del 20,5 % y una tasa sostenida de implantación/nacido vivo del 12,9 %. (14)

En este año (2024) hicieron se realizó un estudio prospectivo, donde se presenta a un grupo A y un grupo B, a quienes se les administró PRP y Solución salina, respectivamente, con baja reserva secundario a IOP. Se controlaron a estos grupos durante 6 meses. Explicando que, las mujeres del grupo A tuvieron disminución de gonadotropinas y aumento de Estrógeno, así como aumento del RFA en el sexto mes. En comparación con el grupo B, que no mostraron cambios significativos en los niveles hormonales y de imagen. (15)

7. JUSTIFICACION

El tema de Insuficiencia ovárica Prematura no es reconocido y siendo así, muchos trabajadores de salud tampoco conocen esta problemática. Por ello, considero de suma importancia, dar a conocer este tema, puesto que llegar a este diagnóstico suele ser complicado, manejarlo puede ser tedioso y recalco, por falta de conocimiento, las complicaciones podrían aumentar y/o empeorar.

Un punto clave es, que el nombre de este trastorno afecta negativamente en todos los ámbitos de la vida sobre todo psicológica o emocional y se torna aún más difícil, cuando no es posible prevenir sus síntomas o bien como mencionaba anteriormente las complicaciones que deterioran aún más, la salud.

Tratar la IOP, de manera adecuada y en tiempo, permitirá a estas mujeres, que puedan continuar con una vida sana, dentro de lo posible, mejorando su calidad de vida y permitirle a cada mujer poder tomar las decisiones adecuadas, tanto de manera individual o conyugal y así, establecer las opciones de manejo para su fertilidad.

Actualmente el tema sobre, Plasma Rico en Plaquetas, no es un tema muy estudiado en este país o conocido y es por ello por lo que considero importante, determinar los efectos de éste nuevo tratamiento el ámbito de la reproducción.

En Nicaragua, hay pobre información sobre esta temática y quienes tienen mayor conocimiento sobre ello, son las clínicas de reproducción asistida y especialistas en el área de ginecología (Salud reproductiva). Por ello, es necesario contar con un registro local, en el cual se facilite la caracterización de esta patología y análisis de los resultados obtenidos, permitiendo así el preámbulo para futuros estudios en el país.

8. OBJETIVOS

8.1 OBJETIVO GENERAL

1. Describir los efectos del PRP sobre la función ovárica en mujeres con IOP en la Clínica Unidad de Reproducción de Managua.

8.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer los antecedentes sociodemográficos de las pacientes con IOP sometidas a PRP en la clínica Unidad de Reproducción de Managua.
2. Identificar los antecedentes Gineco-Obstétricos de las pacientes con IOP sometidas a PRP en la clínica Unidad de Reproducción de Managua.
3. Determinar los efectos que se producen en las manifestaciones clínicas posterior a la PRP en la clínica Unidad de Reproducción de Managua.
4. Conocer los efectos producidos en el resultado de los exámenes hormonales y de imágenes en el tejido ovárico "Recuento Folicular".

MARCO TEÓRICO

9. RESERVA OVÁRICA

La reserva ovárica, sirve como indicador de la función ovárica, pues es aquella que está compuesta por la cantidad de folículos totales presentes en el ovario. Es de suma importancia saber, que el ovario activo es una de las fuentes principales para producción de hormonas. En tanto el ovario no cuente con suficientes folículos, la función de este es afectada, la producción de hormonas disminuye y conlleva entonces a la etapa de la menopausia.

Con lo anteriormente expuesto, puede ayudarnos a definir “Reserva ovárica Disminuida”. Podemos decir, que es la disminución tanto cuantitativa y cualitativa (Calidad) de los folículos ováricos primordiales, así como aquella reserva que no responde, tras haberse realizado una estimulación ovárica. En consecuencia, esto resulta en la pérdida del poder reproductivo (Se traduce a menos folículos recuperados, mala calidad embrionaria e implantaciones defectuosas).

Se ha evidenciado que las bajas tasas de embarazo en edad fértil, está íntimamente ligada a la reserva ovárica disminuida, independientemente de la edad, pero lo cierto es, que la edad de una mujer continúa siendo un factor predisponente para tener baja reserva y por ende pocas posibilidades de concepción. (16)

El ovario es el principal regulador de la fertilidad femenina, y su reloj éxito de la reproducción. Se ha planteado que la fecundidad disminuye a medida que aumenta la edad y su descenso es más rápido después de los 30 años, y se hace más pronunciado a partir de los 35 años y aún más baja 10 años antes de la etapa de la menopausia. (17)

Usualmente, la reserva ovárica disminuida, se caracteriza por menstruaciones irregulares y alteración de los exámenes de laboratorio de reserva ovárica (de los cuales se hablará más adelante). Puede ser consecuencia de enfermedades que afectan propiamente al ovario, sin embargo, suele presentarse más con la edad avanzada.

Aunque se puedan utilizar estos términos en conjunto, la IOP difiere de la menopausia natural porque se existe un grado intermitente de función ovárica.

Ahora bien, los análisis hormonales y/o clínicos (AHM, E2, FSH, RFA, etc), para reserva ovárica, se utilizan como métodos predictivos, para el envejecimiento ovárico debido a que por muy específicos o directos que sean, tienden a tener resultados con fasos positivos, en una tasa de 10-20% de los casos. (4)

Al combinarse la baja reserva ovárica y la baja calidad de ovocitos, implica a tener un problema comprometido de fertilidad.

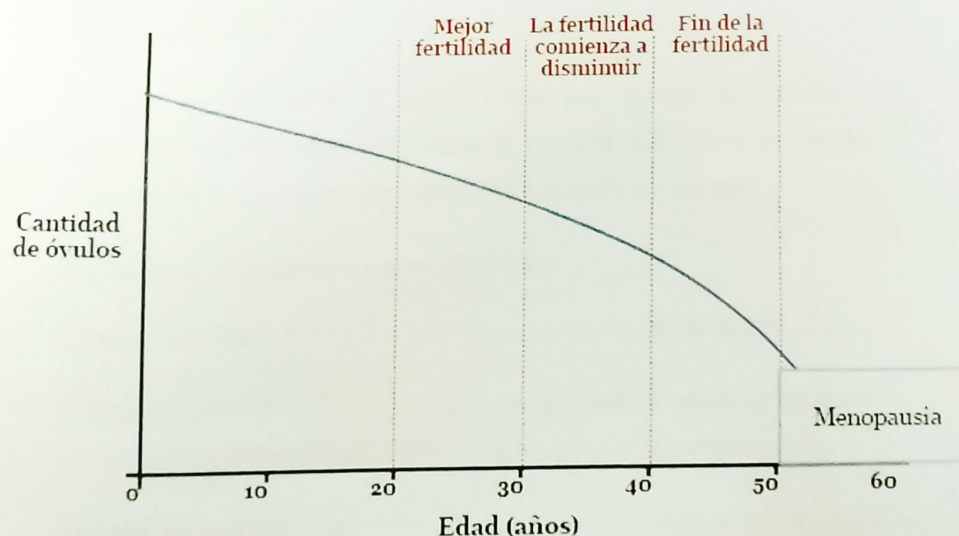


ILUSTRACIÓN 1 DISMINUCIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

10. OVARIO.

10.1 Anatomía y fisiología.

Los ovarios son órganos pares, que se encuentran situados en la región pélvica de la anatomía femenina, uno, justo a cada lado del útero, tienen forma de almendra y miden aproximadamente 3-3.5 x 2 x 1 cm, conteniendo un volumen ovárico aproximado de 3-8 ml. Son conocidos como unidades fundamentales los ovocitos, quienes llevar a cabo reproducción.

Histológicamente, consta de, Corteza la cual contiene los folículos o el desarrollo de estos y la Médula donde se encuentran vasos, nervios y células hiliares.

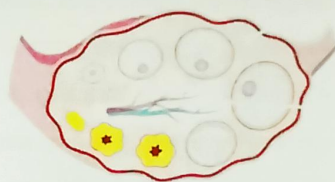


ILUSTRACIÓN 2 IMAGEN
HISTOLÓGICA DEL OVARIO Y EL
DESARROLLO FOLICULAR

También se conoce como una glándula, tanto endocrina como exocrina, pues permite la excreción de hormonas, y liberación de células sexuales.

Durante el nacimiento la mujer nace con aproximadamente 1-2.000.000 de folículos los cuales a medida que pasa el tiempo, disminuyen, no solo en cantidad sino también en calidad.

Funciones principales como glándula

-Gametogénesis: Aquí se realiza la producción de ovocitos.

-Esteroidogénesis: A este proceso se le conoce como producción de hormonas esteroideas como el estrógeno y la progesterona.

Debemos recordar que estas funciones se realizan de manera periódica o repetitiva, por lo que se considera al tejido ovárico como heterogéneo o de cambio continuo.

10.2 Folículogénesis

Este proceso es aquel en que se produce el desarrollo o maduración irreversible de los folículos (estructura que contiene el ovocito), hasta que llega a su estado de ovulación, este proceso se comprende 5 fases y cada una tiene características morfológicas o funcionales distintas.

Folículo primordial: Antes del nacimiento se establece el número de folículos primordiales, es decir, durante la etapa embrionaria, estos folículos se forman. Se cree que hay una dotación de al menos 1-2, 000 000 folículos totales antes de nacer, los cuales disminuyen mediante atresia celular, quedando para el momento de la pubertad aproximadamente unos 400.000 folículos primordiales. Siguiendo siempre ese mismo proceso de manera más lenta acelerando nuevamente su descenso, alrededor de los 30 años, una vez que estos disminuyan por debajo a los 1.000 folículos, se da como resultado, el inicio a la menopausia. (18)

En esta etapa de folículo primordial tiene un ovocito recubierto por una capa de células, conocidas como "células de la granulosa". Una vez formados, los folículos primordiales quedan quiescentes hasta su transición a folículos primarios:

Folículos primarios. La capa de células de granulosa se transforma, en una o dos capas de células cúbicas, estos procesos de transformación pueden durar meses y está regulado por el BMP (Proteína Morfogénica Ósea) que es uno de los investigados para producción de IOP. También, comienza un proceso de separación, donde se crea un espacio, es conocido como "Zona pelúcida" (ZP), pues se encuentran microvellosidades y células foliculares. Esta etapa es independiente de las gonadotropinas (FSH y LH).

En este proceso donde los folículos primordiales pasan a primarios, se da un reclutamiento de folículos latentes, donde es activado,

para salir de la etapa de quiescencia y continúa creciendo hasta su destrucción por atresia o hasta su ovulación.

Foliculos Preantrales o secundarios: las células de la granulosa proliferan y este folículo sería más sensible a FSH por el aumento de sus receptores. Los folículos preantrales expresan receptores para FSH, y produce altos niveles de estrógenos e inhibina. Este folículo se rodea de células de la teca formando "llamada teca interna y externa" y se vuelven antrales cuando presentan más de cinco capas de células de la granulosa y una cavidad antral completamente formada. De este estadio en adelante, se verá dependiente de las gonadotropinas.

Finalmente se presentan los folículos de Graaf son la principal fuente de secreción cíclica de estrógenos ováricos, conocido también como folículo dominante. Está completamente maduro y es el que da lugar al proceso de ovulación. Este folículo libera al ovocito para la fertilización y así la células de la teca y granulosa, involucionan como cuerpo lúteo (Quien produce estrógenos y progesterona para la preparación del endometrio). Aquí aparece la pubertad.

La pubertad es un estado de transición que comprende muchos cambios, entre ellos los fisiológicos, morfológicos y conductuales, los cuales conducirán a la formación de un adulto potencialmente fértil y la etapa de fertilidad, que depende del mantenimiento constante de folículos en crecimiento.

10.3 Hormonas de la foliculogénesis

La liberación de las hormonas está mediada principalmente por la Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) quien por pulsos al

hipotálamo es liberada, y promueve la excreción de gonadotropinas (FSH y LH) desde la hipófisis.

Estas gonadotropinas una vez liberadas, se unen a las células de la granulosa y teca para iniciar la foliculogénesis y por ende comenzar la producción de otras hormonas, como los esteroides, las activinas, Inhibinas y factores de crecimiento. (19)

Se conoce que la LH actúa sobre la teca para la formación de andrógenos y progesterona, mientras la FSH lo hace sobre la granulosa, para la producción de estrógenos. En la fase folicular, la FSH y la LH tienen concentraciones bajas y aumentan a medida que se acerca la ovulación.

La Inhibina B que es secretada por los folículos en crecimiento y ejerce un efecto inhibitorio, suprimiendo la secreción de FSH de la glándula pituitaria y favoreciendo el desarrollo de un folículo dominante.

El estradiol es un esteroide producido por el folículo en maduración, que en la fase folicular aumenta hasta 5 a 6 días antes del pico de LH. (20)

La HAM se expresa en células de la granulosa que rodean a los folículos antrales, preantrales y a los folículos pequeños, siendo éste su principal sitio de producción desde el nacimiento el envejecimiento reproductivo.

11. MENOPAUSIA

Cuando la menstruación cesa por completo, (Luego de 12 meses de amenorrea) se conoce como "Menopausia", se estima que cuando se encuentran aproximadamente 1000 y/o 1100 folículos, la ovulación cesa. Lo anterior ha hecho que varios autores tomen como referencia este umbral para determinar la etapa de la menstruación. Esta disminución de folículos está íntimamente relacionada con el incremento de FSH y disminución del Estradiol e Inhibina. (21)

Antes de que se presente la menopausia, existen cambios en los ciclos menstruales, los cuales se tornan irregulares en los que hay 2 o más ciclos alterados, intermitentes. Esta etapa es conocida como transición menopaúsica y es cuando comienzan a presentarse los síntomas vasomotores como sofocos, el 80% padece de bochornos, como respuesta a la disminución de las hormonas, también se pueden presentar otros síntomas como fatiga, pérdida de concentración y confianza, dolor en las articulaciones, pérdida de la libido, debilitamiento del cabello, aumento de peso y síntomas depresivos. (22)

La menopausia, ocurre a una edad media $47,8 \pm 3,7$ años y en la población caucásica, 50 ± 5 años. En América latina el promedio de edad menopaúsica es de 49.9 ± 5.5 años. (23) Sin embargo, estas edades pueden o no variar, dependiendo de la raza, el país, factores ambientales, genéticos, etc. (24)

Cuando se presenta la menopausia antes de los 45 años ocurre en aproximadamente el 5% de las mujeres y, por lo tanto, y la catalogan como una menopausia anormalmente temprana, mientras que la menopausia antes de los 40 años se define como prematura. Son términos descritos recientemente y que pueden ayudar a clasificar la forma de aparición de la menopausia

12. AMENORREA

Es la ausencia de la menstruación, se presenta como síntoma de un problema de salud. Es una de las principales causas de consulta en el área de la reproducción, de la endocrinología, etc, Puede presentarse a cualquier edad.

12.1 Clasificación

Se distinguen dos tipos de amenorrea en la mujer, según el origen, los cuales son:

Amenorrea Primaria.

Se considera amenorrea primaria, a aquella donde la adolescente no ha presentado su menarquía (Primera menstruación), a los 15 años, pero hay desarrollo sexual secundario de manera normal. (25). Se da en aproximadamente un 10-28% de la población femenina.

Amenorrea Secundaria

Podemos definir amenorrea secundaria, a aquella mujer que ha tenido menstruaciones, pero presenta ausencia de tres a más periodos continuos. Actualmente la principal causa de amenorrea secundaria, conocida es, el embarazo. (25). Usualmente presente en el 4-18% de las mujeres.

Para tratar esto, depende de la causa que lo produzca, entres sus causas se sabe que pueden ser múltiples, debido a problemas en el cerebro, varios y/o útero y no dejando a un lado la parte genética o familiar. La siguiente tabla muestra otra clasificación de amenorrea, según su origen o causa. (26)

TABLA 1. CAUSAS ETIOLÓGICAS DE LA AMENORREA

Anomalías de tracto		Glándulas endocrinas
Estenosis cervical		Insuficiencia adrenal
Adhesiones intrauterinas		Síndrome de Cushing
Himen imperforado		Diabetes Mellitus no controlada
Agnesia mulleriana		SOP
Tabique vaginal transverso		Tumor secretor de andrógenos
Trastornos hipotalámicos-pituitario		Fisiológico o inducido
Enfermedad autoinmune		Amamantar
Radiación		Métodos anticonceptivos
Desorden alimentario		Menopausia
Estrés		Embarazo
Ejercicio excesivo		
Pérdida de peso		
Adenoma (Prolactinoma)		

Tabla. 1. Causas de amenorrea. Fuente propia en base a referencia (26)

Aunque la lista de posibles causas de amenorrea es larga (Tabla 1), la mayoría de los casos se deben a cuatro afecciones: síndrome de ovario poliquístico (SOP), amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia e insuficiencia ovárica.

Es un síntoma y signo, que está presente de primera instancia en la IOP. Pues está descrito como el principal síntoma desde sus primeros casos disponibles, hasta el día de hoy y debido a su gran afluencia etiológica, es que a los profesionales se les dificulta llegar al diagnóstico preciso.

13. INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA.

13.1 Nomenclatura

Insuficiencia ovárica prematura, es un trastorno en el cual existe como la pérdida de la calidad ovocitaria, actividad ovárica, disminución en la formación de folículos, aumento de secreción de gonadotropinas (FSH y LH) y disminución de secreción de estrógenos, provocando ausencia progresiva de la menstruación o provocando irregularidades en la misma, trayendo consigo, efectos de infertilidad, psicológicos, físicos, sociales, etc.

El término insuficiencia ovárica, aparece por primera vez con el considerado Padre de la endocrinología, Fuller Albright, en el año 1942, donde describe este trastorno, como un "Síndrome", en Mujeres jóvenes, manifestado por un defecto primario, el cual repercute en primera instancia en la función ovárica. (27)

Ha sido mal definido desde su origen y se han utilizado diversos criterios para definirlos. Cooper et. al. (27), Realizaron un registro desde 1949, hasta el año 2011, con una base de datos de pubmed, de los diversos términos acuñados para esta entidad. (Tabla 2)

TABLA 2. TÉRMINOS UTILIZADOS EN LA LITERATURA MÉDICA PARA EQUIPARAR "INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA" DESCRITA ORIGINALMENTE POR ALBRIGHT IN 1942.

Término	N. de veces que apareció el término
Disgenesia Gonadal	2675
Fallo ovárico prematuro	1461
Menopausia prematura	799
Hipogonadismo hipo gonadotrópico	268
Disgenesia ovárica	181
Insuficiencia ovárica primaria	130
Climacterium praecox or menopause Praecox	5

Fuente: Elaboración propia con base en referencia (27)

Si bien es cierto, esta entidad se conoció por mucho tiempo como Menopausia precoz o prematura, sin embargo, este término, no se consideró apto, puesto que no existe, en parte, un deterioro, fracaso completo, permanente o irreversible del funcionamiento ovárico, y mediante un consenso se utilizaría un término preciso o más aceptado, "*Insuficiencia ovárica prematura*", con sus siglas IOP y en inglés FOP, el cual permite observar su progresión o variabilidad, ya sea de forma individual y temporal. (28). Un sinónimo de este término es, Fallo ovárico prematuro, se ha sugerido "Fallo" Ovárico ya que no siempre es permanente y se han observado casos aunque esporádicos, en los que se documenta el inicio o la reanudación de menstruaciones cíclicas y/o embarazo. El fallo ovárico prematuro se evidencia por la asociación entre la disminución de la fecundidad con el aumento de las concentraciones de FSH.

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), ha utilizado los siguientes criterios para definir la insuficiencia ovárica prematura

- Oligo/amenorrea durante al menos 4 meses,
- Nivel elevado de FSH $>$ o igual a 25 UI/l en dos ocasiones con un intervalo de 4 semanas.

A pesar de las diferencias en los criterios, todos llegan a la misma conclusión de que la insuficiencia ovárica prematura, puede ser un signo temprano de envejecimiento ovárico y de baja reserva ovárica, según se menciona en la revista de Reproducción humana en el 2011. (29)

Otra característica de la IOP es que generalmente se presenta con amenorrea secundaria en la mayoría de las pacientes, pero algunas pacientes presentan amenorrea primaria sin menarquia

13.2 Epidemiología

Se ha estudiado la incidencia según las edades, esta se presenta en 1 en 10.000 mujeres menores de 20 años; 1 en 1000 mujeres menores de 30 años; y 1 en 100 en mujeres menores de 40 años. (30). Coulam, et al, en su estudio de incidencia, menciona que de la población en general, solo el 1% padece de insuficiencia ovárica prematura. (31) Según el origen étnico se ha descrito mayor proporción de IOP en mujeres caucásicas, seguidas africanas y por último las hispanas, presentándose en menor frecuencia en mujeres asiáticas (Chinas 0.5% y japonesas 0.1%) 1%, 1.4% 1.4% 0.5% respectivamente. (32).

Se descubrió mediante un estudio que las mujeres blancas pueden mantener su reserva ovárica más tiempo que las mujeres hispanas o de raza negra, pues estas últimas tienden a mostrar disminución de la HAM de 25%. (33)

13.3 Etiología

Es bien conocido que la causa exacta de este trastorno no se ha determinado, existe un grupo de mayor presentación que es el de origen idiopático o esporádico, aquel que no se sabe exactamente su etiología, pues se han encontrado distintos responsables de IOP. En diversos estudios, se ha comentado que es un trastorno multicausal, entre estos se encuentran; Factores Genéticos o cromosómicos, autoinmunitario y factores ambientales. No hace mucho, se ha descubierto que la iatrogenia (Mujeres sometidas a radioterapia, quimioterapia, cirugías etc.) ha jugado un papel importante en el desarrollo de esta.

13.3.1 Factores ambientales

En [Soung Hoon Chang](#) y colaboradores, escriben en 2007, que el tabaquismo es un factor predisponente para padecer IOP con una razón (OR), de 1,82 (34), sin embargo, no se ha descrito exactamente cómo es el proceso. Se sabe que puede adelantar la menopausia de 1 hasta 4 años en una mujer. Siendo una de las teorías, que las toxinas de este son quienes provocan la atresia a través de la apoptosis folicular según, [Peyrallo](#) (35). La obesidad se ha asociado con la infertilidad y un mayor riesgo de irregularidad menstrual y amenorrea y está vinculado a IOP.

El uso de piretroides u organofosforados también pueden alterar el número de folículos, el peso del ovario, llevando a la apoptosis celular por la toxicidad de estos. [Pauline Brave](#) y colaboradores, mencionan que, el uso de algunos pesticidas conlleva a adelantar la edad de la menopausia 3 a 5 meses. (36)

En un estudio sobre factores asociados a menopausia más temprana, se ha asociado que las mujeres tienen un IMC bajo, la nuliparidad, menstruaciones irregulares (37) y la Ooforectomía unilateral son más propensas a tener una menopausia precoz y a la Insuficiencia ovárica prematura. (38)

13.3.2 Causas cromosómicas.

Una de las causas cromosómicas principales para IOP, es la *Disgenesia gonadal con el síndrome de Grey Turner*, donde se ven afectados los cromosomas sexuales. Se caracteriza citogenéticamente por una monosomía del cromosoma X (45,X). [Kristiina Aittomäki et. Al.](#) (39) Realizaron un estudio entre 1950 y 1976 en Finlandia con 75 mujeres diagnosticadas con insuficiencia ovárica hipergonadotrópica en la cual se observó un cromosoma X en el brazo 2p, locus ODG1, receptor de los genes FSH y LH

(Alteraciones en estos receptores pueden reducir la habilidad de estos para unirse a ellas, disminuyendo así su actividad), con mutación puntual de C566T en del exón 7 donde sustituye la Alanina por valina, dejando expresadas células alteradas por fallas en la transducción y produciendo lo que hoy conocemos como fallo ovárico. (39)

Otra alteración del cromosoma X, Es el Síndrome X frágil, conocido por sus siglas en inglés, es una secuencia repetida CGG ubicada en la región no traducida (UTR) 5' ubicado en Xq27.3. del gen FMR1 que conlleva a 3 patologías, entre ellas, Insuficiencia ovárica prematura. Los alelos de premutación son pistas o cadenas repetidas largas y no metiladas que se transfieren de forma inestable de padres a hijos. Stephanie Sherman, Beth A. Pletcher, MD, Deborah A. Driscoll, MD. Refieren: *"Una consecuencia bien reconocida sobre este síndrome, es para las mujeres que portan el alelo de la premutación quienes conllevan a tener mayor riesgo de insuficiencia ovárica prematura (FOP), en aproximadamente el 21% en comparación con sólo el 1% en la población general"*. (40). Linda Allen, et. al. En una revista de reproducción humana, confirman, con un estudio transversal, en 948 mujeres, las cuales se dividían en 2 grupos: Portadoras y No Portadoras de Premutaciones, que se presentaba una frecuencia 13 veces mayor la incidencia de FOP en este síndrome y una edad 5 años más temprana la menopausia. (41). Una de las causas familiar de la IOP, está dada principalmente por esta premutación. Presentada en un 11% y 3% la prevalencia de IOP esporádica (42), sin embargo, esta cifra no se tomó como un valor significativo debido a la pobre cantidad de muestra con IOP espontánea.

13.3.2 Genes

13.3.2.1 BRCA1.

Las mutaciones genes BRCA1 y BRCA2 (Genes supresores de células malignas o tumorales) se heredan de forma autosómica dominante y están relacionados con mayor riesgo a padecer; Cáncer de mama, de ovario y demás tipos de cáncer como el cáncer de trompas de Falopio, de estómago, de páncreas (Abdominales) y próstata, en el caso de hombres, aunque el riesgo para estos últimos en menor porcentaje, descrito por el Journal of the National Cancer Institute en el 2002. (43) (44). En un estudio de que asocia el BRCA1 y la insuficiencia ovárica prematura oculta, mencionan que: La Baja respuesta ovárica, fue significativamente mayor en pacientes con mutación BRCA positiva y de igual forma número de ovocitos era menor, en comparación con las mujeres que tenían BRCA negativo. Además la baja respuesta estaba asociada a las mutaciones en el BRCA refiriendo, que el OR (Odds Ratio) de baja respuesta ovárica es 28,7 (IC 95 %, 1,8 a 447; P = 0,016). (45)

13.3.2.2 FOXL2

Gen FOXL2, del Cromosoma 3 codifica las transcripciones de dominios de unión (Llamado, dominio de hélice alada) del ADN, (conocido como «Forkhead box», o FOX) los FOXO, activan genes que permiten aumentar o extender la vida biológica del ser humano, mediante la resistencia al estrés oxidativo, a los agentes patógenos y a los daños a la estructura de las proteínas celulares. Se ha descubierto que este gen es útil en la fisiología ovárica (Implicado en la regulación del ciclo celular), (*Expresado en células de la granulosa*), así como el mantenimiento de este y ejerce parte en el desarrollo fetal y diferenciación sexual. (46) La falta de este gen detiene la transición de las células para llegar a obtener un folículo

primario, (47) pues el FOXL2 es el activador transcripcional crítico de la AMH; Sin embargo, su función no solo se establece en el ovario. También en el párpado, activando el gen de actina en el músculo liso de la mesénquima periocular, controlando así, el desarrollo del músculo liso elevador del párpado. Al mutarse este gen produce dos tipos de BPES "*Blefarofimosis, Ptosis y síndrome de epicantero inverso en humanos*" (BPES). El tipo I (asociado con IOP) y BPES II (con función ovárica normal). Hablando del BPES-I, Contiene una afección autosómica dominante (Suele ser a través de los hombres afectados, ya que la fertilidad en las mujeres afectadas se reduce debido a la IOP). Caracterizada por disgenesia ovárica/insuficiencia ovárica prematura, desarrollando defectos en los párpados, en la individualización del folículo primordial y un deterioro temprano del desarrollo folicular. (48) (49)

13.3.2.3. Genes *Bmp15* y *Gdf9*

El Factor de Crecimiento Diferencial 9 (GDF-9) y la Proteína Morfogenética Ósea 15 (BMP-15), son Factores de Crecimiento Transformantes Beta (TGF- β). Las primeras investigaciones sobre la función de la BMP-15 determinaron que las células de la granulosa eran el principal punto de acción, actuando principalmente en las células de la granulosa también puede regular, la apoptosis de las células del cúmulus. El GDF-9 actúa en la foliculogénesis de los ovarios. Desde este punto podemos decir que tienen alta importancia para la fertilidad. Una vez que se ha producido una mutación en estos genes, se bloquean los mecanismos para formación y desarrollo de los folículos, conllevando a una insuficiencia o falla ovárica prematura. (50)

13.3.2.4. NR5A1

Se ha asociado al NR5A1 (Factor Esteroidogénico 1, SF-1) con la IOP, se ha descubierto que es un receptor nuclear de que regula una gran cantidad de genes implicados en el desarrollo y función de los tejidos, gonadotropos hipofisarios y el hipotálamo y síntesis de las hormonas esteroideas. Se conoció mediante un estudio que las mutaciones en este gen pueden provocar insuficiencia suprarrenal en mayor grado ocasionando como consecuencia secundaria, la Insuficiencia ovárica prematura, dado en una prevalencia de 1,6%, sin embargo, se descarta en sí una relación directa de la mutación de este gen con la IOP. (51)

13.3.2.5 FHSR

El receptor de FSH El gen FSHR se encuentra en 2p21p16. y está presente en las células de la granulosa. (52) Es crucial para el reclutamiento de folículos ováricos y la maduración folicular. Se ha evidenciado mutaciones en algunas familias finlandesas, lo que deja como resultado la insuficiencia ovárica con amenorrea primaria. (53)

13.3.3 Causas Metabólicas

13.3.3.1 Galactosemia (GALT)

Causada por deficiencia de la enzima Galactosa-1-fosfo-uridiltransferasa (GALT) debido a alteraciones (mutaciones) en el gen GALT. Es una enfermedad autosómica hereditaria. Actualmente se desconoce la forma en que se produce la IOP. En un estudio del *Journal Orphanet Rare Diseases* establece que 79.9% (118/148) de sus mujeres, presentaron Insuficiencia ovárica prematura como complicación gonadal de la Galactosemia provocando un daño ovárico en una gran mayoría de pacientes

estas se exhiben como resistencia a las gonadotropinas y alternando con ciclos ovulatorios. (54) (55)

13.3.4 Autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunes, causan aproximadamente del 4-30% de IOP en mujeres jóvenes.

Síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA), se ha descrito como en la herencia autonómica recesiva, asociada a mutaciones en el gen AIRE, el cual codifica una proteína que interviene en procesos de autoinmunidad e inmunodeficiencia, se conocen 2 tipos el SPA-I Y SPA.II. el tipo I y el tipo II se caracteriza por SPA-2 comenzar más tardíamente entre la segunda y tercera década y lo caracterizan la enfermedad tiroidea autoinmune, la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) y la enfermedad suprarrenal. . Estos síndromes son debidos al desarrollo de autoanticuerpos y/o linfocitos T activados frente a proteínas de las células de las glándulas endocrinas, y de algunas no endocrinas

Se realizó un estudio en mujeres con IOP para valorar cuántas mujeres desarrollaron *Insuficiencia Suprarrenal Autoinmune*, al igual que se encontraron anticuerpos clínicos, contra la 21-hidroxilasa (evidenciada en la *Enfermedad de Addison autoinmune*) y que conlleva a una producción mayor de Inhibina, en muchos casos conocido como marcador de la reserva ovárica. (56)

Diabetes mellitus, artritis reumatoides, lupus Eritematoso sistémico, y síndrome del ojo seco también se han descrito en este trastorno.

13.3.5. Infecciones

Una de las infecciones que ha predisuesto la IOP es el VIH, (*Virus de la Inmunodeficiencia adquirida*), se ha descubierto que las

mujeres seropositivas tienen disminución del número de folículos y a su vez cuanta con marcadores de fallo ovárico alterados como lo son la HAM, Inhibina B y FSH. En sí se cree que estos son señales que inducen en el transcurso del tiempo a insuficiencia ovárica. Por lo que se aconseja dar seguimiento a mujeres seropositivas antes de tener problemas de fertilidad. (57)

13.3.6. Iatrogenia

La Ooforectomía unilateral, Resección de endometriomas han sido determinados como una causa etológica para IOP, se cree que por sí sola el endometrioma crea baja reserva ovárica, pues hay disminución niveles de hormona antimulleriana, La cirugía o quistectomía en ovarios puede mover el tejido sano del mismo y crear un tejido cicatricial, que no permita la función y desarrollo de los folículos. En un estudio sobre los efectos de la extracción laparoscópica de endometrioma sobre la AMH, en 65 mujeres, resultó en la disminución de la misma, 6 meses después de la cirugía y fue más evidente en pacientes con quiste <5 cm así como los bilaterales. (58). Es probable que mujeres con histerectomía tengan alteraciones en sus ciclos menstruales u hormonales, lo que conlleve a padecer IOP, pero no hay datos que lo registren.

13.3.7 Quimioterapia o Radioterapia

El cáncer es un problema que día a día incrementa a nivel mundial. Actualmente se conoce que hay un porcentaje adecuado supervivencia en niños y adolescentes sometidos a este tipo de tratamiento, del 81% y 87% respectivamente (59). La menopausia química ocurre entre el 70,5% y el 77% de todas las mujeres que reciben tratamiento para el cáncer. Siendo los agentes alquilantes los de mayor riesgo, (Sobre en el ámbito de la fertilidad); como la ciclofosfamida, el agente que presenta un 40% de probabilidad que

una mujer padezca IOP, pues produce amenorrea temporal o permanente por destrucción de los folículos.

TABLA 3. MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA IOP

IOP MECANISMO	Etiologías	
	Depleción folicular	Atresia acelerada
<i>A-Depleción Folicular</i>	-Disgenesia gonadal	-Galactosemia
	(Sd. X Turner, X frágil)	-Iatrogenia
	-Idiopática	-Infecciones virales
		-Autoinmunidad
<i>B- Disfunción ovárica folicular</i>		-Idiopática
	-Deficiencias enzimáticas	
	-Autoinmunidad	
	-Ooforitis linfocítica	
	-Iatrogénica	
	-Idiopática	

Fuente: Propia con base en referencia (60)

También se reconoce ampliamente que la *RADIOTERAPIA*, causa daño ovárico (en mujeres tratadas con radioterapia que incluye la pelvis, abdominopélvica en niñas o la irradiación corporal total), incluso en dosis bajas. Se ha descrito incluso que la radiación craneal podría afectar a la ovulación y la fertilidad al alterar el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico (HPO).

Estos agentes son conocidos por afectar el ADN de manera directa, causando rupturas de una o doble hebra de ADN lo que conlleva a mecanismos de apoptosis de la célula afectada y de manera indirecta, cuando hay aumento del estrés oxidativo, en un estudio, se establece que hay detención de los procesos celulares y por lo tanto frenan la proliferación de estas provocando disminución en la cantidad de folículos. (7)

14. FISIOPATOLOGÍA

El envejecimiento patológico del ovario está pobremente estudiado. Como se ha mencionado en los apartados anteriores, existe un número de folículos, que van desapareciendo a medida que pasa el tiempo con la edad. Se considera la existencia de una desregulación de los impulsos de GnRH por una falta progresiva de control neuroquímico. Una de las señales de este cambio es el aumento de FSH, que produce la aceleración del agotamiento folicular, aquí se plantean los procesos, acerca de la producción de la IOP. (60)

Debemos tomar en cuenta que el envejecimiento ovárico es uno de los primeros en producirse en el cuerpo femenino, antes de presentarse de forma evidente en otros órganos, tanto de manera interna, como externa. Para saber cuándo estamos ante un envejecimiento ovárico, se debe tomar en cuenta la reserva ovárica, la cual está disminuida.

14.1 Teorías de envejecimiento

14.1.1 Aumento de ROS.

Uno de los postulados para la producción de IOP, es el estrés oxidativo. Los radicales libre se generan cuando un átomo tiene electrones desapareados, estos en condiciones estables, mantienen un adecuado funcionamiento del organismo, y las funciones normales de las células.

La Oxidación, es un proceso bioquímico que garantiza la perpetuación de la vida, en los seres vivos. A través del Proceso REDOX, (Oxidación, Reducción), el oxígeno molecular, inicia una reactividad, y es controlada por los antioxidantes quienes detienen el daño de los radicales libres, es decir, que los neutraliza.

Es importante tener en cuenta, que una vez, que los radicales libres aumentan, hay un desbalance entre radicales libres y antioxidantes, se crea un nuevo proceso, llamado "Estrés oxidativo", que altera el medio intracelular. El sistema Redox, genera "*Especies Reactivas al Oxígeno*", también conocida por sus siglas en inglés, como "ROS". (61)

Existe una producción normal o pequeña de ROS en el organismo, permitiendo procesos celulares e influye en todo el periodo reproductivo de la mujer, permitiendo: Señalización (diferenciación celular, maduración celular promover la maduración de ovocitos, puede darse la foliculogénesis y angiogénesis e interviniendo a manera general, en el tono vascular, afinidad en funciones antibacterianas y procesos inflamatorios. (62) También interviene en la esteroidogénesis ovárica, las funciones del cuerpo lúteo y la luteólisis. Además, desempeñan un papel fundamental en la fertilización, el desarrollo del embrión y el embarazo.

Estudios, han postulado que el aumento de los ROS, pueden crear daños esenciales en las células ováricas, aumentado la permeabilidad de la membrana (Ricos en ácidos grasos) ya que estos pueden afectar de manera negativa a lípidos o ácidos grasos, viéndose alteradas por falta de integridad, y por ende, conllevando a romper cadenas dobles o simples de ADN, (63) produciendo así, la famosa "Apoptosis", también conocida como *Muerte Celular Programada*. Existen estudios que infieren que, el EO de las células de la granulosa conlleva a la apoptosis de los folículos pre antrales. (64)

Clínicamente, las pacientes con aumento de ROS han manifestado síntomas de IOP. Algunos estudios realizados en pacientes con ROS han demostrado la falta de receptores de gonadotropina. (65)

La sobreproducción de ROS está relacionado al envejecimiento y patologías que se presentan a mayor edad, como la obesidad y la

diabetes, en sí se cree que es responsable de aproximadamente 100 enfermedades. Entre ellas el cáncer, la diabetes, enfermedades neurodegenerativas, etc. (66)

14.1.2 Teoría Mitocondrial.

La Mitocondria es una fuente importante de ROS, también, es el organelo de las células que funciona como un motor, pues produce ATP o energía, para realizar cada proceso celular necesario, como el mantenimiento y replicación de las células. El envejecimiento reproductivo está asociado a una alteración en el sistema de defensa enzimático antioxidante contra ROS. (67)

A medida que aumenta la edad de la mujer, está propensa a padecer mutaciones a nivel del ADN mitocondrial (*Estos organelos cuentan con su propio ADN, el cual no está protegido por histonas*) el daño al ADNmt conlleva a tener alteración en la transferencia de electrones mayor producción de ROS y, por tanto, propiciar el envejecimiento no solo de células, pues posteriormente conduce al envejecimiento de órganos. (68)

La disfunción mitocondrial progresiva, es otra causa de aumento de producción de ROS, el cual causa el daño oxidativo a las células, iniciando así un "círculo vicioso" de generación de ROS y acumulación de daño molecular. Por ello se ha establecido, que las mitocondrias están relacionadas en este proceso de envejecimiento, debido a su papel en la regulación de la bioenergética, el estrés oxidativo y la muerte celular.

Actualmente se han estudiado como modulares de células madre, regulando la actividad y la función de estas y tienen una importante función en el desarrollo y maduración folicular debido a la gran cantidad de energía que se requiere para cumplir con todo un ciclo completo.

14.1.3 Teoría del acortamiento de los telómeros.

Existe un acortamiento de los telómeros, quienes están en el núcleo formado parte del ADN en los extremos del cromosoma. Estos acortamientos se deben a la continua división de células. Según se ha descrito en diversos estudios, esto se debe a las consecutivas divisiones celulares, donde los telómeros pierden aproximadamente de 50-100 nucleótidos por cada división celular. En esta teoría, se establece que hay una enzima llamada telomerasa la cual está reducida y causa un acortamiento prematuro de los telómeros. Cuando llegan a una longitud críticamente corta se paran las divisiones celulares, las células entran en un proceso de senectud y finalmente sufren apoptosis. También se ha explicado que el aumento de EO produce disminución de esta enzima y por ende el acortamiento de los telómeros. (69)

El envejecimiento es un proceso multifactorial, complejo, en el que el daño de los radicales libres, ADN y la alteración a nivel mitocondrial, proveen de importantes papeles, pero no exclusivo mecanismo de desarrollo.

Se ha observado que la radiación ionizante cerca del área pélvica, la quimioterapia, el uso los hidrocarburos, insecticidas, metales pesados, los disolventes, conllevan a un aumento de los ROS, que altera el ADN, provoca la apoptosis acelerada y por tanto disminución en el número de folículos.

Estilo de vida como fumar y tomar alcohol hace que haya mayor presentación de estrés oxidativo ya que sus toxinas o compuestos provocan mayor concentración de ROS y por ende, peroxidación lipídica acelerando la atresia y apoptosis folicular.

Durante el envejecimiento o periodos antes de este, se requieren aún más antioxidantes (Vitamina C, vitamina E, B caroteno, retinol,

etc), pues este proceso, provoca que haya menos producción de enzimas antioxidantes y por ende exista un desbalance, esta poca ingesta de antioxidantes, puede provocar por aumento de los ROS. Es posible que el ejercicio aislado, pero forzoso, también este relacionado con el aumento de producción de ROS, es decir, que un ejercicio excesivo o en sobre entrenamiento también contribuya a un aumento de EO y por ende de ROS. (70).

Todos estos factores, conllevan a tener un ADN dañado, a obtener o conllevar mutaciones y por tanto la muerte de células en el tejido reproductivo, el cual, asociado a una concepción tardía, hay riesgo de tener menor porcentaje de fecundación, menos probabilidades de tener una fecundación, menos tasas de implantación o existan más pérdidas embrionarias.

15. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mujeres con IOP, presentan como primera instancia, alteraciones en su ciclo menstrual (Amenorrea).

Entre las principales características clínicas de la Insuficiencia ovárica prematura, principalmente se encuentran los síntomas vasomotores observados en la menopausia los cuales son: Sofoque, sudores nocturnos, e insomnios (33). Los bochornos Los generalmente ocurren durante 2 años después de iniciarse la deficiencia estrogénica y pueden persistir durante 10 o más años.

Posteriormente pero no menos importantes están los síntomas psicosociales, en los cuales se encuentra: Depresión, ansiedad, Falta de concentración, irritabilidad.

En los síntomas más acoplados al ámbito social se encuentran dispareunia, disminución de la libido, debilidad, sequedad de la piel y las mucosas. (71).

Entre los síntomas físicos pueden presentar mareos continuos, lumbalgia, dolores articulares esporádicos, fatiga, cefaleas disuria. (72). Además, pueden aparecer síntomas atróficos genitales y problemas en la función sexual.

En un artículo de la revista Climateric, se muestra que 79% de las mujeres con estudiadas sobre el impacto de ser diagnosticadas con IOP, percibieron la disminución de la libido y la sequedad vaginal como los principales efectos de la IOP. (73)

También es posible que la deficiencia prematura de estrógenos aumente la probabilidad de padecer osteoporosis u osteopenia (74). Las alteraciones del sueño, como el insomnio han sido documentado como uno de los factores de riesgo para producir

Alzheimer y presenta mayor auge en mujeres en menopausia, por el aumento de la FSH. (75)

16. MARCADORES DIAGNOSTICO

El ovario permite ser un reloj biológico de envejecimiento y problemas de fertilidad y se han empleado diversos marcadores de estudio para el mismo.

16.1 *Hormona Foliculoestimulante (FSH)*

La Hormona Foliculoestimulante, es una glicoproteína secretada por la hipófisis anterior, llegando a los ovarios a través del riego sanguíneo. Esta se concentra cuando existen folículos en desarrollo y permite la regulación, así como el mantenimiento del proceso reproductivo en el ser humano. Su excreción está relacionada con otras hormonas que se liberan en el ovario.

Hay que tener en cuenta que este no es el marcador diagnóstico con mayor especificidad o estudio predictivo, por lo que se prefiere la HAM e Inhibina puesto que son directamente funcionales con el ovario en comparación a la FSH que es hipofisiaria, es decir, es indirecta. Sin embargo, la FSH, es el estudio más fácil y menos costoso, su aumento tiene que ver con alteración en el desarrollo de la foliculogénesis y alteraciones para la maduración de los folículos. (76)

16.2 *LH*

Es un marcador de reserva ovárica, es liberada también por el hipotálamo, mediante las pulsaciones de la GnRH y se secreta la FSH y la LH. Se utiliza debido a su papel en el ciclo ya que lo regula en conjunto con la FSH y cuando empieza la transición menopáusica, la LH aumenta lentamente, alcanzando niveles moderadamente elevados cuando se llega a la menopausia, es decir, aumenta con la edad. (77)

16.3 Recuento de Folículos Antrales (RFA)

La función ovárica está determinada o guiada por la reserva ovárica (Es decir la cantidad de folículos que se pueden encontrar en los ovarios dada desde el nacimiento, los cuales van disminuyendo a través de los años). Actualmente se considera como un predictor de envejecimiento. Los cuales se han evidenciado en diversos trabajos de investigación. Scheffer, realizó un estudio con mujeres de 25 a 46 años evidenciando que antes de los 37 años, el recuento de folículos antrales mostró una disminución anual media del 4,8%, que posterior a esa edad, se incrementó a 11,7%. (78)

Este marcador se encuentra a través de la realización de un método no invasivo como es el ultrasonido transvaginal en el día 2-3 del ciclo menstrual, El AFC es el número de folículos antrales de entre 2 y 10 mm de tamaño dentro de ambos ovarios observados en dicho examen. (77).

Se estima un promedio de folículos de 20-150 folículos en crecimiento en los ovarios, hasta menos de 40 años. Actualmente se ha descrito que esta técnica no se debería realizar en mujeres que han sido sometidas previamente a cirugía ovárica, en mujeres obesas, por la obstaculización de la visualización de folículos pequeños. (21)

16.4 Hormona Antimülleriana (HAM)

La Hormona Antimülleriana, es un péptido que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), se describe que el receptor de esta hormona se encuentra en el ovario, por lo cual se inició su estudio en el área de la reproducción femenina, específicamente en la función ovárica. Es producida por el ovario a partir de la capa granulosa de folículos pequeños tanto primordiales, como primarios y secundarios y antrales) después del

nacimiento, esta hormona, modula el reclutamiento de los folículos. Por lo cual se habla de una íntima relación de la HAM y el número de folículos primordiales existentes, con quienes hay disminución progresiva hasta el día en que aparece la menstruación. Con lo anteriormente mencionado, este marcador puede utilizarse como un predictor de menopausia, pues tiende a tener niveles extremadamente bajos al menos 5-10 años antes de esta. (77)

Otro beneficio con este marcador es que sus niveles no se ven afectados en el ciclo menstrual, puesto que se mantiene estable durante éste o fluctúan de manera mínima.

16.5 Inhibina B

Es producida por la etapa primaria de los folículos, desde el desarrollo preantral y antral, se ha establecido que la disminución de esta, produce un aumento, en consecuencia de la FSH en el envejecimiento, al contrario de los otros marcadores, ésta no es dependiente de la edad, según Erik AH Knauff y colaboradores. (79)

Hay que tomar en cuenta que más que un marcador que evalúe la reserva ovárica es un marcador que habla sobre la actividad ovárica debido a la correlación del desarrollo con los folículos antrales en crecimiento. Se busca en la fase folicular o lútea encontrándose en valores máximos en la fase lútea

16.6 Estradiol (E_2)

El estradiol trabaja en conjunto con la FSH, es producida en gran parte desde los ovarios, específicamente en las células de la granulosa, se debe realizar entre el 3 y 5to día de menstruación. Se sabe que sus valores están relacionados con la baja reserva ovárica.

16.7 Volumen ovárico

Tras el uso de ecografía, se puede valorar el volumen ovárico, el cual es un elemento que permite valorar la reserva ovárica. Se ha observado que el volumen ovárico normal, la edad de la menarca es de 11,8 ml y oscila entre 9 -10 mL. Posterior a esta.

En un estudio donde valoraron el volumen ovárico de 13, 963 mujeres entre 25 y 91 años, quienes se sometieron ultrasonido transvaginal anual, demostró que hay disminución del mismo a partir de los 30 años, en mujeres <30 años presentando un volumen ovárico medio de 6,6 ml, en mujeres entre 30-39 años, tuvieron un volumen medio de 4,8 ml, en mujeres en edad de 40-49 años, se obtuvo un volumen de 2,6 ml. Por lo que se considera, podría ser un marcador utilizado para valorar el envejecimiento ovárico. (80)

16.8 Kisspeptina y Neuroquinina B

Del gen KISS1 ubicado en el cromosoma 1, acoplado a la proteína G denominado GPR54 o Kiss1, se ha estudiado este neuropéptido, conociendo su función en la supresión de metástasis, a partir del 2003 se estudió en el área Neuroendocrina, donde se evidenció que forma parte de la actividad pulsátil de la GnRH, por tanto, de la liberación de las hormonas FSH y LH y la ausencia de ésta o las mutaciones en el gen, podrían provocar hipogonadismo. (81)

La Neuroquinina B, es otro péptido importante, que al igual que la Kisspeptina, está involucrado en la regulación de la GnRH liberando hormonas gonadotropicas, a través de la hipertrofia de las neuronas, hace que las Neuroquinina produzcan KISSPEPTINA (82), lo que conlleva a tener un papel importante en la estimulación del desarrollo folicular (83). Se ha descrito que cuando su receptor (NK3R) se activa, en edad avanzada, aparecen los de síntomas vasomotores de la menopausia. (81)

Es por ello por lo que la potencialidad de estos péptidos, podrían ser utilizadas como test diagnóstico en un futuro, pues aún se siguen haciendo investigaciones.

17. DIAGNOSTICO

Es importante dar un diagnóstico "*Oportuno y preciso*", he aquí el desafío. Es indispensable preguntar sobre antecedentes médicos personales y familiares puede proporcionar información y guiar este proceso.

Realizar una adecuada historia clínica sobre los ciclos menstruales, si utiliza algún método de planificación, antecedentes de desarrollo en la pubertad, si ha estado bajo algún tratamiento antineoplásico. Etc. La historia o calendario menstrual son de importancia, para orientarnos acerca del estatus del ciclo de la paciente y sería una de las únicas cosas que podría guiarnos para la historia clínica y la amenorrea.

Anamnesis:

- Edad de la menarquia
- Cirugía ovárica previa
- Químio/radioterapia
- Enfermedades autoinmunes
- Enfermedades sistémicas
- Edad de la menopausia materna (Antecedentes)

En mujeres menores de 40 años con alteración de la menstruación. Lo principal a tener en cuenta es la amenorrea de aproximadamente 3 meses a más. Determinar el tipo de amenorrea primaria o la secundaria dependiendo de sus características y presentación, aunque muchas las mismas etiologías se ven en ambas amenorreas, se da descrito que la amenorrea primera se presenta en un 10% de las mujeres diagnosticadas con IOP. (84)

Es posible, realizar diagnósticos diferenciales en donde se descarten embarazos, sobre todo por la etapa reproductiva en la que se encuentran las pacientes al momento del diagnóstico,

descartar síndrome de ovario poliquístico, y enfermedad autoinmune como diabetes mellitus no controlada puede conllevar a presentar amenorreas.

17.1 Inspección.

Se podría incluir dentro del diagnóstico el examen general y pélvico, en el cual se incluya a los padres, se recomienda tener en cuenta el desarrollo de los senos, el vello axilar y el vello púbico. (85) Si la paciente llega a presentar disminución folículos antes de la edad de la pubertad, la clínica consistirá en una ausencia de desarrollo mamario con amenorrea primaria.

17.2 Pruebas de laboratorio

Pruebas específicas, pueden indicarse para saber la causa de la IOP. Por ejemplo, T3 y T4 libre, para descartar hipotiroidismo e hipertiroidismo que pueden presentar amenorrea. El examen de prolactina también es necesario, para descartar la hiperprolactinemia, como diagnósticos diferenciales más frecuentes de amenorrea.

En la IOP autoinmune, realizar examen en suero de anticuerpos antitiroideos (anti-tiroperoxidasa), puesto que aproximadamente el 4% de mujeres que han sido diagnosticadas con IOP idiopática o espontánea, cursan con alguna alteración autoinmune. (86). Los anticuerpos suprarrenales (anticuerpos anti -21 hidroxilasa o CYP21A) porque hay presentación insuficiencia renal. Actualmente se ha descrito que la insuficiencia renal no manejada antes del embarazo puede provocar complicaciones graves tanto maternas como fetales. (87). Si los exámenes de anticuerpos son negativos en mujeres con IOP, no se deberían repetir, a menos de experimentar u observar signos o síntomas relacionado a enfermedades endocrinas.

25OHD: 25- Hidroxivitamina. Para determinar el valor de vitamina D en las pacientes de esta manera corregir una posible deficiencia y prevenir la pérdida de masa ósea.

Cuando existan antecedentes familiares o personas de riesgo cardiovascular se debe controlar la presión arterial y un perfil lipídico de forma periódica

17.3 Cariotipo

Realizar cariotipo para detectar anomalías cromosómicas, determinar si existe alteraciones cromosómicas, puede haber presencia de X frágil en el historial familiar y su descendencia por tanto se vería afecta. Establecer si hay premutación del gen FMR1.

17.4 Evaluación de Reserva Ovárica

Los análisis en suero (Sangre) para valorar el déficit o incremento hormonal. La estimación de los niveles de gonadotropina se realiza después de 3 a 4 meses de amenorrea o irregularidad menstrual. FSH, elevada, (FSH >40UI/L) en dos ocasiones con al menos, un mes de diferencia (de 4 -6 semanas de diferencia). Si todavía hay presencia de ciclos menstruales, estas pruebas deben realizarse en el día 2-3 del mismo. Aunque la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) sugiere una concentración límite de FSH >25 UI/l (88) debido a informes en los que se habla sobre los niveles de FSH > 15 UI/l son anormales, y con FSH > 20 UI/l las posibilidades de quedarse embarazada son muy poco realistas. (89)

Mediante la prueba de la hormona antimülleriana (AMH) < 0.5 ng/ml (<1ng/ml), puede interpretarse junto con los niveles de FSH y estrógeno.

Niveles extremadamente bajos de Estradiol (E2) < 10pg/ml.

17.5 Exámenes de imágenes

- ✦ **Ecografía.** Se realiza el examen de imagen (Ecografía vaginal/abdominal), que complementará la exploración física para valorar el RFA y /o volumen ovárico. También, otorga mayor confiabilidad sobre las características del ciclo de la paciente.
- ✦ **Densitometría ósea.** Las mujeres con IOP, puede presentar disminución de la densidad ósea. Se debe realizar en dos localizaciones de preferencias, zona lumbar y cadera o pelvis

CRITERIOS DIAGNOSTICO DE IOP

- Mujer menor de 40 años
- FSH > 25 UI/L
- Amenorrea durante al menos 4 meses
- Estradiol <30 ng/L 0 <10 pg/ml en ausencia de ooforectomía bilateral.

TABLA 4 ESQUEMA CRITERIOS DIAGNOSTICOS

	E2: Estradiol (Disminuida)		
	FSH: H.folículoestimulante (Aumentada)		Insuficiencia ovarica prematura
	LH: H.Luteinizante (Aumentada)		
	RFA: <6 Folículos		
Amenorrea en < 40 años	PRL: (Aumentado)	Prolactina	Prolactinoma (RM Hiposifisiria)
	HCG +		Embarazo

18. COMPLICACIONES

Las complicaciones de la IOP, aparte de presentar alteraciones a nivel ginecológico, conllevan a tener problemas de salud, tanto físicos como psicológicos.

18.1 Infertilidad

Es la principal complicación de IOP y suele ser el de mayor impacto al momento de establecer el diagnóstico.

18.2 Alteración cardiaca.

La privación prolongada de estrógenos tiene implicaciones en la salud de una mujer, teniendo un porcentaje más alto de morbi-mortalidad cuando hay privación de estas hormonas. (90) Una de las afecciones principales son las enfermedades cardiovasculares, donde las funciones del endotelio vascular también se ven afectado (signo temprano de aterosclerosis). En la revista de Maturitas, se establece que hay una relación directa entre la menopausia antes de los 40-45 años con mayor prevalencia en casos de cardiopatía isquémica y es mayor cuando hay ooforectomía previa. (91). Mellisa Wellons, postula, que ser una fumadora activa, con variable como la edad y padecer IOP, puede aumentar el riesgo de sufrir un Enfermedad Cardiovascular (ECV) como Infarto de miocardio o evento cerebrovascular.

18.3 Alteración Psicológica

Es necesario contar con un equipo multidisciplinario, que permita ayudar en este aspecto a la mujer, puesto que su vida ha sido alterada a nivel de fértil, provocando sentimientos de angustia, depresión y ansiedad, principalmente por ser un diagnóstico difícil y devastador, donde se tendrá que considerar varios cambios en sus

planes de vida tanto individual como en pareja y a nivel social. Podemos considerar que el estado de la menopausia y sobre todo adelantado o prematuro, no solo nos alerta al envejecimiento, sino también una transición en el ámbito psicológica de la mujer.

En un estudio sobre hormonas en la perimenopausia, se ha establecido que la falta de estradiol y bien la abstinencia de este, presenta alteraciones en el estado de ánimo de las mujeres. (92). En un estudio se demostró que las mujeres que trabajan y cursan con menopausia, es decir, aquellas que tienen más responsabilidades, tienden a presentar mayores síntomas psicológicos. (93)

Si realmente no se le da la importancia adecuada a toda mujer con este diagnóstico, podría llegar a conllevar problemas que deban ser tratados con algún psiquiatra.

18. 4 Alteración cognitiva

Un dato muy importante es que se puede disminuir la neurocognición debido a la privación estrogénica y cabe destacar que cuanto más temprano es el diagnóstico de IOP, más temprano resulta el deterioro cognitivo. (94)

18.5. Alteración ósea

La masa ósea alcanza su máximo a los 30 años y el Estrógeno es un medio importante para lograrlo. En las mujeres con IOP, a medida que pasa el tiempo, la densidad ósea va disminuyendo. Se ha evidenciado que aquellas mujeres con insuficiencia ovárica prematura, que han presentado el cuadro de amenorrea primaria, tuvieron mayor disminución de la densidad ósea, en la columna lumbar en comparación las mujeres que presentaron amenorrea secundaria. Y aquellas mujeres expuestas a poca cantidad de estrógenos tienen mayor probabilidad de padecer osteoporosis.

(95) También se ha evidenciado que el retraso en el diagnóstico de IOP de más de 1 año desde el momento del inicio de la irregularidad menstrual tienen 1,96 veces más probabilidades de tener menos DMO que las mujeres diagnosticadas antes. En ese mismo estudio explican, que las razas negras, asiáticas e hispanas con IOP son un factor de riesgo para la reducción de la DMO en mujeres. (96)

De igual manera, las mujeres que presentan menopausia precoz a tienen mayor probabilidad a padecer fracturas osteoporóticas (97).

Por tanto, la privación de estrógeno en la mujer puede aumentar las complicaciones a nivel óseo, aparte de esto, la importancia de un diagnóstico certero y un tratamiento hormonal adecuado.

18.6 Alteraciones autoinmunes

Se cree que existen mayores tasas de enfermedad autoinmune, es decir, hay mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o Prediabetes y síndrome del ojo seco (98)

19. TRATAMIENTO

El tratamiento para IOP, dependerá de la etiología, y del deseo de la paciente para concebir o no un hijo.

19.1 Apoyo psicológico

Esta es un trastorno que debe manejarse multidisciplinariamente, por lo que es de vital importancia contar con asistencia psicológica. Sin importar la edad, una vez dado el diagnóstico, es necesaria la consejería, puesto que este suele ser un tema de gran impacto, sobre todo para aquellas mujeres que no han logrado tener hijos, presentándose con mayor incidencia la depresión y baja autoestima, dado por la misma condición y factores ambientales, agravándose a causa de los bajos niveles estrogénicos. (99)

19.2 Ejercicios

Es recomendable indicar las actividades físicas diversas como, correr, caminar, trotar o aquellas actividades donde se puedan levantar pesas, al menos 15 min, esto ayuda a mantener la salud en general, previene enfermedades metabólicas, y menor riesgo de padecer osteoporosis y el mantenimiento de la masa ósea. (100)

19.3 Calcio y vitamina D

Es recomendable la ingesta de Calcio, que según la *Sociedad Norteamericana de Menopausia*: La ingesta adecuada deberían ser de 1.200 mg de calcio elemental al día, para aquellas mujeres con densidad ósea disminuida. Se ha demostrado que la ingesta de calcio reduce la pérdida de DMO, aparte de tener otros beneficios como en hipertensión, obesidad, etc. (101)

Es necesario suplementar con Vitamina D, sin esta, el calcio solo puede absorberse en un 10-15% de la dieta. Se puede ingerir al menos 800-1000 UI diarias, a través de alimentos o por suplementos para ayudar a la salud ósea. (102)

19.4 Mujeres que **NO** desean concebir

A pesar de que las mujeres con IOP experimenten irregularidades en su ciclo menstrual, estas deben utilizar un método de anticoncepción para evitar concebir, puesto que se ha evidenciado en diversos estudios que un embarazo espontáneo puede darse en un 5% hasta en 10% por ovulación intermitente. Esto puede lograrse con un AOC oral o estrógeno con un sistema intrauterino de levonorgestrel.

Contraindicaciones de TRH

- 1)-Embarazo conocido o sospechado
- 2) Sangrado uterino anormal
- 3)-Cánceres endometriales, ginecológicos y dependientes de hormonas
- 4) Cáncer de mama
- 5) Enfermedad hepática activa
- 6) Trombosis vascular aguda pasada o presente
- 7) Antecedentes familiares de cáncer de mama
- 8) Endometriosis

Fuente: Propia con base en referencia (103)

Tabla 2 Contraindicaciones para el uso de TRH

Otro tratamiento para pacientes con IOP que no desean concebir, es la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), con estrógenos simples y combinados con progestágenos para prevenir cambios en el organismo por la deficiencia de estos y si no hay contraindicaciones para este tratamiento, debe utilizarse de ser posible, hasta la menopausia fisiológica normal. Este tratamiento

ayudará a contrarrestar los síntomas y prevenir algunas otras complicaciones. (103). En sí la base del tratamiento, es la terapia hormonal.

El objetivo de la TRH en las mujeres con IOP es imitar o trata de dar un paralelo con los niveles endógenos de hormonas sexuales. Se tiene que decidir la vía (Existen presentaciones en vía oral, transdérmica, y vaginal) y dosis y explicar efectos adversos, así como terapia sola o combinada. Es debidamente necesario comenzar con la dosis mínima.

El estrógeno se ha recomendado la vía transdérmica o vaginal, puesto que se evita el primer paso (Hepático) y así hay menos riesgos de tromboembolismo vascular, por alteraciones en los factores de coagulación, además que tiene como beneficio, alcanzar los niveles fisiológicos. Se permite la combinación con progesterona, según la [revista de Mérida, Venezuela](#) se comenta que se deberá indicar, el *acetato de Medroxi-progesterona* en dosis de 10 mg/día o progesterona natural 100-200 mg/día) por 10 a 14 días de cada mes en mujeres con útero intacto para proteger al útero y así también prevenir el riesgo potencial de cáncer endometrial. (104)

Las preparaciones de estrógenos locales (vaginales) pueden ayudar con los problemas crónicos del ámbito urogenital además de utilizar los sistémicos. (105)

En un estudio, se observó que esta terapia de reemplazo hormonal conlleva a tener una mejor función endotelial, la cual es tomada en cuenta como predictor de factor de riesgo cardiovascular y evita la formación de placas ateroscleróticas, pero no las elimina, una vez formadas. (106). En sí se ha revelado, que una mujer con 10 años de Terapia reemplazo hormonal, tienen menor riesgo de tener alguna enfermedad cardiovascular en comparación con las que no utilizan.

Otro estudio realizado por la OMS sobre la densidad ósea en mujeres con amenorrea hipergonadotrópica, demostró que la terapia de reemplazo hormonal aumento la densidad ósea en al menos 28 mujeres de 41 mujeres estudiadas. (107). Se sugieren que la terapia transdérmica con estradiol a una dosis de > 100 mcg es eficaz para restaurar la densidad mineral ósea en mujeres con IOP. (108)

Se recomienda explicar a cada paciente las indicaciones y contraindicaciones de este tratamiento.

*19.5 Mujeres que **SI** desean concebir*

Las pacientes deben tener en cuenta llevar siempre un calendario sobre sus ciclos menstruales y hacerse pruebas de embarazo rutinarias para determinar si hay un embarazo y eliminar de inmediato la TRH.

Se trabaja con al menos dos opciones eficientes entre estos, Terapia de reproducción asistida, como la ovodonación, la crio-preservación y como última opción, la adopción.

Es necesario, que desde el inicio se brinden las opciones que existen para esta problemática y así permitir que estas mujeres o bien la pareja pueda cumplir el sueño de formar una familia.

19.5.1 Ovodonación

Es el principal método de reproducción asistida y el único reconocido, se practica ampliamente en la mayoría de los países. Esto se basa en técnicas de FIV, utilizando el óvulo de una donante y el espermato de la pareja masculina (o donante) y reimplantando el embrión. Usualmente se utiliza en mujeres diagnosticadas con baja reserva ovárica o pacientes con IOP, tras el uso de terapia de reemplazo hormonal.

Se realizó un estudio con 100 mujeres, las cuales fueron sometidas a la ovodonación por infertilidad secundario a IOP con mujeres mayores de 40. Resultando en una reversión a la fertilidad a cualquier edad, y permitiendo llevar a cabo una implantación y desarrollo del embarazo sin complicaciones. Todas las mujeres tanto jóvenes como adultas, pueden dar a luz con esta terapia de reproducción asistida. (109) Es un método significativo, pero que también no es muy atractiva para todos por la dificultad para tener y/o encontrar a donantes adecuadas, y muchas veces hay limitación por el coste o las restricciones de la clínica, para las mismas.

Siempre hay que hacer tratamiento de sustitución hormonal previo para mejorar la recepción en el útero del cigoto.

19.5.2 Adopción

Es una alternativa que se ha planteado en diversos casos, sin embargo, existen problemas éticos, ya sea por causas religiosas o cultura que no es bien vista esta opción.

20. PLASMA RICO EN PLAQUETAS

El tratamiento con plasma ha sido un desarrollo de la medicina regenerativa, que ha causado una gran expectativa acerca de su funcionamiento y la capacidad de éste, para llevar a un auge a la medicina actual. Parece ser un tratamiento adecuado para aumentar la fertilidad en mujeres

Con diversos estudios y ensayos alrededor del mundo, se ha podido observar su éxito de manera eficiente, se ha utilizado anteriormente en varios contextos médicos no reproductivos

Se ha definido plasma rico en Plaquetas como, una fracción de sangre con una concentración mayor de plaquetas al del valor basal (De 3 a 5 veces mayor), extraído a través de una vena periférica, de la misma paciente.

Con evidencias actuales se considera que la infusión intraovárica de plasma rico en plaquetas (PRP) parece ser un tratamiento alternativo para aumentar la fertilidad en las mujeres con Insuficiencia ovárica Prematura o con reserva ovárica disminuida. El objetivo de esta terapia es la activación de la población folicular que se encuentran en un estado latente, revirtiendo parcialmente el envejecimiento ovárico.

Aspectos estructurales

Las plaquetas, son elementos de la sangre, que proceden del megacariocito, las cuales son generadas por la médula ósea, no tienen núcleo y circulan por la sangre de manera no activa, midiendo aproximadamente 3mm, en una concentración entre 150.000 y 350.000 plaquetas/ μ l con una vida media de 7 a 10 días. (110)

Estas plaquetas presentan las principales funciones, las cuales son prevenir la pérdida aguda de sangre y reparar las paredes

vasculares y los tejidos adyacentes después de una lesión, es decir, son células claves en hemostasia y trombosis pero también para la regeneración tisular. (111)

Las plaquetas tienen 3 tipos de gránulos

- *Gránulos Densos*, contienen adenosin difosfato (ADP), adenosin trifosfato (ATP), iones de calcio, histamina, serotonina y dopamina.
- *Gránulos Lamba*;
- *Gránulos Alfa*; son organelos esféricos, que contienen más de 30 proteínas bioactivas. Son de importancia en este tema, pues contienen integrinas, quimiocinas, proteínas (Como fibrinógeno,) y factores de crecimiento que permiten la regeneración y reparación de tejidos con quienes se cumple su función.

Las plaquetas activas, también conocido como plaquetas en degranulación, comienzan la liberación factores de crecimiento a través de exocitosis, por un agente interno o externo. Esta degranulación en la infusión de las plaquetas, hace que los factores de crecimiento se vuelven activos, regulando los procesos de proliferación, diferenciación de las células, migración, etc. Se puede activar con cloruro cálcico (CaCl_2), o también se puede utilizar el gluconato de calcio. (112)

Los factores de crecimiento más importantes, secretados por las plaquetas son:

1. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)
2. El factor de crecimiento de fibroblastos, (b-FGF)
3. El factor de crecimiento transformante beta ($\text{TGF-}\beta$)
4. El factor de crecimiento epitelial (EGF)
5. El factor de crecimiento endotelial vascular. (VEGF)
6. Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (113)

TABLA 4. FACTORES DE CRECIMIENTO Y SUS FUNCIONES

Factor	Funciones
El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	-Según su cadena, podemos encontrar 3 formas: PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB -Su función principal es la reparación del tejido, aumentando el número de células en el proceso de cicatrización, conocido como "Mitogénesis". -También promueve la angiogénesis (A través de macrófagos). -Estimula mayor producción de fibrina y ácido hialurónico. - Por estudios en rata, se establece que favorece la maduración folicular y disminuye su atresia. (114)
El factor de crecimiento de fibroblastos (b-FGF)	Son factores de crecimiento con abundantes receptores que desempeñan funciones diversidad de procesos celulares relacionados con el desarrollo y la reparación de tejidos. -Promueve la angiogénesis a través de la migración de células endoteliales. -Contribuye en el crecimiento y desarrollo folicular Interviene en la regeneración tisular y reclutamiento de folículos
El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)	-Modulan la proliferación de células de origen mieloide, mesenquimal, epitelial, linfoide, endotelial y de varios tipos de células malignas. -Estimula la producción de proteínas de adhesión celular, osteoblastos y proteoblastos -Induce la angiogénesis -Regula la inflamación -Promueve la producción de matriz extracelular
El factor de crecimiento epitelial (EGF)	-Promotor de Proliferación celular para estas células epiteliales y es un inductor de madurez celular y

	cumple con funciones anti-apoptótico y pro-apoptóticas. (115)
	-Permite la diferenciación de células fibroblásticas, renales, gliales, etc.
	Actúa en la proliferación y crecimiento folicular.
Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I)	-Su producción es estimulada por la hormona de crecimiento (GH)
	-Promueven la mitosis y la diferenciación celular del desarrollo folicular. (116)
	Proporciona la biosíntesis del colágeno I.
El factor de crecimiento endotelial vascular. (VEGF)	-Es uno de los principales factores angiogénicos
	Quimiotaxis y proliferación de células endoteliales.
	-Incrementa la permeabilidad vascular. (112)
	Su acción está regulada por el TGF- β

Fuente: Elaboración propia con base en referencia (113)

Estos factores de crecimiento tienen un papel fundamental en los receptores citoplasmáticos, de diversos tipos de células. Una vez liberados, éstos se unen a sus receptores específicos en células específicas para dar la señal sobre la función a ejercer (Migración, diferenciación, activación, etc)

Actualmente, se conoce que el factor VEGF, es un importante mitogéno (Agentes que inducen la proliferación celular), de las células del endotelio vascular y sería uno de los principales factores involucrados en la angiogénesis del folículo. (117). Este factor está relacionado con una red capilar en las células de la teca, durante la maduración y permanece hasta la formación del cuerpo lúteo (118)

Además, el factor de crecimiento y diferenciación-9 (GDF-9) y la proteína morfogenética ósea-15 (BMP-15), son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante- β , y se ha demostrado que estos dos candidatos, son factores de crecimiento

que trabajan directamente sobre el ovocito, por lo que se sabe es capaz de mejorar tanto el crecimiento como la diferenciación de los folículos preantrales. (119)

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), aumenta la capacidad de respuesta de las células de la granulosa a la FSH, (120) y estimula la actividad mito-génica y esteroidogénica de las células de la teca.

No se conoce en sí la cantidad ideal de cada factor de crecimiento, pero todos pueden trabajar en conjunto para que las células entren en su ciclo celular.

Aplicaciones clínicas

El PRP, están asociadas a diversas especialidades clínicas, entre las cuales se integra: Dermatología, odontología, ortopedia, oftalmología y ginecología.

Se han publicado estudios en cada una de estas ramas, teniendo efectos clínicos favorables

Entre los problemas musculoesqueléticas más comunes tenemos las tendinopatías y osteoartritis. Actualmente un medio para mejora de estos es el Plasma Rico en plaquetas. El PRP, se ha utilizado para facilitar la osteointegración de implantes, acelerar la cicatrización de estos tejidos o para el tratamiento de osteoartritis de rodilla en *Ortopedia*. En una revisión de [Cook y Herrero](#). Se observó que, en pacientes con osteoartritis en etapas tempranas, fue efectivo. Ha tenido resultados positivos y es bien aceptado entre los pacientes. (121)

En el área de la *Dermatología*, se ha investigado la eficacia de RPR en comparación con un placebo (Acetato de triamcinolona), en pacientes con alopecia areata (AA), resultado en un aumento

significativo del crecimiento del cabello y disminución de la distrofia capilar. (122)

También se ha utilizado en la medicina Estética, para el rejuvenecimiento cutáneo, en el cual se retardar el envejecimiento del rostro, manos, etc. En un estudio con 18 pacientes de 40-60 años, con envejecimiento cutáneo leve a moderado de acuerdo con la escala de fotoenvejecimiento de Glogau. La Aplicación de PRP fue de 3 sesiones resultando reducción de los signos del envejecimiento cutáneo, favoreciendo la síntesis de colágeno y el incremento del número de fibroblastos. (123)

En el campo dental, la terapia con PRP se utiliza para la regeneración del tejido periodontal perdido, se han observado en ensayos clínicos, respuestas micro y macroscópicas de regeneración ósea, asociado al proceso de implantes (124)

En diversos estudios de PRP en Ginecología, mujeres con baja reserva ovárica, accedieron a tomar la terapia con PRP, la cual elevó los niveles la hormona antimülleriana (AMH) y disminuyó la hormona folículo estimulante (FSH). (125) También se ha utilizado como tratamiento en mujeres con endometrio delgado, evidenciado en un estudio piloto, de 10 pacientes con antecedentes de crecimiento endometrial inadecuado, a quienes se les realizó la infusión intrauterina de PRP. Se informaron en todas las pacientes, el grosor del endometrio. (126)

Se cree que el PRP tiene efecto protector sobre la función ovárica. En un estudio con ratones a quienes se les indujo ciclofosfamida, se valoraron los niveles séricos de HAM y recuentos foliculares. Resultando en folículos primarios, preantrales, antrales positivos, y niveles de HAM se elevaron poco, concluyendo que el PRP puede contribuir a la protección

contra la ciclofosfamida y por ende conducir a mejorar la cantidad de folículos. (127)

Preparación De Plasma Rico En Plaquetas

Lo que se necesita es concentrar el máximo número de plaquetas en una cantidad adecuada para la zona donde se vaya a utilizar. Así, el enriquecimiento plaquetario del PRP, dependerá en gran medida del método utilizado, la velocidad y la cantidad de centrifugados que se realice. Se ha observado, que el centrifugado largo, y/o rápido puede provocar el vaciamiento de los gránulos alfa de las plaquetas y los centrifugados mayores a 800 pueden activarlas. Hay diversos estudios que utilizan protocolos de entre 2000 y 5000 revoluciones por minuto para la primera centrifugación, dando como resultado la eliminación de glóbulos rojos y células inmunes, dejando atrás una alta concentración de plaquetas en el plasma.

Primeramente, se extrae de sangre de la paciente, con vacutainer, en una vena periférica (Braquial) realizándose de forma lenta, para evitar hemólisis. Esta se deposita en tubos de plástico o vidrio estériles, que contengan "Citrato Sódico" al 3.8% (Merck) como anticoagulante.

Posteriormente esta muestra de sangre se centrifuga por 10-15 minutos, con un equipo digital. Rodríguez, en su estudio, menciona que *"La centrifugación es el procedimiento básico para obtener PRP, con un rendimiento aproximado del 10 % sobre la sangre extraída"*. Permitiendo obtener mejores concentraciones de plaquetas. Con esta primera centrifugación se consigue separar la sangre.

Aquí la sangre se divide en tres capas:

- Glóbulos rojos, En la parte inferior que contiene hematíes.
- Leucocitos, es una capa leucocitaria entre la capa de glóbulos rojos y el plasma.
- Plasma, que se puede subdividir en dos, plasma pobre en plaquetas y el plasma rico en plaquetas.

El objetivo de la segunda centrifugación es separar y concentrar todavía más las plaquetas obteniendo como producto final el plasma rico en plaquetas. Esta segunda centrifugación se hará para obtener un plasma como un número de plaquetas similar al de la sangre periférica, es decir que el volumen total de plasma obtenido después de la centrifugación depende de los niveles de hematocrito del paciente. (128) El resultado final de plasma se extrae con una jeringa, excluyendo los leucocitos o eritrocitos. Para extraer el plasma, el dispositivo de transferencia de plasma debe colocarse justo debajo de la superficie del plasma.

El PRP puede activarse solo (lento) o mediante compuestos, esto para preservar la integridad o morfología de las plaquetas. En sí para el último paso, en la administración del sitio o de la herida, se puede

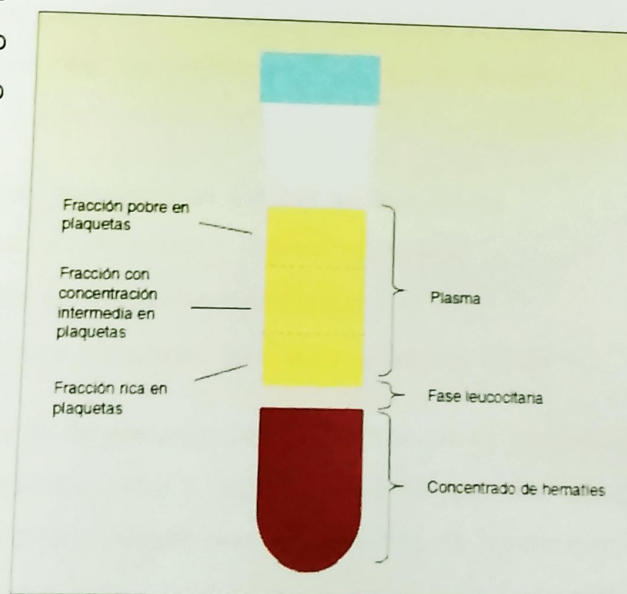


ILUSTRACIÓN 3. RESULTADO DE LA CENTRIFUGACIÓN. CAPAS EN LAS QUE SE DIVIDE LA MUESTRA DE SANGRE DE LA PACIENTE.

agregar un elemento activador, como la trombina, para finalmente promover la degranulación plaquetaria y la exocitosis de los factores.

Aplicación

Una vez terminados estos procesos, se procede a colocar a nuestra paciente en trendlemburg, y posteriormente se da anestesia, por lo general utilizada, la anestesia general.

Utilizando una aguja fina, o aguja de lumen único calibre 17 se inyecta la infusión de PRP bajo guía ecográfica transvaginal, se inserta en el espesor del tejido ovárico.

Este proceso puede realizarse alrededor de 2-3 veces, para poder obtener resultados óptimos en la calidad de los folículos y su crecimiento, de no ser así, se tendría que valorar el método principal en caso de querer un embarazo, la ovodonación.

Clasificación de los PRP.

Las preparaciones para PRP, da diversos resultados a causa de las distintas guías que hay. Se presentan 4 grupos en función a su contenido

- P-PRP (Puro en plaquetas y pobre en leucocitos)
- L-PRP (Rico en plaquetas y rico en leucocitos)
- P-PRF (Rico en plaquetas y en fibrina)
- L-PRP(Rico en plaquetas, leucocitos y fibrina). (129)

Estos cuatro sistemas de preparación de plasma rico en plaquetas que han sido estudiados poco a poco en este tiempo, dan como resultado una liberación considerable de factores de crecimiento. (130).

Contraindicaciones para el tratamiento con RPR.

No deberá realizarse este procedimiento en pacientes que cursen con:

- ✓ Inestabilidad hemodinámica
- ✓ Sepsis
- ✓ Lesiones precancerosas
- ✓ Antecedentes de cáncer de mama
- ✓ Padecer enfermedades autoinmunes

PRP en Insuficiencia Ovárica Prematura

Se ha demostrado que la aplicación del PRP, podría inducir la expresión de varios genes que intervienen en la implantación (como ciclooxigenasa-2 (COX2), la proteína tumoral 53 (TP53), los receptores de estrógeno alfa (ER- α), etc.). Un claro ejemplo de esto es la COX2, que se ha observado en diversos procesos de la función reproductiva, como la implantación, la preservación del embarazo y el parto. (131)

Aunque se han descrito efectos de este método en infusiones endometriales y ováricas obteniendo excelentes resultados en mejora de calidad y cantidad de folículos, es decir, la reserva ovárica, es mejor, a parte el resultado de embarazos ya sea espontáneos o por FIV han aumentado y la mayoría llegan a término. Sin embargo, aún no se ha podido dilucidar específicamente cómo realiza el mecanismo de acción exacto.

Se ha descrito que la mejora de la vascularización es uno de los efectos principales del PRP en los tejidos ováricos, observados en un estudio con ratones, quienes simulaban condiciones de IOP. Resultando que la vascularización mejora el número de folículos. (106).

18. HIPOTESIS

Las mujeres con Insuficiencia Ovárica Prematura, sometidas a la Infusión de Plasma Rico en Plaquetas autóloga, mejoran la función y aumentan el número de folículos.

19.1 Tipo De Estudio

- Observacional: Se observará lo que sucede en el tiempo respecto para determinar cuáles son los efectos a nivel ovárico por el PRP.
- Descriptivo: Se describirá cada uno de los efectos en la población estudiada.
- Retrospectivo: Recopila datos de casos que han sucedido en el pasado.

19.2 Área de estudio

La población diana de este estudio, es constituido por la cantidad de pacientes con insuficiencia ovárica prematura manejadas en la Clínica de Unidad de Reproducción del departamento de Managua de agosto 2021 hasta febrero del 2024.

19.3 Universo Muestra y Estrategia Muestral

- Universo:

Población que llega a la clínica Unidad de Reproducción de Managua que son diagnosticadas con Insuficiencia Ovárica Prematura y se realizaron tratamiento de Infusión autóloga de Plasma rico en plaqueta: *28 mujeres menores de 40 años.*

- Estrategia Muestral:

La selección de la muestra fue llevada a través de una técnica de muestreo no probabilístico o mejor conocido como muestreo por conveniencia. Donde los pacientes fueron seleccionados acorde a la accesibilidad, en función de pacientes diagnosticadas con "IOP"

en la Clínica de Unidad de Reproducción de Managua y que se han realizado la infusión de PRP.

- Muestra

Pacientes de la Clínica Unidad de Reproducción en la ciudad de Managua que se hayan sometido a infusión de Plasma rico en Plaquetas 28 mujeres.

19.4 Obtención de la información

- Fuentes Informales: Contactos con expertos relacionados al tema (Especialistas en Reproducción asistida).
- Fuentes Primarias: Información de la Clínica UR, artículos de la página Fertilidad, Medline Plus, Pubmed, Elsevier, revistas.

En base al tema de este trabajo se han utilizado unas determinadas palabras claves, que son las siguientes: Insuficiencia ovárica primaria; Menopausia precoz; terapia de reemplazo hormonal; FSH, PRP, Plasma Rico en Plaquetas.

- Fuente Secundaria: Base de datos diseñada para la Clínica de Reproducción de Managua

19.5 Instrumento para la recolección de datos

Se utilizó una ficha en modo de encuesta, la cual se creó para recoger información de las pacientes, que contiene 28 ítems, con variables numéricas donde se introdujeron las concentraciones hormonales, IMC, recuento de folículos antrales, etc. Así como ítems cualitativos, como la escolaridad, los síntomas, estado civil, etc. Y se recopilaban los resultados clínicos previo y posterior a la intervención de la infusión de PRP, de la AMH, FSH, AFC.

19.6 Criterios De Inclusión y Exclusión

19.6.1 Criterios de Inclusión

- ✓ Pacientes Diagnosticadas con Insuficiencia ovárica
- ✓ Pacientes ≤ 40 años en el momento de iniciar el tratamiento
- ✓ Expediente Clínico completo
- ✓ Paciente, con o sin pareja sexual masculina que ha intentado concebir durante un periodo mayor o igual a 6 meses
- ✓ Presencia de ambos ovarios.
- ✓ Negatividad serológica comprobada: VHB, VHC, VIH, Sífilis

19.6.2 Criterios de Exclusión

- ✓ Pacientes no diagnosticadas con Insuficiencia ovárica Prematura
- ✓ Expediente clínico incompleto
- ✓ Pacientes >40 años en el momento de registrarse en la clínica.
- ✓ -Positividad serológica comprobada: VHB, VHC, VIH, Sífilis.
- ✓ Mujeres con enfermedad trombofílicas o diagnóstico actual de cáncer.

19.7 Pacientes con Insuficiencia ovárica

Se observó que cumplían, con al menos tres criterios siguientes:

- Edad <40 años
- Amenorrea durante al menos 4 meses
- AFC de menos de cinco folículos
- FSH Elevada con control en intervalos de 4 semanas.
- Niveles de AMH inferiores a 1 ng/mL.

19.8 Análisis Estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Software SPSS Statistics para Windows (versión 29.0; IBM Corp.). Se demostraron estadísticas descriptivas como número, frecuencia, porcentaje.

19.9 Limitaciones

- ✓ Baja disponibilidad de pacientes que se realizan la infusión de PRP
- ✓ Costos Elevados para la aplicación del mismo

19.10 Consideraciones Éticas

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas. Se solicitó la aprobación por parte del director de la clínica de unidad de Reproducción de Managua. La base de datos utilizada quedará completamente anonimizada, separando los datos personales de las variables del estudio.

Actualmente hay disputa sobre la Infusión de plasma Rico en Plaquetas sobre su validez, a pesar de los beneficios que ha traído a las diversas áreas de la medicina. Al ser un tema poco conocido y controvertido, se espera que puedan utilizar este documento para tomarlo como preámbulo a futuras investigaciones y conocer este trastorno.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Cuadro Operacional					
Variable	Definición Operacional	Definición Conceptual	Indicador	Valor	Tipo de variable
Edad	Edad en años cumplidos en el momento de la realización de la técnica de reproducción.	Número en años del tiempo de vida de una persona.	Grupos Etarios	<25 a 25-30años años >, ó igual a 40 años	Cuantitativa continua
Estado Civil	Estado Coyuntural referido al momento de la realización de las RPR	Condición sentimental que tiene una pareja en relación con la sociedad	-Registro civil -Historia clínica	-Soltera -Casada -Viuda -Divorciada -Unión de hecho	Cualitativa nominal
Departamento en el que Habita	Zona o territorio del país donde reside la paciente.	Lugar de origen y/o estancia.	-Ubicación Geográfica. -Cédula de Identidad	-Managua -Masaya -Matagalpa -Estelí -Rivas -León	Cualitativa Nominal
Escolaridad	Período de tiempo que alguien asiste a la escuela para estudiar y aprender	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento	Años estudiados o grados cursados.	1. Analfabeto 2. Primaria 3. Secundaria Superior (Universitario) 5. Técnico	Cualitativa ordinal
Fuma	Hábito que tiene o tuvo la paciente, al momento de la visita a la clínica	Práctica de consumo de tabaco o cigarrillo presente o no en las pacientes de la Clínica	Historial clínico	-Si -No	Cualitativa Ordinal
Paridad	Antecedentes ginecológicos tomados al momento de la primera visita de Clínica UR.	Número total de embarazos que ha tenido una mujer, incluyendo abortos	Antecedentes gestacionales, Historia clínica, Registros personales	-Nulípara -Nuligesta -Multigesta	Cualitativa Nominal
Embarazo Post-	Presencia de saco gestacional o	Es el estado fisiológico de una mujer que comienza con la concepción del feto y	Prueba de Embarazo (+) o	-Positivo -Negativo	Cualitativa nominal dicotómica

	implantación en el útero.	continúa con el desarrollo fetal hasta el momento del parto			
Peso	Sistema métrico del adulto según sexo y altura	Peso de una persona expresada en kg y/ libra.	Báscula	Numérico	Cuantitativa Continua
Talla	Es la medición de la longitud en metro.	Mide el tamaño del individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los pies (talones), el niño se mide de pie (parado)	Tallímetro	Numérico	Cuantitativa Continua
IMC	Para determinar si una persona está por encima de su peso ideal y le conviene adelgazar, o es demasiado delgada	Relación entre el peso y la talla para determinar el estado nutricional de los individuos	-Delgadez -Normal -Sobrepeso -Obesidad (-Grado I -Grado II) -Obesidad mórbida	<18.5 18.5 – 24.9 25.0 – 29.9 30.0- 34.9 35.0-39.9 >40	Cualitativa Ordinal
Marcadores de reserva ovárica	Sustancias hormonales en la sangre que nos permitan ver la cantidad y calidad de folículos.	Método de comprobación sobre la capacidad de producción de óvulos	Examen de laboratorio	-FSH -LH -E2	Cuantitativa Continua
Síntomas presentes	Manifestación en el cuerpo, debido a la disminución de estrógenos en el organismo.	Manifestación subjetiva de una determinada enfermedad en el presente o pasado.	Historial clínico	1-Sofocos, sudores nocturnos, insomnio 2-Depresión y/o ansiedad 3-Dispareunia, disminución del libido, resequead vaginal 4-Mareos, 5-Dolores	Cualitativa Nominal

				articulares espontáneos, Cefaleas -Otros -Solo irregularidad Menstrual -Ninguno	
Hormona Antimulleriana (AMH)	Criterios diagnósticos considerados positivos para lograr el embarazo	La cantidad y calidad de los óvulos para lograr el embarazo	Examen de laboratorio	Numérico	Cuantitativa Continua
Recuento de folículos antrales	Cantidad de ovocitos presentes en el ovario al momento de la ecografía, antes o después del algún procedimiento	Prueba no invasiva que se utiliza para evaluar la reserva ovárica de la mujer.	Ecografía	Numérico	Cuantitativa continua
N° de veces que se realiza la infusión	Veces en que se utiliza el método de tratamiento	Tratamiento que se repite por una misma afección en un mismo paciente.	Historial clínico	-Una vez -Dos veces -Tres o más	Cualitativa Ordinal
N° de seguimientos realizados	Veces en que se realiza control para determinar el estado de un procedimiento realizado	Acción realizada para determinar efectos diagnósticos y/o terapéuticos	Historial Clínico	-Una vez -Dos veces -Tres veces	Cualitativa Nominal
¿Utilizó TRA antes de la infusión con PRP?	Procedimientos utilizados para lograr un embarazo, años anteriores al PRP	Técnicas que implican en la manipulación de gametos, para ayudar a lograr un embarazo.	Historial clínico	-Si -No	Cualitativa ordinal dicotómica
Qué método de RA. utilizó antes del PRP?	Procedimiento que se realizó y logró obtener un embarazo o implantación	Técnica que han utilizado para lograr o no un embarazo	Historial clínico	-Ovodonación -FIV -Donación de embriones	Cualitativa nominal

				-Inseminación Artificial -Ninguno	
Tiempo que lleva con Amenorrea	Tiempo que tiene la paciente con ausencia del ciclo menstrual	Conteo de tiempo, en el cual la paciente no ha presentado la menstruación.	-Historial clínico FUR.	-Tres a cuatro meses -Seis meses -Nueve meses -1 año -Mas de un año -No sabe	Cualitativa Nominal
Complicaciones post infusión de PRP	Alguna dificultad o problema derivado del tratamiento instaurado	Proceso desviado a lo esperado después del tratamiento.	Historial clínico	-Reacción alérgica a la anestesia -Sangrado y dolor post-Infusión -Hemorragia por punción accidental de vasos -Torsión ovárica -Infección peritoneal -Ninguna	Cualitativa Nominal
Vía por la cual se administró el PRP	Manera en cómo se introduce determinado tratamiento en la paciente	Método que evalúa la mejor respuesta del tratamiento para la paciente	Historial clínico	-inyección intraovárica -Minilap -Otro	Cualitativa Nominal
¿Cuál es el diagnostico con el que llegó a la clínica?	Contexto por el cual se identifica o se determina qué tiene un paciente.	Recopilación de información (Síntomas, exámenes, etc.) que presenta la paciente y por la cual acude al médico.	-Historial Clínico -Hoja de referencia	-Baja reserva Ovárica -IOP -Deseo de embarazo -Otro	Cualitativa Nominal

20. RESULTADOS

La evidencia que existe respecto al RPR como alternativa para la IOP (Insuficiencia ovárica Prematura) es limitada, pero los pocos estudios que se documentan refieren una respuesta adecuada a este.

El estudio examinó la aplicación de PRP al tejido ovárico con el fin de documentar su efecto sobre función ovárica entre mujeres que acuden a la clínica por IOP.

Se obtuvieron los registros de los expedientes clínicos de Unidad de Reproducción de Managua, mediante una ficha de recolección de datos, con aquellas pacientes que se manejaron desde agosto del 2021, hasta el año corriente.

Se extrajeron los datos de filiación de la paciente, con respecto a las características sociodemográficas.

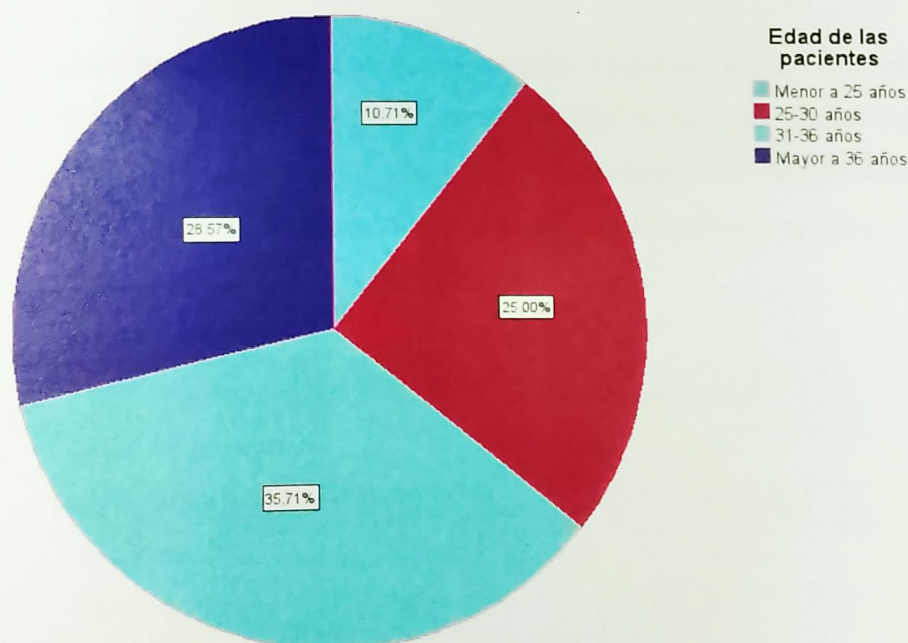


ILUSTRACIÓN 2. EDADES DE LAS POBLACIÓN ESTUDIADA.

Estableciendo los resultados, se obtuvo que las mujeres situadas entre 31-36 años (35.71%), conforman una mayor población en este estudio, seguidas de mujeres mayores de 36 años (28.57%) quienes se consideran en edad materna de riesgo, pudiendo llegar a ser un factor negativo para los resultados en el ámbito de la fertilidad.

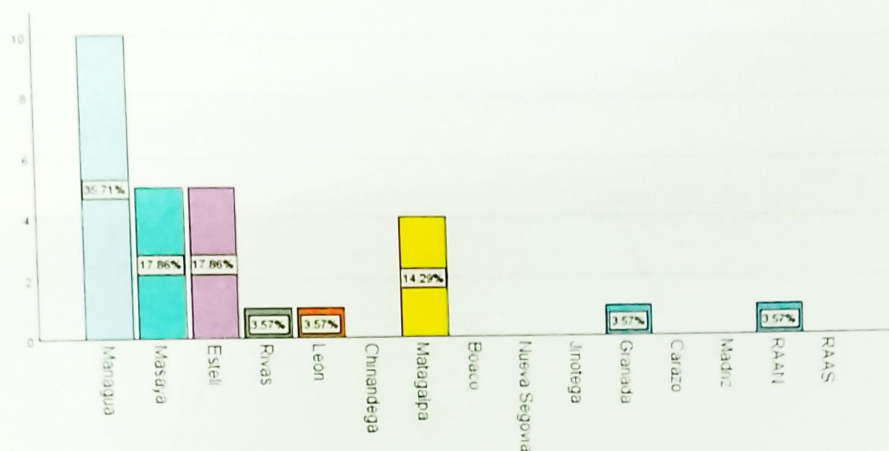


ILUSTRACIÓN 3. DEPARTAMENTO DONDE HABITAN ACTUALMENTE LAS PACIENTES CON IOP

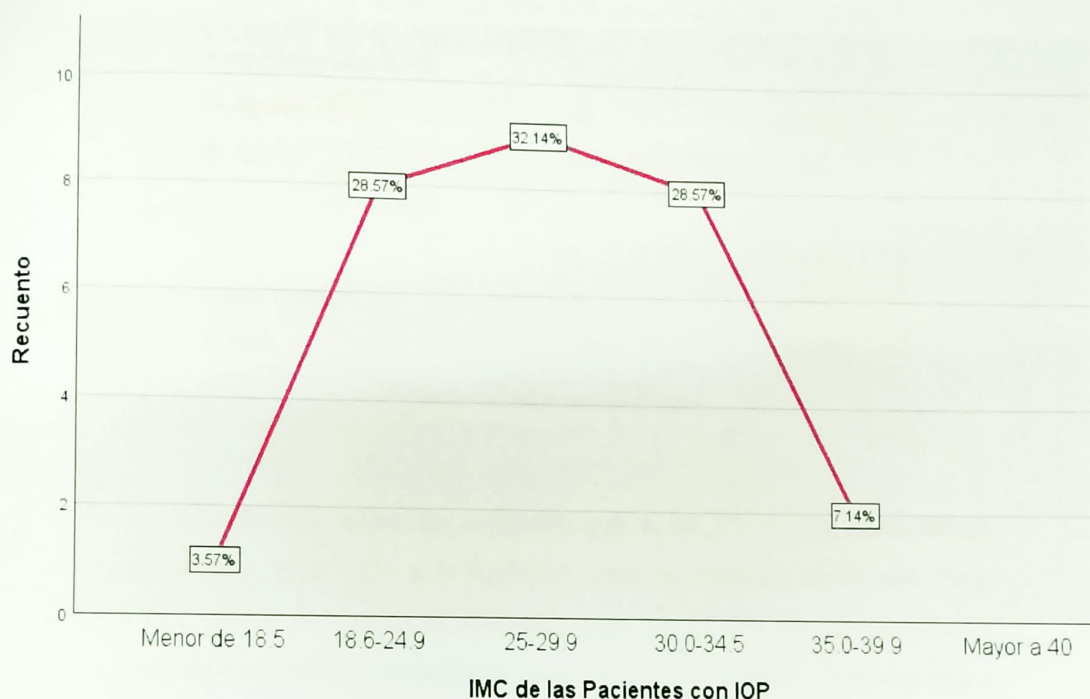
Actualmente el departamento con más mujeres visitando esta clínica es Managua, representando un 35.7% de las pacientes, seguido de Masaya. Concluimos que las mujeres con mayor auge de visita a esta clínica son las de la región del pacifico y central en comparación con la región del Caribe.

Tabla N°5. Nivel Académico de las pacientes

Nivel Académico	Frecuencia	%
Nivel Superior (Universitario)	23	82%
Secundaria	5	18%
Primaria	0	0
Analfabeta	0	0
Total	28	100%

Fuente: Elaboración Propia

Con relación a la escolaridad de las pacientes con IOP, la mayoría de ellas, se encontraron con nivel académico superior, el 82% asistió a la universidad y tienen maestrías, con adecuados trabajos que les permite solventar este tratamiento.



El resultado de la evaluación nutricional muestra a un 32.14% de la población en estudio, un estado de sobrepeso, seguido de un porcentaje considerable en obesidad grado I y II. El índice de masa corporal se encuentra inadecuada en un 67.8%.

En mujeres con menopausia se ha hablado que hay posible aumento de la obesidad central y alteraciones en las concentraciones de lípidos, lo que conlleva a un aumento de peso, es decir, que esta población al estar en rangos hormonales menopáusicos existe un aumento de peso.

Se tomaron en cuenta los antecedentes ginecológicos previos a la infusión de PRP, así como los antecedentes de reproducción asistida, realizados o no en la clínica UR de Managua.

Tabla N° 6. Antecedentes G-O previo a la infusión de PRP

Antecedentes G-O	Frecuencia	%
Nuligesta	18	64.2%
Nulípara	5	18%
Donación de óvulos	2	7.1%
FIV	2	7.1%
Inseminación	1	3.5%
Total	28	100%

Fuente: Elaboración Propia.

En relación con ellos, se encontró que el 64.2% nunca tuvieron un embarazo, y un 18% si lo tuvieron, pero terminaron en aborto. Nos llamó poderosamente la atención que un 17.7% de las pacientes habían recibido reproducción asistida de las cuales, ninguna logró embarazarse.

De aquí podemos inducir que no solo las pacientes que no han tenido un embarazo son propensas a administración de PRP, sino que aquellas que lograron embarazarse, y posteriormente desencadenaron la Insuficiencia Ovárica. También podemos decir, que algunas de estas pacientes ya tenían un antecedente para IOP, o bien lo obtuvieron, de manera espontánea.

Tabla N°7. Síntomas más frecuentes

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	(%)
Amenorrea	19	32.1%
Bochornos	9	15.2%
Dispareunia	9	15.2%
Ansiedad	8	13.5%
Mareos	6	10%
Dolores articulares	4	7%
Depresión	4	7%
Total	59	100%

Fuente: Elaboración Propia

Respecto a las manifestaciones clínicas, se registraron los síntomas presentes en las pacientes desde la primera consulta en la clínica, tomados en la historia actual de la enfermedad, que permitió observar los más frecuentes.

De las 28 pacientes, se evaluaron los síntomas más comunes o de mayor repetición, aquí determinamos que el 32.1% de las pacientes presentaban amenorrea secundaria, cabe destacar que esta manifestación, no es patognomónico de este trastorno, pero si puede conllevar a tener un diagnóstico presuntivo de IOP. El síntoma de la amenorrea estuvo precedido por los bochornos y dispareunias las cuales son entidades clínicas presentes durante la perimenopausia y/o menopausia.

Los síntomas de la menopausia están presentes, debido a la deficiencia estrogénica y de progestágenos. Cabe destacar que las pacientes con alteraciones emocionales están viéndose en conjunto con psicología, a pesar de tener un tratamiento farmacológico para mejorar las manifestaciones respecto a las deficiencias hormonales.

En la tabla N° 13 se hace referencia a las mejorías de la sintomatología.

Gráfico circular. Persiste la Amenorrea post PRP?

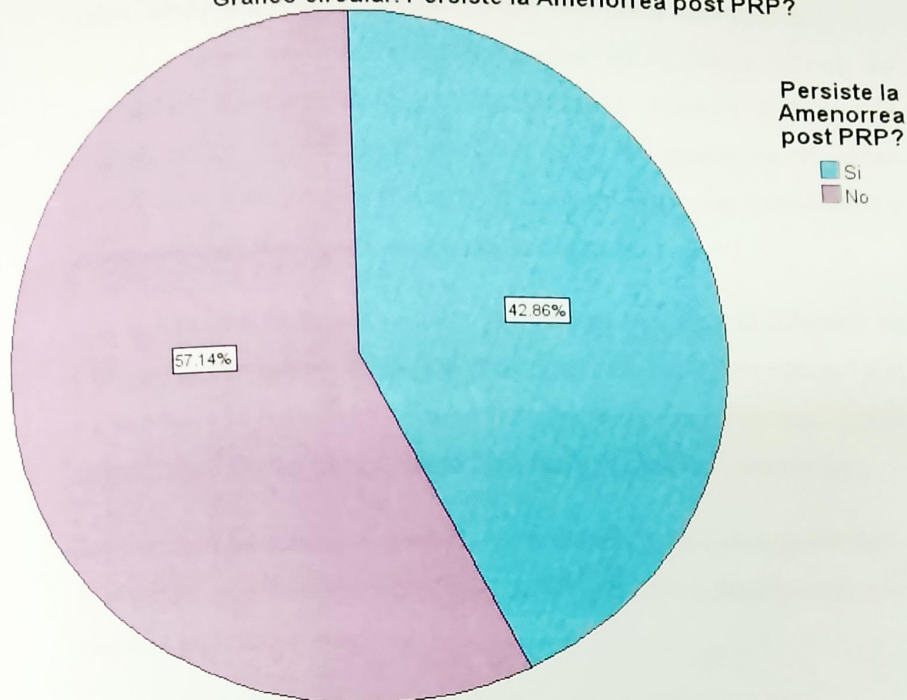


ILUSTRACIÓN 4. PERSISTENCIA DE LA AMENORREA POSTERIOR A LA INFUSIÓN DE PRP

Hacemos referencia de manera independiente de la presencia de amenorrea posterior a la primera infusión de PRP, encontrando que el 57.14% de la población tuvo restauración del ciclo menstrual.

Tabla N° 8. Concentraciones hormonales Pre-Infusión

Estimaciones Hormonales	Normal	%	Anormales	%	Total
pre- PRP					
HAM	4	14%	24	86%	100%
FSH	-		28	100%	100%
LH	28	100%	-		100%
E2	5	18%	23	82%	100%

Fuente: Elaboración Propia

En cuanto a los exámenes de protocolo sobre la dinámica reproductiva en las pacientes, previos a la infusión de PRP, se valoraron los niveles hormonales de: Hormona Folículoestimulante (FSH), Hormona Antimülleriana (HAM), Hormona luteinizante (LH) y Estradiol. Pues se cómo se mencionaba en el marco teórico se consideran marcadores de funcionalidad o reserva ovárica. El análisis de los niveles de FSH, LH Y HAM, se realizaron al tercer día del ciclo menstrual, en cuanto a las pacientes que presentaban amenorrea, se realizaron en un día aleatorio.

Los exámenes realizados como protocolo antes de la infusión de PRP, se evidenciaron con niveles anormales en las hormonas FSH, y Estradiol y la HAM, sin embargo, ninguna de las pacientes mostró alteraciones de las concentraciones de la hormona Luteinizante.

Así también se toma en cuenta, la cantidad de folículos (cantidad < 6 folículos), mediante ecografía transvaginal en un día aleatorio para mujeres sin ciclo menstrual.

Tabla N°9. Conteo folicular Pre- Infusión		
RFA previo a la infusión de PRP	N°	%
0	3	11%
1-2	16	57%
3-4	9	32%
Total	28	100%

Fuente: Elaboración propia.

Se conoció que la clínica tiene una duración de seguimiento de 3 meses, posterior a la infusión, con exámenes clínicos de valores hormonales, tomando en cuenta solo FSH y la HAM, así como la evaluación de AFC. Respecto al recuento de folículos, tuvimos una media de 0.56 ± 2 folículos, previo a la infusión.

Tabla N°10. Concentraciones hormonales post- infusión

1ra Infusión de PRP				
Estimaciones hormonales Post-PRP	Normales	%	Anormales	%
HAM	13	46.4%	15	53.6%
FSH	0	0	28	100%
2da Infusión de PRP				
HAM	18	64%	10	36%
FSH	5	26%	14	74%

Nota: Solo se realizaron controles de HAM y FSH a los 3 meses, posterior a la infusión de plasma

Fuente: Elaboración Propia

En los primeros resultados de FSH, no se evidenció diferencia importante antes y después de la primera infusión de PRP, hasta que se realizó la segunda infusión. Los niveles de AMH mostraron un aumento estadísticamente significativo desde la primera dosis en comparación con las concentraciones previas a la infusión de PRP en la muestra total de mujeres.

Tabla N° 11. Embarazos logrados según la cantidad de infusiones realizadas.

N° de Infusiones	Frecuencia	%	Embarazos	%
1 infusiones	8	28%	1	3.5%
2 infusiones	17	61%	2	7.1%
3 infusiones	3	11%	2	7.1%
Total	28	100%	5	18%

Fuente: Elaboración Propia

En este estudio, se determinaron la cantidad de infusiones que se realizó cada paciente, evidenciando que el 61% de las pacientes se realizaron 2 infusiones de PRP, logrando 2 embarazos y de aquellas que permanecieron hasta la tercer infusión, lograron embarazarse 2, de aquí concluimos, que la mejoría de ellas se relaciona con la

cantidad de veces que se realizan la infusión, pues para lograr un embarazo, se necesita pasar al menos por 3 infusiones, sin embargo, se observó que mujeres lograron embarazarse, desde la primera infusión.

Tabla N° 12. Conteo folicular post- Infusión

RFA posterior a la infusión de PRP	N°	%
1-3	19	68%
4-5	8	29%
6	1	3%
Total	28	100%

Fuente: Elaboración Propia

Evaluando el RFA, este obtuvo importantes cambios con la primera infusión. (Tabla 11) Aquellas mujeres que no contaban con folículos, al momento de tomar los exámenes de protocolo, tuvieron un efecto beneficioso, al seguimiento a los 3 meses posterior al PRP. Obtuvimos una media de $2,4 \pm 3.43$ folículos, revelando mejoría en la media de folículos, respecto a los valores presentes, previamente al tratamiento.

Tabla N°13. Motivo con conllevó a las mujeres a visitar la clínica UR

Razón de la consulta	N°	Se embarazaron	%	%
Mejoría de los síntomas clínicos	23	3	13%	82%
Deseos de embarazo	5	2	40%	18%
Total	28	5		100%

Fuente: Elaboración Propia

Respecto a la fertilidad, se observó que mujeres llegaron para mejoría de los síntomas clínicos, el 13% consiguió un embarazo, en comparación con las pacientes que deseaban un embarazo el 40% logró concebir.

La infusión de PRP no sólo aumenta la función ovárica, sino que incluso se obtuvieron embarazos espontáneos. Encontramos que el 82% de la población que utilizó la infusión de PRP, solo un 18% lograron un embarazo y el resto obtuvieron mejoría de los síntomas clínicos.

Tabla N°14. Efectos del PRP en el cuadro clínico de las pacientes

Eficacia del PRP en el cuadro clínico	N°	%
<i>Mejóro</i>	20	72%
<i>No mejoró</i>	8	28%
Total	28	100%

Fuente: *Elaboración Propia*

Posterior a la infusión, al seguimiento del 3er mes, se documentó en la nota de evolución, sobre la mejoría de los síntomas que estaban presentes durante la primera consulta, donde se revela que un 72% de la población tuvo mejoría significativa de la sintomatología anteriormente referida. (Tabla 13).

Tabla N° 15. Finalización de los embarazos post-PRP según su edad

Grupo Etáreo en que ocurrió embarazo	N°	%	Terminación del embarazo		
			Aborto	A término	%
25-30 años	1	20%	1	0	100%
>36 años	4	80%	1	0	25%
Total	5	100%			

Nota: No hay datos de los 3 embarazos de las mujeres mayores a 36 años, debido a controles fuera de la clínica.

Fuente: Elaboración Propia

Como se mencionaba anteriormente, se lograron embarazos posteriores a la infusión de PRP en un 53% de pacientes. Se valoraron sus edades, como parte del factor de riesgo para pérdida, siendo las de mayor auge, mujeres con edad mayor a 36 años (80%). De los embarazos logrados, dos pacientes tuvieron abortos espontáneos y de los tres embarazos restantes no se obtuvieron datos a causa de controles externos a la clínica. (Tabla 14).

Tabla N°16. Cruce de variables embarazos post-infusión y antecedentes de tabaco

Antecedente Fumado	Si	No	Total	%
Si	0	8	8	29%
No	1	10	11	39%
Fumo en el pasado	3	3	6	21%
No Documentado	1	2	3	11%
Total	5	23	28	100%

Fuente: Elaboración Propia

El fumar de manera habitual puede perjudicar o condicionar el resultado de los tratamientos de reproducción asistida, pues puede

conducir no solo la reducción de folículos, sino también al retraso de su crecimiento, altera su calidad, por ende, ralentiza y disminuye sus posibilidades de conseguir un embarazo. En nuestros resultados se determinó que el grupo de mujeres que, si fumaban 29%, ninguna obtuvo un embarazo, posterior al tratamiento con PRP y las mujeres que fumaron en el pasado un 21% lograron embarazarse.

Barras simples de Complicaciones Post- infusión de PRP

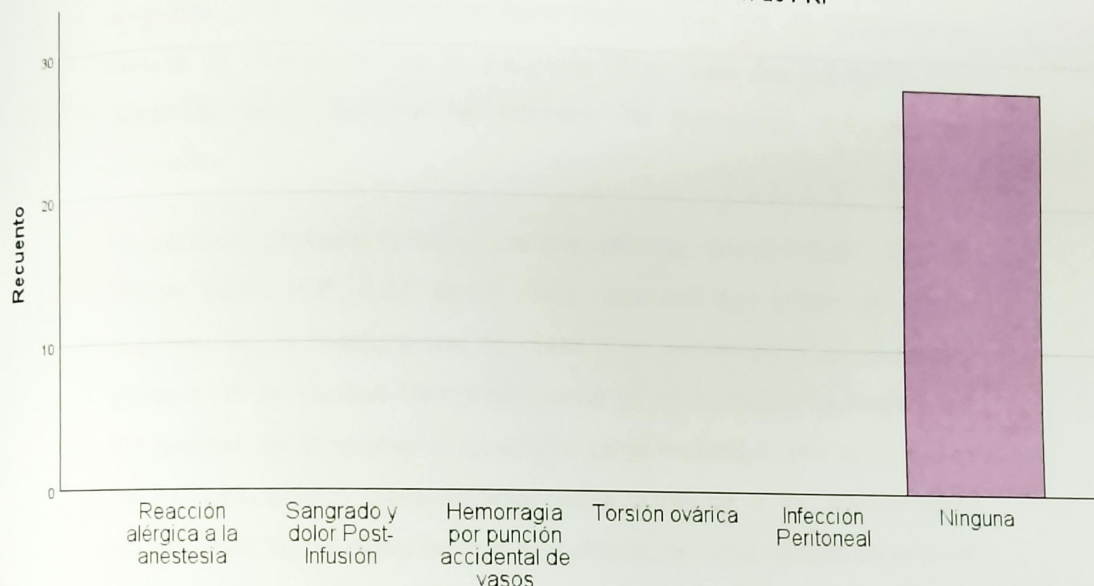


ILUSTRACIÓN 5. GRÁFICO DE BARRAS SIMPLES. COMPLICACIONES POST-INFUSION PRP

Se evidenció que la infusión de PRP se administró de manera adecuada, aparte de ser segura, pues en el 100% de la población no hubo mención de complicaciones o efectos adversos durante el procedimiento, ni posterior a este, es decir, dentro del seguimiento de tres meses, lo que sugiere que el tratamiento propuesto está bien tolerado.

El manejo con PRP, ya ha presentado éxitos en la salud y la necesidad de incurrir a nuevos métodos de tratamiento, ha sometido a la medicina reproductiva a integrar esta técnica.

Este estudio tiene algunas limitaciones, puesto que el término de algunos embarazos no se pudo establecer (a término, aborto, etc.), Segundo, hay seguimientos hormonales que no se observaron debido al abandono de la paciente (Por falta de recursos, por distancia, etc.), tercero, el número de pacientes incluidos es pequeño.

La infusión contiene factores de crecimiento, como PDGF, TGF- β , VEGF, HGF, IGF, EGF entre otros, que pueden influir, de forma positiva, en la maduración folicular y la producción de ovocitos, aunque no se explica cómo se ejerce el mecanismo de mejora en los ovarios, se propone, al igual que otros estudios, que el aumento de FC específicos para angiogénesis conduce a la regeneración tisular, pues se ha descrito que hay alteraciones en lo que promueve la red angiogénica. En Muchas mujeres de este estudio, tenían folículos que podrían estar quiescentes y fueron activados con la infusión de PRP, especialmente por el factor de crecimiento derivado de plaquetas por su efecto en la división y crecimiento celular que también podría dar origen a "Nuevos folículos", A demás, se puede incluir que ejercer efecto en proteínas, migración, lo que permite efecto en el ámbito hormonal, estimulando su señalización.

Uno de los mayores desafíos en el tratamiento de las mujeres con problemas de fertilidad a consecuencia de IOP, es la reserva ovárica disminuida. Este estudio examinó la aplicación de PRP al tejido ovárico con el objetivo de documentar su efecto sobre la reserva ovárica entre las mujeres que asisten para un tratamiento eficaz.

Se determinaron 28 pacientes en la clínica unidad de reproducción con diagnóstico de insuficiencia Ovárica Prematura, con quienes se decidió realizar esta investigación. Hasta la fecha, este es el primer estudio que incluye o que estima este efecto del tratamiento con PRP y con esta cantidad de pacientes en Nicaragua, en comparación con estudios realizados previamente, que cuentan con esta y mayor cantidad o con grupos de control.

Las mujeres con IOP suelen quejarse de infertilidad y los síntomas están relacionados con la caída del nivel de estrógenos, como períodos irregulares, sofocos, dispareunias esto asociado a resequedad vaginal entre otros síntomas.

Respecto a los resultados clínicos encontrados, se apreció el aumento de los valores de HAM y RFA desde la primera infusión y en paralelo, la disminución de la concentración de FSH con valores no significativos, sin embargo, se presentaron valores esperanzadores posterior a la segunda infusión; la recuperación del ciclo menstrual fue evidente en más de la mitad de la población en un 57.14%, por último, se lograron embarazos en el 18% de la población e casos reportados en aborto y con los demás se desconoce su finalización. A pesar de ello, estos resultados, representan una respuesta positiva a la infusión de PRP. Estos resultados se correlacionan con el estudio de en Bakdag, del año 2019, en donde exponen su primer informe sobre los efectos de la inyección intraovárica de PRP, resultando en el aumento de las respuestas ováricas e incluso en las concepciones espontáneas, incluso 4 semanas posterior al tratamiento. (10).

Los resultados anteriormente mencionados, permiten mostrar que la hipótesis planteada en este estudio asegura que la infusión de Plasma Rico en Plaquetas tiene eficacia del uso ovárico, donde se encontró mayor número de folículos y mejoría del perfil hormonal.

A pesar de los buenos resultados, los registros mostraron que la infusión de PRP no aumentó en sí, las tasas de nacidos vivos, pero hay una proporción de pacientes que mejoran el número folicular con 10 - 12 semanas, mejorando por mucho las posibilidades de tener un embarazo.

22. CONCLUSIONES

El PRP, consiste en una serie de sustancias que le permiten al organismo mejorar el tejido y por ende algunas funciones. Permite ser una opción prometedora en la insuficiencia ovárica prematura.

La mayoría de las pacientes en este estudio, tienen IMC en sobrepeso y obesidad grado I, siendo compatible la relación entre IOP y la obesidad, así mismo las mujeres con mayor índice de embazo fueron las mayores de 36 años, lo que las expone a tener pocas posibilidades de embarazo e incluso más complicaciones durante el mismo.

La infusión de PRP puede promover eficazmente la funcionalidad ovárica y las concentraciones hormonales y nos permitió concluir en que nuestra hipótesis es acertada, pues encontramos aumento del número de folículos antrales post-infusión y funcionalidad ovárica restaurada.

Nuestros datos han respaldado que el tratamiento con PRP aumenta el número de folículos y conduce a la regularidad del ciclo menstrual, es decir, la amenorrea desaparece y los síntomas referidos pueden aliviarse por lo que confirma nuestra hipótesis.

Apreciamos la mejoría que produce el PRP en la reproducción y sabemos que ha permitido o conllevado una mejoría en la condición y calidad de vida de las mujeres, pero lamentablemente decimos que no aumenta la tasa de recién nacidos vivos.

Aún se necesitan aún más investigaciones con mayor población, sin embargo, las investigaciones que hemos visto y los resultados de este trabajo, conllevan a decir, que las respuestas a este tratamiento son alentadoras.

23. RECOMENDACIONES

- Para futuras investigaciones se recomienda realizar un estudio con una población más amplia, que permita obtener las concentraciones séricas de pacientes, y determinar las mejoras según la cantidad de PRP administrada, para determinar si hay mejores resultados respecto a la dosis.
- De igual forma considero de importancia valorar en futuros estudios, si los embarazos precedidos por TRA no influyen o perjudican los resultados con PRP.
- Proponer un sistema de control, mediante uso de tablas digitales que permita observar la mejora de los niveles hormonales y demás variables en la clínica UR.
- Se recomienda realizar estudios con la cantidad de Plasma inyectados en los ovarios y valorar la homogeneidad o heterogeneidad del tratamiento en las pacientes.
- A mis colegas, ahondar aún más en el conocimiento de sobre estos trastornos y evitar diagnósticos tardíos de esta manera, permitirles a cada paciente vidas calidad y familias saludables.
- Capacitar a médicos tanto generales, como especialistas en la identificación de este trastorno y su manejo, como la nueva alternativa de tratamiento que se está tomando en cuenta.
- Establecer protocolos, para la administración con plasma rico en plaquetas en Nicaragua, como alternativa para este trastorno.

ABREVIATURAS

- IOP, Insuficiencia Ovarica Prematura
- AMH, Hormona Antimulleriana
- FSH, Hormona folículoestimulante
- TRH, Terapia de reemplazo hormonal
- PRP, Plasma Rico en Plaquetas
- AFC, Recuento de Folículos Antrales
- VEGF, Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
- SBPE ó BPES, Síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso
- ATP, Adenosin trifosfato
- ATPmt, ATP mitocondrial
- AA, Alopecia Areata
- LH, Hormona Luteinizante
- TRH, Terapia de Reemplazo Hormonal
- EO, Estrés Oxidativo
- ROS, Especies Reactivas al Oxígeno
- DMO, Densidad Mineral ósea
- (VEGF), Factor de crecimiento endotelial vascular
- (PDGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas,
- (TGF- β), Factor de crecimiento transformante beta
- (bFGF), Factor de crecimiento básico de fibroblastos
- (IGF-I), Factor de crecimiento similar a la insulina 1
- (EGF), Factor de crecimiento epidérmico
- FC, Factores de Crecimiento

REFERENCIAS

1. *Aging and reproductive potential in women.* **C Fitzgerald, A E Zimon, E E Jones.** 71, s.l. : Yale J Biol Med, 1978, Vol. 5. PMC2578931.
2. *Diagnóstico de menopausia prematura usando la medición de la hormona antimülleriana circulante.* **Arturo Zárate*, Marcelino Hernández-Valencia*.** 5, s.l. : Ginecología y Obstetricia de México, 2011, Vol. 79. ISSN-0300-9041 .
3. *Premature Ovarian Failure.* **MARIA DE MORAES-RUEHSEN, M.D.,GEORGE ANNA SEEGER JONES, M.D.** 4, Baltimore : FERTILITY & STERILITY, 1967, Vol. 18.
4. *A non-computer-dependent.* **Silver H, Tahhan HR, Anderson J, Lachman M.** 3, s.l. : Transfusión, 1992, Vol. 32. doi: 10.1046/j.1537-2995.1992.32392213811.x..
5. *FACTORES DE CRECIMIENTO.* **Díaz, Leticia Verdugo-**. 4, s.l. : Revista Facultad de Medicina UNAM, 1994, Vol. 37.
6. *THE PLATELET RICH PLASMA: A FAD OR A REALITY?* **Sánchez, Mikel.** 138, s.l. : Medicina del Deporte, 2010, Vol. XXVIII. https://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/Editorial_138.pdf.
7. *EL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN LA REGENERACIÓN OSEA POST-EXODONCIA. ESTUDIO RADIOGRAFICO.* **GASCÓ, JOSE, GARCÍA, CARLOS y MAÑEZ, JOSE.** VALENCIA : UNIVERSIDAD DE VALENCIA, 2009. ISBN: 978-84-370-7432-0.
8. *Adhesivo de fibrina autóloga en reconstrucción mandibular con hueso esponjoso particulado y médula ósea.* **P. Tayapongsak, Fiscal O'Brien , CB Monteiro , LY Arceo-Díaz.** 2, s.l. : J Cirugía Oral y Maxilofacial, 1994, Vol. 52. DOI: 10.1016/0278-2391(94)90401-4.
9. *Plasma rico en plaquetas.* **Lagunas, J. González.** 2, Madrid : Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, 2006, Vol. 28. ISSN 2173-9161.
10. *Eficacia del Plasma Rico en Plaquetas para rejuvenecimiento ovarico.* **Thuraya Husamuldeen, Sallama Hamid Abbas, Manal Taha, y colaboradores.** 8, s.l. : Revista de Salud Pública De la India, 2019, Vol. 10. ISSN: 729, 2019.
11. *Una auditoría de los resultados clínicos tras la administración de plasma rico en plaquetas (PRP) en mujeres con reserva ovárica gravemente reducida.* **Kelton Tremellen, Leanne Pacella-Ince.** 5, s.l. : ANZJOG, 2022, Vol. 62. <https://doi.org/10.1111/ajo.13578>.
12. *Eficacia de la inyección intraovárica de plasma autólogo rico en plaquetas en mujeres con baja respuesta al tratamiento: revisión sistemática y metanálisis.* **Mozhgan Vahabi Dastjerdi, Samaneh**

- Sheibani, María Taheri, Fouzieh Karami Hezarcheshmeh, Jamileh Jahangirian, María Jazayeri, Hossein Hosseinirad. s.l. : Arch Gynecol Obstet, 2024, Vol. 309. doi: 10.1007/s00404-024-07442.
13. *PLASMA RICO EN PLAQUETAS, UNA ALTERNATIVA PARA BAJA RESPUESTA Y FALLOS DE IMPLANTACIÓN*. Guerra, Diana María Martínez. s.l. : UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, 2022. IVIRMA.
14. *Parámetros de reserva ovárica y resultados de la FIV en 510 mujeres con baja respuesta ovárica tratadas con inyección intraovárica de plasma rico en plaquetas (PRP) autólogo*. Yigit Cakiroglu, 1, 2 Aysen Yuceturk, Ozge Karaosmanoglu, Sule Yildirim Kopuk, Zeynep Ece Utkan Korun. 6, s.l. : Envejecimiento (Albany NY)., 2022, Vol. 14. doi: 10.18632/aging.203972.
15. *Rejuvenecimiento ovárico con PRP (Plasma Rico en Plaquetas)*. Ehab Elsayed, Mohamed Farag, y colaboradores. 4, s.l. : Revista médica Benha, 2024, Vol. 41. 30-39, 2024.
16. *Infertilidad: análisis de la tabla de vida de las tasas de embarazo en una población general de infertilidad en relación con la reserva ovárica y la edad de la paciente*. RT Scott, MS Opsahl, MR Leonardi, GS Neall, EH Illions, D. Navot. 7, s.l. : Human Reproduction, 1995, Vol. 10. doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136159.
17. *Los cambios dependientes de la edad en la expresión de superóxido dismutasas y catalasa están asociados con modificaciones ultraestructurales en las células de la granulosa humana*. C. Tatone, MC Carbono, S. Falone, P. Aimola, A. Giardinelli, D. Caserta, R. Marci, A. Pandolfi, Soy Ragnelli, F. Amicarelli. 11, s.l. : Molecular Ovarian Reproduction, 2006, Vol. 12. <https://doi.org/10.1093/molehr/gal080>.
18. *Envejecimiento ovárico precoz*. D Nikolaou, Un Templeton. 2, s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, Vol. 113. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2003.09.024.
19. *Regulación neurológica y hormonal de la*. Rubio, María Antonia López. s.l. : Complejo Hospitalario Universitario ALBACETE, 2012. 20-06-12.
20. *Eje hipotálamo-hipófisis-ovario*. SCAGLIA, HUGO E. Salud de la Mujer : INSTITUTO DE ANÁLISIS BIOQUÍMICOS DE ENDOCRINOLOGÍA (IABE). 10915/147639.
21. *Insuficiencia Ovárica Prematura*. Benvegna, C., Paz, V., Singh, L., Torres, F., Otero, P., Kozak A. 1, s.l. : REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO, 2019, Vol. 56. <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v56n1/1851-3034-raem-56-01-20.pdf>.
22. *Síntomas vasomotores en la menopausia: una mirada a la*. ROLDÁN*, GUILLERMO y TABARES**, GUSTAVO GÓMEZ. 2, s.l. : Revista de Colombia de Menopausia. Endocrinología, 2020, Vol. 26. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1254059/26_2-8-16.pdf.

23. *Análisis de la menopausia y aplicación de la Terapia Hormonal como manejo terapéutico*. **Amanda, Gissela Lizbeth y Nieto, Mairiam Ivonne Fernández**. Ecuador : s.n., 2023. [Doi.org/10.51326/ec.7.9944072](https://doi.org/10.51326/ec.7.9944072).
24. *Insuficiencia ovárica prematura en mujeres infértiles*. **Rechkemmer Prieto Adolfo*, Tovar Mena Hernán***. Heredia : Revista Medica Heredia, 1995, Vol. 6. ISSN: : 115-120.
25. AMENORREA. **Pinkerton, JoAnn V.** 5, s.l. : Clin Endocrinol Metab , 2023, Vol. 102. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
26. *Estudio de la Amenorrea, su tratamiento y su abordaje nutricional. Revisión Bibliográfica*. **Sancho, Anaís Usar**. s.l. : Universidad de ZARAGOZA , 2021.
27. **Cooper M.D.a, Valerie L. Amber R. Baker , MD**. Elsevier. *A new paradigm for studying and treating primary ovarian insufficiency: the community of practice*. [En línea] 31 de Julio de 2009. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028210000762>.
28. **Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llana P, Sánchez-Borrego R**. Consenso español sobre menopausia prematura. *MATURITAS*. [En línea] Sociedad Española de Menopausia, Sociedad Española de Fertilidad y Sociedad Española de Anticoncepción, FEBRERO de 2014. [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(14\)00355-7/abstract#](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(14)00355-7/abstract#).
29. *Consenso de la ESHRE sobre la definición de 'mala respuesta' a la estimulación ovárica para la fertilización in vitro : los criterios de Bolonia*. **AP Ferraretti, A. La Marca, BCJM Fauser, B. Tarlatzis, G. Nargund, L. Gianaroli,** 7, s.l. : Reproducción humana, 2011, Vol. 26. doi.org/10.1093/humrep/der092.
30. *Insuficiencia ovárica prematura*. **Kasteren, YM van**. 45, Holanda : Ned Tijdschr Geneesk, 2000, Vol. 144. 11086487.
31. *Incidence of premature ovarian failure*. **Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF**. s.l. : Obstet Gynecol, 1986. 67,604-606..
32. *Menopausia prematura en un estudio poblacional multiétnico sobre la transición a la menopausia*. **JL Luborsky, P Meyer , Sembradores MF , EB Oro , N Santoro**. 1, EE.UU : Reproducción Humana, 2003, Vol. 18. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg005>.
33. *Variaciones en la sustancia inhibidora mülleriana sérica entre mujeres blancas, negras e hispanas*. **David B. Seifer, MD, Elizabeth T. Golub , Ph.D., Geralyn Lambert-Messerlian**. 5, s.l. : Fertil Esteril, 2009, Vol. 92. 10.1016/j.fertnstert.2008.08.110.
34. *Factores premenopáusicos que influyen en la insuficiencia ovárica prematura y la menopausia precoz*. **Soung Hoon Chang, Chung-Sik Kim , Kun-Sei Lee , Hyeongsu Kim , Sung Vin Yim , Yun Jeong**

- Lim, **Parque Sue Kyung**. 1, s.l. : MATURITAS an international journal of midlife health and beyond, 2007, Vol. 58. doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.04.001.
35. *Premature ovarian failure. Cause or consequence*. **Peyrallo, Claudia V.** 1, Buenos aires, Argentina : Revista SAEGRÉ , 2015, Vol. 22.
36. *Contaminantes ambientales, una posible etiología de la insuficiencia ovárica prematura: una revisión narrativa de datos animales y humanos*. **Pauline Vabre, Nicolás Gatimel, Jessika Moreau, Véronique Gayrard, Nicole Picard-Hagen, Jean Parinaud y Roger D. Leandri.** 37, s.l. : Salud ambiental, 2017, Vol. 16. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0242-4>.
37. *Insuficiencia ovárica prematura: frecuencia y factores de riesgo entre mujeres que acuden a una red de clínicas de menopausia en Italia*. 1, s.l. : BJOG, 2003, Vol. 110. DOI: 10.1016/s1470-0328(02)02929-4.
38. *Factores asociados con la insuficiencia ovárica prematura, la menopausia temprana y la aparición temprana de la menopausia en mujeres japonesas*. Toshiyuki Yasui. 3, s.l. : Maturitas, 2012, Vol. 72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.04.002>.
39. Kristiina Aittomäki, 1, 2 Jos6 Luis Dieguez Lucena, 1, 3. Mutation in the Follicle-Stimulating. *EUROPE PCM*. [Online] Septiembre 22, 1995. [https://www.cell.com/cell/pdf/0092-8674\(95\)90275-9.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F0092867495902759%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/pdf/0092-8674(95)90275-9.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F0092867495902759%3Fshowall%3Dtrue).
40. Stephanie Sherman, PhD. Beth A. Pletcher, MD. and Deborah A. Driscoll, MD. Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *ACMG Practice Guideline*. [En línea] 26 de Octubre de 2005. <https://www.gimjournal.org/action/showPdf?pii=S1098-3600%2821%2903779-5>. 10.1097/01.GIM.0000182468.22666.dd.
41. *Examen de los hitos del envejecimiento reproductivo entre mujeres que portan la premutación FMR1*. EG Allen, AK Sullivan, M. Marcos, C pequeño, C. Domínguez, Diputado Epstein, K. Charén, Quién y dónde, KC Taylor, SL Sherman. 8, s.l. : Oxford academic, Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, 2007, Vol. 22. 0268-1161.
42. *Asociación entre insuficiencia ovárica prematura idiopática y premutación de X frágil*. Anna Marozzi, Walter Vegetti, Emanuela Manfredini, María Grazia Tibiletti, Giovanna Testa, Pier Giorgio Crosignani, Enrico Ginelli, Raffaella Meneveri, Leda Dalprà. 1, s.l. : Reproducción humana, Oxford Academic, 2000, Vol. 15. 10.1093/humrep/15.1.197.
43. *Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program*. Marcia Brose 1, Timothy R Rebbeck , Kathleen A Calzone , Jill E Stopfer , Katherine L Nathanson , Barbara Weber. 18, s.l. : Journal of the National Cancer Institute, 2002, Vol. Volumen 94. doi: 10.1093/jnci/94.18.1365..

44. *Incidencia de cáncer en portadores de la mutación BRCA1*. Deborah Thompson, Douglas F. Easton. 18, America del Norte y Europa : Journal of the National Cancer Institute, 2002, Vol. Volumen 94. doi.org/10.1093/jnci/94.18.1358.
45. *Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks*. Kutluk Oktay 1, Ja Yeon Kim, David Barad, Samir N Babayev. 2, s.l. : Journal of Clinical Oncology, 2010, Vol. 28. doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8278.
46. Cécile Méjécase, Chandni Nigam, Mariya Moosajee, John C Bladen. Las características genéticas. *Las características genéticas y clínicas de la blefarofimosis, la ptosis y el síndrome de epicantero inverso relacionados con FOXL2*. s.l. : Genes, 2021. 10.3390/genes12030364.
47. *La genética y la biología de FOXL2*. J.Tucker, Elena. 2-3, s.l. : Karger, 2021, Vol. 16. doi.org/10.1159/000519836.
48. *Las mutaciones de FOXL2 conducen a diferentes fenotipos ováricos en pacientes con BPES: informe de caso*. Géri Méduri, Ana Bachelot, Catherine Duflos, Bettina Bständig, Catalina Poirot, Catherine Genestie, Reiner Veitia, Elfride De Baere, Philippe Touraine. 1, s.l. : Reproduccion humana, 2010, Vol. 25. https://doi.org/10.1093/humrep/dep355.
49. Tingting Meng, 1, 2, 3, 4, 5, † Wenzhe Zhang , 1, 2, 3, 4, 5, † Rongrong Zhang , 1, 2, 3, 4, 5 Jie Li , Yuan Gao, Yingying Qin y Xue Jiao. *Reserva ovárica y resultados del TAR en pacientes con síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanthus inversus con mutaciones en FOXL2*. s.l. : Frontiers of Endocrinology- Journal Article, 2022. 10.3389/fendo.2022.829153.
50. Vergara, Tomás Eduardo Fernández. *ANÁLISIS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DIFERENCIAL 9 GDF-9 y PROTEINA MORFOGENICA OSEA15 DURANTE EL DESARROLLO DE FOLICULOS ANTRALES EN OVARIOS CANINOS*. Santiago, Chile : Universidad de Chile, 2015.
51. *Las mutaciones NR5A1 (SF-1) no son una causa importante de insuficiencia ovárica primaria*. Adela Voican, Ana Bachelot, Jérôme Bouligand, Bruno Francou et. al. 5, s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, Vol. 98. doi.org/10.1210/jc.2012-4111.
52. *An update on primary ovarian insufficiency*. JIN Min, YU YiQi & HUANG HeFeng. 8, s.l. : SCIENCE CHINA, 2012, Vol. 55. doi: 10.1007/s11427-012-4355-2.
53. *Insuficiencia ovárica prematura*. Shelling, Andrew N. 5, s.l. : Reproducción, 2010, Vol. 140. https://doi.org/10.1530/REP-09-0567.
54. *The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry*. M E Rubio-Gozalbo 1, M Haskovic 2, A M Bosch, et. al. 86, EE.UU : Orphanet Journal of Rare Diseases, 2019. 10.1186/s13023-019-1047-z.

55. *Insuficiencia ovárica prematura*. GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, WILMAR SILDARRIAGA, LILIANA HURTADO. 3, Colombia : Revista del Col. de Menopausia, 2018, Vol. 24.
56. *Inmunología de la enfermedad de Addison y la insuficiencia ovárica prematura*. Eystein Husebye, Kristian Lovas. s.l. : Endocrinol Metab Clin Norte Am, Junio. 10.1016/j.ecl.2009.01.010..
57. *Alteraciones de las pruebas de reserva ovárica en mujeres infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)*. J Ohl 1, M partisani , C Demangeat , F Carpetta-Foucard , Yo Nisand , JM Lang. 5, Francia : Ginecología, Obstetricia y Fertilidad, 2010, Vol. 38. doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.07.019.
58. *Efecto de la escisión laparoscópica de endometriomas sobre la reserva ovárica: cambios seriados en los niveles séricos de la hormona antimülleriana*. Hale Goksever Celik, Erbil Dogan , Emre Okyay , Cagnur Ulukus y colaboradores. 6, s.l. : Fertility and Sterility, 2012, Vol. 97. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.027.
59. *Supervivencia de niños y adultos jóvenes europeos a los que se les diagnosticó cáncer entre 1995 y 2002*. COLABORADORES, Gemma Gatta Y. 6, s.l. : EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, 2009, Vol. 45. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.042>.
60. *Early menopause: A hazard to a woman's health*. Castelo-Branco, Claudio Hernández-Angeles & Camil. 4, s.l. : The Indian Journal of Medical Research, 2016, Vol. 143. DOI:10.4103/0971-5916.184283.
61. *onsideraciones redox en la función reproductiva femenina y la reproducción asistida: desde los mecanismos moleculares hasta las implicaciones para la salud*. Ashok Agarwal, Sajal Gupta , Lucky Sekhon y Rani Shah. 8, s.l. : Antioxidantes, 2008, Vol. 10. doi.org/10.1089/ars.2007.1964.
62. *Role of oxidative stress in female reproduction*. Ashok Agarwal, Sajal Gupta & Rakesh K Sharma. 28, s.l. : Reproductive Biology and Endocrinology volume, 2005, Vol. 3. doi.org/10.1186/1477-7827-3-28.
63. *Papel de las especies reactivas de oxígeno en la fisiopatología de la reproducción humana*. Ashok Agarwal, doctor en Filosofía, HCLD. 4, s.l. : Fertility and sterility, 2003, Vol. 79. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04948-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04948-8).
64. *Lactational exposure to hexavalent chromium delays puberty by impairing ovarian development, steroidogenesis and pituitary hormone synthesis in developing Wistar rats*. Banu, Sakhila K. 2, s.l. : Toxicology and Applied Pharmacology, 2008, Vol. 232. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.06.002>.
65. *Insuficiencia ovárica prematura*. Jankowska, Katarzyna. 2, s.l. : Menopause Review, 2017, Vol. 16. doi: 10.5114/pm.2017.68592.

66. *Papel del estrés oxidativo en la reproducción femenina*. Ashok Agarwal, Sajal Gupta y Rakesh K. Sharma. s.l. : Biología Reproductiva y Endocrinología, 2005. 10.1186/1477-7827-3-28.
67. *Research progress on the Relationship Between Mitochondrial Dysfunction and Premature Ovarian Failure from the Perspective of TCM Treatment*. yan, Xiaoli y li, Nan. 4, China : Journal of Clinical and Nursing Research, 2022, Vol. 6. ISSN: 2208-3693.
68. *Mitochondria and aging: A role for the mitochondrial transition pore?* Mathieu Panel, Bijan Ghaleh, Didier Morin. s.l. : Anatomical Society, 2018. doi.org/10.1111/accel.12793.
69. *Telómeros, envejecimiento y síndrome de Cushing: ¿están relacionados?* Anna Aulinasa, Alicia Santosb, Elena Valassib, Eugenia Matoc, Iris Crespob, Eugenia Resminib, Olga Roigb, Olga Bellc, Susan M. Webb. 6, s.l. : Endocrinología y Nutrición/ ELSIEVIER, 2013, Vol. 60. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.10.002.
70. *Antioxidantes: Perspectiva actual para la salud humana*. Coronado, Marta, Vega, Salvador y Gutierrez, Rey. 2, s.l. : Revista Chilena Nutricional, 2015, Vol. 42.
71. *Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic*. Ewa Rudnicka, Jagoda Kruszezwska, Klaudia Klicka, Joanna Kowalczyk y colaboradores. 3, Poland : Menopause Revist, 2018, Vol. 17. doi.org/10.5114/pm.2018.78550.
72. *nvestigación de la prevalencia de los síntomas de la menopausia y las dimensiones médico-sociales de la menopausia en la zona rural de Puducherry, India: un estudio analítico transversal*. Natarajan N, Nandi P, KA N, et al. 3, India : Cureus, 2024, Vol. 16. doi:10.7759/cureus.55841.
73. *The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure*. D. Cantante, E. Mann,cazador de EM,J. Pitkin&N. Panay. 4, UK : Climateric, 2011, Vol. 14. doi.org/10.3109/13697137.2011.571320.
74. *Fallo ovárico prematuro*. Jankowska, Katarzyna. 2, Poland : Menopause review, 2017, Vol. 16. 10.5114/pm.2017.68592.
75. *Sex and Sleep Disruption as Contributing Factors in Alzheimer's Disease*. Johnson, Carrie E.a | Duncan, Marilyn J.b | Murphy, M. Paula. 1, EUR : Journal of Alzheimer's Disease, , 2024, Vol. 97. DOI: 10.3233/JAD-230527.
76. *Las mujeres con reserva ovárica en disminución pueden mostrar una disminución en la inhibina B sérica el día 3 antes de un aumento en la hormona folículo estimulante el día 3*. Seifer, Dr. David B. 1, s.l. : Fertility and Sterility, 1999, Vol. 72. DOI: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00193-4.
77. *Biomarcadores del envejecimiento ovárico*. Artini, Paolo Giovanni. 10.1007/978-3-319-23865-4_6, Italia : Sociedad Internacional de Endocrinología Ginecológica , 2016.

78. *El recuento de folículos antrales mediante ecografía transvaginal se relaciona con la edad en mujeres con fertilidad natural comprobada.* Gabriëlle J Scheffer M.D., Frank JM Broekmans Ph.D. un *, Marinus Dorland Ph.D. 5, EE.UU : Fertilidad y Esterilidad, 199, Vol. 72.
79. *Hormona antimülleriana, inhibina B y recuento de folículos antrales en mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica.* Erik AH Knauff, Marinus JC Eijkemans, Cornelio B. Lambalk, Marianne J. ten Kate-Booij, y Colaboradores. 3, s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, Vol. 94. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1818>.
80. *La reserva ovárica y la edad reproductiva pueden determinarse a partir de la medición del volumen ovárico mediante ecografía transvaginal.* W. Hamish Wallace, Thomas W. Kelsey. 7, s.l. : Reproducción humana, 2004, Vol. 19. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh285>.
81. *Antagonistas del receptor taquiquinina/neuroquinina 3: Análisis in silico ADME/T de nuevos compuestos para la terapia de los sofocos en la menopausia.* Jorge Andrés Barrero, Angélica María González-Clavijo. 1, Bogotá : Revista Colombiana de Ciencia Química y Farmacia, 2021, Vol. 51. doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n1.102679.
82. *RELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE.* Nicasio, Mariana Vianey Flores y Hernández, Juan Manuel Malacara. s.l. : Universidad de Guanajuato, Facultad de Ciencias médicas, México. https://congresos.cio.mx/17_enc_mujer/cd_congreso/archivos/resumenes/S3/S3-MCS11.pdf.
83. *Role of a neurokinin B receptor antagonist in the regulation of ovarian function in healthy women.* Karolina Skorupskaite 1, Jyothis George 2, Richard A Anderson 3. 1, s.l. : LANCET, 2015, Vol. 385. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60407-X.
84. *Amenorreas.* colaboradores, L. Laot y. 1, s.l. : EMC - Tratado de Medicina, 2024, Vol. 28. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(23\)48726-0](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(23)48726-0).
85. *Premature Ovarian Failure: Clinical Presentation and Treatment.* MD, Ertug Kovanci. 1, s.l. : Obstetrics and Gynecology Of North America, 2015, Vol. 42. Doi:10.1016/j.ogc.2014.10.004.
86. Dra. Cintia Mejía, Dr. Gerardo Velázquez, Dr. Víctor Saúl Vital. *Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia ovárica primaria.* s.l. : IMSS, 2013. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/686GER.pdf>.
87. *Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy.* Bruno Ambrosi, L. Barbetta & L. Morricone. 3, s.l. : J Endocrinol Invest , 2003, Vol. 26. doi.org/10.1007/BF03347034.
88. *Guideline Group on POI.* Webber L, Davies M, Anderson R. 9, s.l. : Hum Reprod, 2016, Vol. 31. 2016;31:926-37.

89. *Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve?* M, Kara. s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol;, 2014. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.11.008.
90. *Edad de la menopausia natural y mortalidad total y mortalidad por cardiopatía isquémica: el Estudio de Salud Adventista.* BK Jacobsen 1, SF Knutsen , GE Fraser. 4, s.l. : J. Clin. Epidemiología, 1999, Vol. 52. 10.1016/s0895-4356(98)00170-x.
91. *The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy.* E Løkkegaard, Z Jovanovic, B L Heitmann, N Keiding, B Ottesen, A T Pedersen. 2, s.l. : Maturitas, 2006, Vol. 53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.04.009.
92. *Hormonas sexuales y estado de ánimo en la perimenopausia.* Peter J. Schmidt, David R. Rubinow. s.l. : The New York Of Sciences, 2009. doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04982.x.
93. *Comparación del estado de salud mental durante la menopausia y la posmenopausia en mujeres trabajadoras de mediana edad.* M. Singh, G. Singh. 1, India : Revista de Internet sobre salud mundial y política social, 2006, Vol. 4.
94. *Age at surgical menopause influence cognitive decline and alzheimer pathology and older woman.* Riley Bove, MD, Elizabeth Secor , MA, Lori B. Chibnik ,. 3, s.l. : Neurology, 2014, Vol. 82. doi: 10.1212/WNL.0000000000000033.
95. *The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents.* Ann N Y Acad Sci. Vaishali B. Popat, Tamara Prodanov , Karim A. Calis , y Lawrence M. Nelson . 51, s.l. : Ann NY Acad Sci, 2008, Vol. 43. doi: 10.1196/anales.1429.040.
96. *Densidad mineral ósea en mujeres jóvenes con deficiencia de estrógeno.* Vaishali B. Popat, Karim A. Calis, Vien H. Vanderhoof, Giovanni Cizza, James C. Reynolds, Nancy Sebring, James F. Troendle, Lawrence M. Nelson. 7, s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, Vol. 94. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1878.
97. *Effect of early menopause on bone mineral density and fractures.* Gallagher, J. Christopher MD. 3, s.l. : Menopause , 2007, Vol. 14. DOI: 10.1097/gme.0b013e31804c793d.
98. *Terapia de reemplazo hormonal en mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica primaria y menopausia precoz.* Shannon D. Sullivan 1, Philip M. Sarrel 2, Lawrence M. Nelson. 7, s.l. : Fertil estéril, 2006, Vol. 106. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046.
99. *Age, Estrogens, and the psyche.* B, Coulam C. 1, s.l. : Clin Obstet Gynecol, 1981, Vol. 24. DOI: 10.1097/00003081-198103000-00020.
100. *Third consensus meeting of Indian Menopause Society (2008): A summary.* Unni, Jyothi. 1, s.l. : J Midlife Health., 2010, Vol. 1. doi: 10.4103/0976-7800.66987.

101. *The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society.* Society, North American Menopause. 6, s.l. : Menopausia, 2006, Vol. 13. DOI: 10.1097/01.gme.0000243566.25205.0b.
102. *El papel del calcio en mujeres peri y posmenopáusicas.* Menopausia, Sociedad Norteamericana de. 6, s.l. : Menopausia, 2006, Vol. 13. DOI: 10.1097/01.gme.0000243566.25205.0b.
103. *Insuficiencia ovárica prematura: de la patogenia al tratamiento clínico.* San Luisi, C. Orlandini, C. Regini, A. Pizzo, F. Vellucci y F. Petraglia. 597-603 (2015), s.l. : Revista de investigación endocrinológica, 2015, Vol. 38. doi.org/10.1007/s40618-014-0231-1.
104. *Falla ovárica prematura.* Mariarlenis Lara, Cesar Escalante. 3, Mérida, Venezuela. : Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2015, Vol. 13. ISSN 1690-3110.
105. *Preocupaciones recientes en torno a la terapia de reemplazo hormonal.* María Armitage, Janet Nooney, Stephen Evans. 2, s.l. : Clinical Endocrinology, 2003, Vol. 59. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01815.x>.
106. *Deterioro de la función endotelial en mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura: normalización con terapia hormonal.* Sofía N. Kalantaridou, Katerina K. Naka, Evangelos Papanikolaou, Nicolás Kazakos y Colaboradores. 8, s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004, Vol. 89. doi.org/10.1210/jc.2004-0015.
107. *Hypergonadotropic hypogonadic amenorrhea (World Health Organization III) and osteoporosis.* M. Metka, G. Holzer, G. Heytmanek, J. Huber. 1, s.l. : Fertil Steril, 1992, Vol. 57. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)54773-6.
108. *Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement.* Vaishali B Popat 1, Karim A Calis, Sophia N Kalantaridou, Vien H Vanderhoof, Deloris Koziol, James F Troendle. 9, s.l. : J. Clin. Endocrinol. Metab, 2014, Vol. 99. DOI: 10.1210/jc.2013-4145.
109. *Reversing the Natural Decline in Human Fertility. An Extended Clinical Trial of Oocyte Donation to Women of Advanced Reproductive Age.* Mark V. Sauer, MD, Richard J. Paulson, MD y Rogerio A. Lobo, MD. 10, s.l. : JAMA, Vol. 268. doi:10.1001/jama.1992.03490100073030.
110. *La aplicación clínica del plasma rico en plaquetas en el sistema reproductor femenino: una revisión narrativa.* Vali, Saliha. 12, s.l. : Life, 2023, Vol. 13. <https://doi.org/10.3390/life13122348>.
111. *Plasma Rico en PLaquetas: Aplicaciones en demaologís.* Montero, E. Conde y E Fernández. 2, s.l. : Actos. Dernasifilog, 2013, Vol. 106. doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.021.

112. *Plasma Rico en Plaquetas*. Castro-Piedra, Silvia E. y Arias-Varela, Karla A. 4, s.l. : Acta Médica Costarricense, 2019, Vol. 61. ISSN 0001-6012.
113. *'ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO DE REGENERACIÓN OSEA CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS*. Nazer, Giordana David y Ramírez, Fernando. Valparaíso : CÁTEDRA DE CIRUGÍA ORAL Y MÁXILOFACIAL, 2004.
<https://repositoriobibliotecas.uv.cl/serveruv/api/core/bitstreams/700d971e-acd4-4ba6-9bc8-8ccbfe0a2f11/conten>.
114. *Actualización sobre la terapia con plasma rico en plaquetas (PRP) en infertilidades relacionadas con el endometrio y el ovario: aspectos clínicos y moleculares*. Hamed Hajipur, Laya Farzadi, Amir Fattahi. 3, s.l. : Biología de sistemas en medicina reproductiva , 2021, Vol. 67.
<https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1862357>.
115. *Factores de Crecimiento Epitelial*. MD`s, Grégory García M., MD, Dianney Clavijo G. y DDC, Ananías García. 2, Colombia : Revista de la Universidad Industrial de Santander, 2005, Vol. 37. ISSN: 0121-0807.
116. *Factores de crecimiento similares a la insulina y desarrollo folicular ovárico*. Giudice, Linda C. 4, s.l. : Endocrine Reviews, 1992, Vol. 13. doi.org/10.1210/edrv-13-4-641.
117. *Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts* . Robert E. Marx, DDS, a Eric R. Carlson. 6, s.l. : ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY, 1998, Vol. 85. d 1998;85:638-46).
118. *Localización del factor de crecimiento endotelial vascular en el ovario y las trompas de Falopio humanos: posible papel en la función reproductiva y la formación de quistes ováricos* . Gordon JD, Mesiano S, Zaloudek CJ, Jaffe RB. 1, s.l. : J Clin Endocrinol Metab , 1996, Vol. 81. ISSN:353-359.
119. *Papel integral de GDF-9 y BMP-15 en la función ovárica*. Fumio Otsuka, Kirsten J. McTavish, Shunichi Shimasaki. 1, s.l. : Molecular Reproduction Development, 2010, Vol. 78.
<https://doi.org/10.1002/mrd.21265>.
120. *Marcadores genómicos de la reserva ovárica*. Michelle A. Wood, Aleksandar Rajkovic. 6, s.l. : Semin Reprod Med, 2013, Vol. 31. doi: 10.1055/s-0033-1356476.
121. *Why RPR should be your first choice for injection therapy in treating Osteoarthritis of the knee*. Herrero., Corey s. Cook y Patrick A. 9, s.l. : Reseñas de Medicina Musculo esqueléticas, 2018, Vol. 11. DOI: 10.1007/s12178-018-9524-X.
122. *Randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata*. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, y colaboradores. 3, s.l. : Br. J. Dermatology, 2013, Vol. 169. doi:10.1111/bjd.12397..

123. *Plasma rico en plaquetas en el tratamiento del fotodaño cutáneo en las manos*. J.O. Cabrera-Ramírez, A.G. Puebla-Morab, A. González-Ojedac, D. García-Martínez. 8, s.l. : Actas Dermo-sifiliográficas, 2017, Vol. 108. DOI: 10.1016/j.ad.2017.04.006.
124. *Plasma rico en factores de crecimiento: resultados preliminares de su uso en la preparación de futuros sitios para implantes*. Anitua, Y. 4, s.l. : Implantes Orales y Maxilofaciales Int J, 1999, Vol. 14. 14(4):529-35..
125. *A Case Series on Platelet-Rich Plasma Revolutionary Management of Poor Responder Patients*. Sfakianoudis, Konstantinos, y otros. 1, s.l. : Gynecologic Obstetric Investigation, 2018, Vol. 84. doi.org/10.1159/000491697.
126. *Tratamiento del endometrio delgado con plasma rico en plaquetas autólogo: un estudio piloto*. Shahrzad Zadehmodarres 1, Saghar Salehpur 1, Nasrin Saharkhiz 1, Leila Nazari 1. 1, s.l. : Reproducción asistida por JBRA, 2017, Vol. 21. DOI: 10.5935/1518-0557.20170013.
127. *Efecto protector del plasma rico en plaquetas administrado sobre la función ovarica en ratas hembras hembras con daño ovarico inducido por Cys*. Colaboradores, Pinar Ozcan y. 4, s.l. : J. Assist. Reprod. Genet, 2020, Vol. 37. doi:10.1007/s10815-020-01689-7.
128. *Eventos adversos relacionados con la terapia con plasma rico en plaquetas y problemas futuros por resolver*. Arita, Ana y Tobita, Morikuni. s.l. : Terapia regenerativa, 2024, Vol. 26. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.07.004>.
129. *Actualización de plasma rico en plaquetas*. Castro, Silvia y Arias, Karla. 4, s.l. : Acta Médica Costarricense, 2019, Vol. 61. ISSN: 0001-6002.
130. *Contenido de plaquetas y liberación de factores de crecimiento en plasma rico en plaquetas: una comparación de cuatro sistemas diferentes*. GC Leitner, R. Gruber, J. Neumüller, A. Wagner, P. Kloimstein, P. Höcker, GF Cormorán, C. Buchta. 2, s.l. : Vox sanguinis, 2006, Vol. 91. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2006.00815.x>.
131. *Gonadotropin Activity during Early Folliculogenesis and Implications for Polycystic Ovarian Syndrome and Premature Ovarian Insufficiency: A Narrative Review*. Salvatore Longobardi 1, Francesca Gioia Klinger 2ORCID, Wenjing Zheng ,Maria Rosaria Campitiello ,Thomas D'Hooghe , and Antonio La Marca. 14, s.l. : International Journal Molecular Sciences, 2024, Vol. 25. <https://doi.org/10.3390/ijms25147520>.

ANEXOS

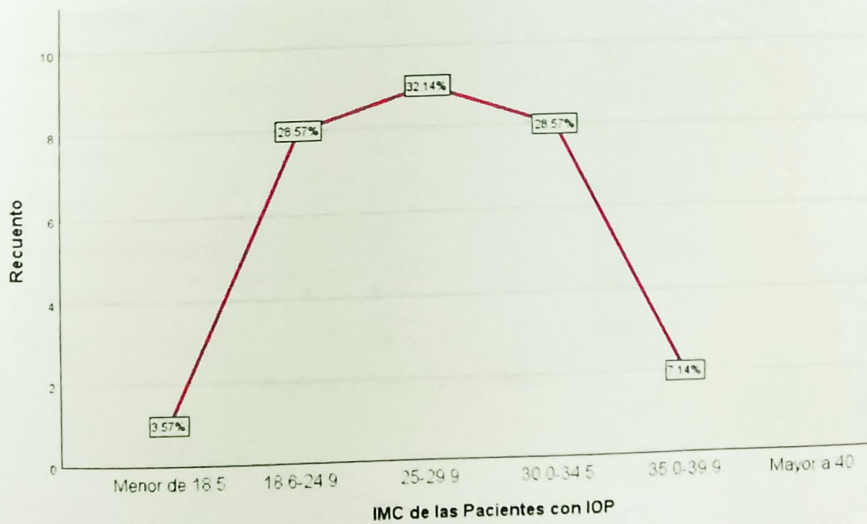
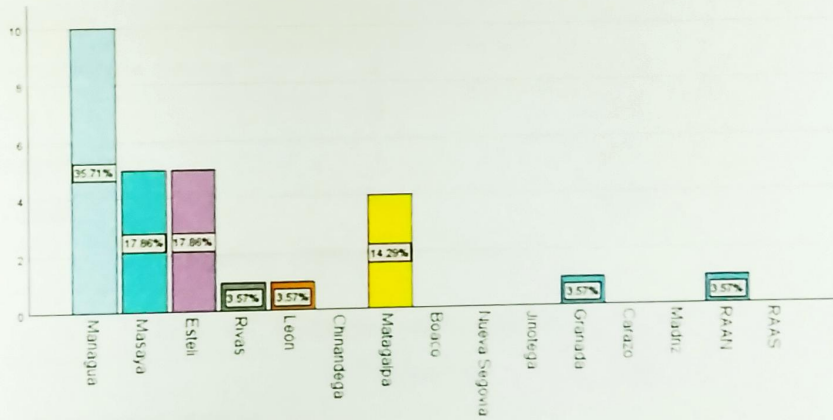
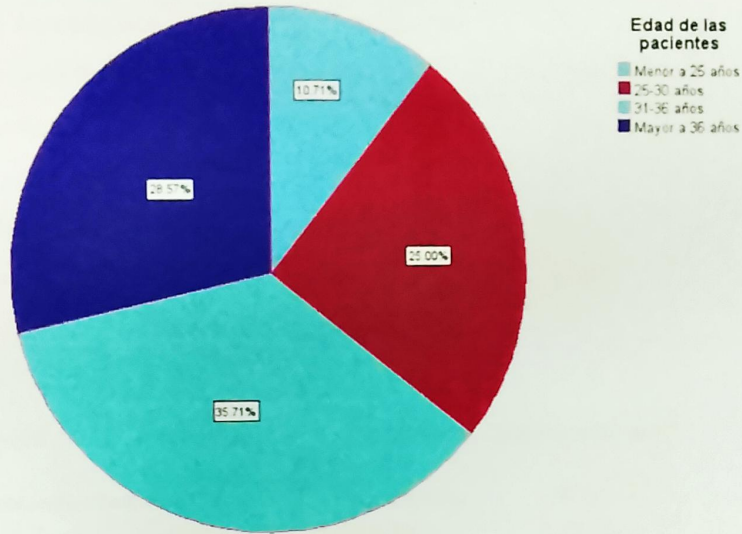


Tabla N°5. Nivel Académico de las pacientes

Nivel Académico	Frecuencia	%
Nivel Superior (Universitario)	23	82%
Secundaria	5	18%
Primaria	0	0
Analfabeta	0	0
Total	28	100%

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N° 6. Antecedentes G-O previo a la infusión de PRP

Antecedentes G-O	Frecuencia	%
Nuligesta	18	64.2%
Nulipara	5	18%
Donación de óvulos	2	7.1%
FIV	2	7.1%
Inseminación	1	3.5%
Total	28	100%

Fuente: Elaboración Propia.

Tabla N°7. Síntomas más frecuentes

	Frecuencia	(%)
Manifestaciones clínicas		
Amenorrea	19	32.1%
Bochornos	9	15.2%
Dispareunia	9	15.2%
Ansiedad	8	13.5%
Mareos	6	10%
Dolores articulares	4	7%
Depresión	4	7%
Total	59	100%

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N° 8. Concentraciones hormonales Pre-Infusión

Estimaciones Hormonales pre- PRP	Normal	%	Anormales	%	Total
HAM	4	14%	24	86%	100%
FSH	-		28	100%	100%
LH	28	100%	-		100%
E2	5	18%	23	82%	100%

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N°9. Conteo folicular Pre- Infusión

RFA previo a la infusión de PRP	N°	%
0	3	11%
1-2	16	57%
3-4	9	32%
Total	28	100%

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N°10. Concentraciones hormonales post- infusión

1ra Infusión de PRP				
Estimaciones hormonales Post-PRP	Normales	%	Anormales	%
HAM	13	46.4%	15	53.6%
FSH	0	0	28	100%
2da Infusión de PRP				
HAM	18	64%	10	36%
FSH	5	26%	14	74%

Nota: Solo se realizaron controles de HAM y FSH a los 3 meses, posterior a la infusión de plasma

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N° 11. Embarazos logrados según la cantidad de infusiones realizadas.

N° de Infusiones	Frecuencia	%	Embarazos	%
1 infusiones	8	28%	1	3.5%
2 infusiones	17	61%	2	7.1%
3 infusiones	3	11%	2	7.1%
Total	28	100%	5	18%

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N° 12. Conteo folicular post- Infusión

RFA posterior a la infusión de PRP	N°	%
1-3	19	68%
4-5	8	29%
6	1	3%
Total	28	100%

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N°13. Motivo con conllevó a las mujeres a visitar la clínica UR

Razón de la consulta	N°	Se embarazaron	%	%
Mejoría de los síntomas clínicos	23	3	13%	82%
Deseos de embarazo	5	2	40%	18%
Total	28	5		100%

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N°14. Efectos del PRP en el cuadro clínico de las pacientes

Eficacia del PRP en el cuadro clínico	N°	%
Mejóro	20	72%
No mejoró	8	28%
Total	28	100%

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N° 15. Finalización de los embarazos post-PRP según su edad

Grupo Etáreo en que ocurrió embarazo	N°	%	Terminación del embarazo		%
			Aborto	A término	
25-30 años	1	20%	1	0	100%
>36 años	4	80%	1	0	25%
Total	5	100%			

Nota: No hay datos de los 3 embarazos de las mujeres mayores a 36 años, debido a controles fuera de la clínica.

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N°16. Cruce de variables embarazos post-infusión y antecedentes de tabaco

Antecedente Fumado	Si	No	Total	%
Si	0	8	8	29%
No	1	10	11	39%
Fumo en el pasado	3	3	6	21%
No Documentado	1	2	3	11%
Total	5	23	28	100%

Fuente: Elaboración Propia

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos Personales •

Departamento en el que habita actualmente: _____

Edad: () < 25 años, () 25-30 años () 31-36 años () > 36 años

Procedencia: 1. Urbana 2. Rural • Fecha de 1ra consulta: _____

Paridad: Np__NG__Mp__ Escolaridad: A__P__S__U(S)__

Diagnóstico: _____

Antecedentes

-Alergias, enfermedades infecciosas, autoinmunes Y/O Genéticas, tratamientos oncológicos:

-Tiempo de Amenorrea: _____

-Síntomas presentes al momento de la amenorrea:

-Antecedentes de Tratamiento de reproducción asistida Si () No ()

Concentraciones hormonales Pre PRP

FSH: _____

LH: _____

E2 _____

AHM _____

Concentraciones hormonales post-PRP

FSH _____

HAM _____

Recuento de folículos antrales por ecografía pre- PRP

Cantidad, Pre tratamiento: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Cantidad, Post tratamiento: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

¿Persistió amenorrea posterior a la infusión de PRP? Si () No ()

Cantidad de veces que se realiza la infusión de PRP

- Una vez
- Dos veces
- Tres veces
- Más de 3

¿Obtuvo embarazo posterior a la infusión de PRP? Si () No ()

¿Mediante qué forma obtuvo un embarazo?

-Ovodonación ()

-FIV ()

-Espontaneo ()

Complicaciones de la infusión de PRP

-Dolor

-Hemorragia

-Infección Pélvica

-Lesiones a estructuras pélvicas

-Torsión del ovario

Segunda infusión de PRP Posterior a 3 meses

Recuento de folículos antrales por ecografía post- PRP

Cantidad, Post tratamiento:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Dosis de PRP administrada en cada ovario en la 1ra infusión.

Ovario derecho: _____

Ovario Izquierdo: _____

Concentraciones hormonales post-PRP

FSH _____

HAM _____