

## Conferencias

Medwave. Año X, No. 4, Abril 2010. Creative Commons, Open Access.

# Fertilidad en la perimenopausia

**Expositor:** Luigi Devoto<sup>(1)</sup>

**Filiación:** <sup>(1)</sup>Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile

**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.04.4494>

## Ficha del Artículo

**Citación:** Devoto L. Fertilidad en la perimenopausia. *Medwave* 2010 Abr;10(04). doi: 10.5867/medwave.2010.04.4494

**Fecha de publicación:** 1/4/2010

## Resumen

Este texto completo es una transcripción editada y revisada de una conferencia que se dictó en el Congreso Chileno de Climaterio, realizado en Viña del Mar los días 26 y 27 de junio de 2009. El congreso fue organizado por la Sociedad Chilena de Climaterio bajo la presidencia del Dr. Juan Enrique Blümel.

**Palabras clave:** fertilidad, perimenopausia

## Introducción

En la presente conferencia se analizará la fertilidad en la perimenopausia con énfasis en sus aspectos epidemiológicos, sociales, biológicos, endocrinológicos y reproductivos.

## Aspectos epidemiológicos y sociales

La transición demográfica avanzada propia de los países desarrollados también se está comenzando a observar en Chile. Esta etapa epidemiológica se caracteriza por reducción de las tasas de natalidad y mortalidad de la población, con el consiguiente aumento del grupo etario de 39 a 45 años, lo que se asocia a una tendencia a postergar la maternidad debido a importantes cambios culturales en la mujer que la llevan a valorar su autonomía y sus posibilidades de desarrollo económico, social y afectivo.

La anticoncepción ha tenido un papel fundamental en este proceso. Según una encuesta efectuada por el Ministerio de Salud de Chile, 53% de las mujeres piensa que la maternidad implica postergar su realización laboral y profesional; 41% de las mujeres piensa que ser madre es lo más importante para ellas, pero que la realización de esta aspiración depende de aspectos económicos; y sólo 7% considera que la maternidad no implica sacrificios. Todo esto redundará en un incremento de la edad de las "madres por primera vez", que actualmente está entre 30 y 40 años, lo que configura un grupo muy interesante desde el punto de vista sociológico, biológico y fisiológico y que tiene entre otras características, una mayor tasa de fallas reproductivas en comparación con grupos etarios menores.

La tasa de fecundidad en Chile, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas (INE) del año 2006, se encuentra entre 1,8 y 1,9 lo que indica que el país está en el límite del reemplazo de población.



**Figura 1. Selección de países de baja fecundidad.** Tasa global de fecundidad, años 2000 a 2005.

En la Fig. 2 se observa el descenso progresivo de la tasa global de fecundidad en Chile desde 1950 hasta 2004.



**Figura 2. Tasa global de fecundidad, Chile 1950 - 2004.**

El análisis de la edad de las madres primerizas en el país muestra que el grupo de mujeres de 25 a 29 años descendió en forma progresiva hasta el año 2004 y desde ese año en adelante aumentó notablemente el número de primíparas de 30 a 39 años. La edad de las primíparas en las clínicas privadas está en alrededor de 33 años, bastante superior a la del sector público, lo cual se ha vinculado con el desarrollo profesional de las parejas. Asimismo el porcentaje de mujeres con 13 ó más años de educación es cada vez mayor, lo que confirma que los factores educacionales han aumentado la autonomía de las mujeres y facilitado su inserción laboral, postergando cada vez más su fertilidad.

### Reserva ovárica

El concepto de reserva ovárica es evolutivo en el tiempo, dado el decrecer natural de la población de folículos primordiales en la mujer, cuyo *peak* ocurre a las veinte semanas de vida intrauterina, disminuyendo en forma importante entre el nacimiento y la menarquia debido a apoptosis por degradación del DNA, que se puede visualizar por diversas técnicas. Entre los 30 y los 40 años de edad la reserva ovárica como ciclo funcional comienza a disminuir (Fig. 3)

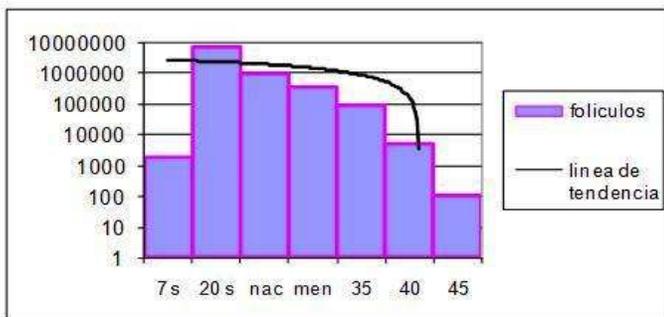


Figura 3. Reserva ovárica.

Desde los 40 años en adelante comienza la infertilidad por diferentes mecanismos que van desde la anovulación hasta la insuficiencia lútea, aunque la causa principal es la deficiencia del ovocito, lo que sugiere que el fenómeno apoptótico se produce principalmente en los gametos, más que en las células de la granulosa o las células tecaes (Fig. 4).

Es probable que las células de la granulosa entren en apoptosis antes que las células tecaes, porque estas últimas mantienen por largo tiempo la capacidad de biosíntesis de andrógeno en el período de la postmenopausa, lo que no sucede con las primeras. Al estudiar las células de la granulosa en diferentes etapas en mujeres sometidas a fertilización in vitro se ha observado que éstas son absolutamente distintas, desde el punto de vista de sus procesos bioquímicos, a las de aquellas mujeres que ingresan a reproducción asistida con 35 años o menos. A edades mayores los índices de apoptosis son bastante altos, lo que sugiere que el *cross talk* entre las células de la granulosa y el ovocito es diferente según los estadios de la vida.

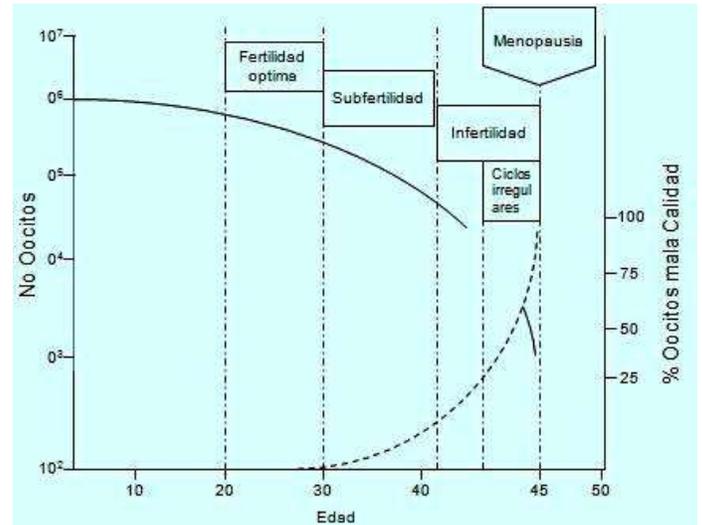


Figura 4. Desarrollo de infertilidad en la mujer.

### Aspectos biológicos de la fertilidad

El folículo que produce al ovocito se encuentra rodeado por las células de la granulosa, donde se puede detectar la presencia de la molécula Egr-1, un factor de crecimiento que vincula a la granulosa con el ovocito y se relaciona con la mantención del DNA de esta célula. Posteriormente bajo la influencia de las gonadotropinas se forma el folículo preovulatorio y se desarrollan los mecanismos moleculares vinculados a la ruptura folicular, que en esencia son dependientes de LH y de la vía de la señalización del AMP cíclico. Estos fenómenos están muy alterados en los pacientes con baja reserva ovárica, lo que se traduce en alteraciones importantes desde el punto de vista reproductivo (Fig. 5) (3).

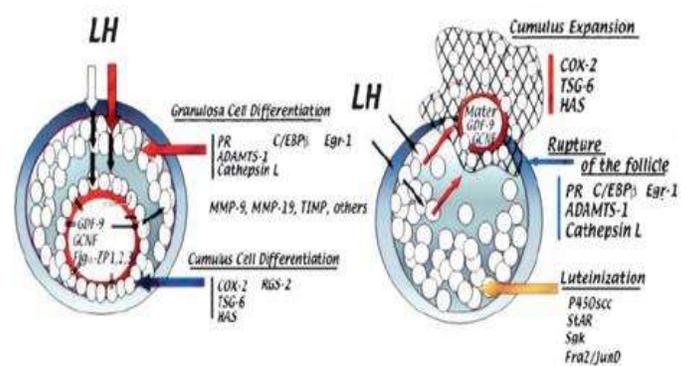
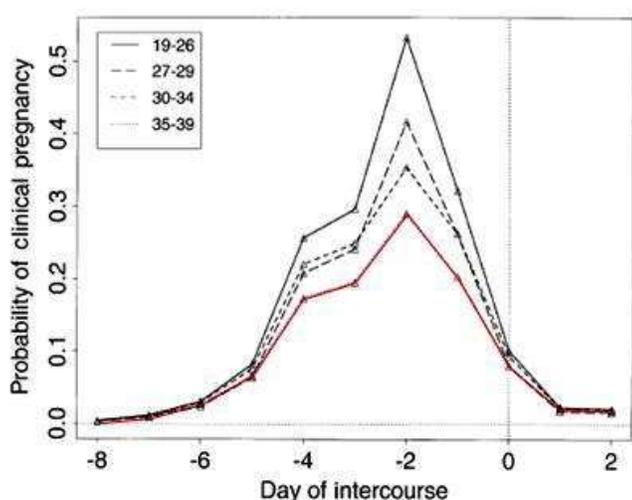


Figura 5. Células granulosa murales y complejo cúmulo.

El otro efector clave desde el punto de vista reproductivo es el endometrio, que también tiene una relación importante con los esteroides del cuerpo lúteo, cuya calidad disminuye a medida que el cuerpo envejece. Lo interesante es que el endometrio es un tejido que aparentemente no envejece desde el punto de vista de la

estimulación mediante la asociación correcta de estrógenos y progesterona. El endometrio receptivo en fase secretora, el día ocho del ciclo, tiene un receptor de progesterona epitelial que es capaz de expresarse en el estroma y hace que las moléculas llamadas integrinas sean capaces de interactuar con la osteopontina, lo que permite que el embrión se pueda implantar; y esto, que requiere una sincronización muy compleja, se expresa en la mujer postmenopáusica, lo que sugiere que en el envejecimiento del proceso reproductivo lo que más se compromete es la relación entre el ovocito y la granulosa, y no tanto el proceso de implantación.

Dunson analizó la probabilidad de embarazo y encontró que la tasa de fecundidad de la mujer de 35 a 39 años es significativamente menor que la de las mujeres más jóvenes. (Fig. 6) (4).



**Figura 6.** Probabilidad de embarazo según edad de la mujer.

El mismo autor destaca que los fenómenos más críticos con importancia reproductiva son las aneuploidías, que se generan en las fases de mitosis I (MI) y mitosis II (MII) en el ovocito, y posteriormente la falla implantacional recurrente de ovocitos fertilizados. Las alteraciones de MI originan las trisomías, por no disyunción o separación prematura de las cromátidas; en cambio las alteraciones en MII en cultivos celulares se caracteriza por pérdida de la interacción de las cromátidas.

El concepto de reserva ovárica se generó con los primeros programas de fertilización in vitro, que se basaban en la inducción de una ovulación muy potente con gonadotropinas recombinantes (asociaciones de LH y FSH), pero sin lograr buen reclutamiento folicular. De esta manera comenzó el concepto de mujeres interesadas en fertilidad, con ciclos regulares normales y subfertilidad debido probablemente a disminución de la población ovocitaria, según lo descrito por Navot en sus estudios de mujeres con reducción de la capacidad de ovular y que por lo tanto, no se embarazaban (5). Posteriormente se habló de asociación de reserva ovárica disminuida con

pobre respuesta ovárica y pérdida embrionaria precoz, para describir el hecho de que cuando se lograba embarazo en este tipo de mujeres se observaba gran pérdida embrionaria prematura (6). La problemática de reserva ovárica disminuida afecta no sólo a las bajas respondedoras en técnicas de reproducción asistida, sino que se involucra en todos los tipos de tratamientos de infertilidad (7). El otro concepto importante es que el "envejecimiento ovárico fisiológico" es dependiente de la edad y no es lo mismo que la "insuficiencia ovárica prematura", que no depende de ésta (8).

La insuficiencia ovárica prematura no es dependiente de la edad; se observa en mujeres con ciclos ovulatorios espontáneos, respuesta anormal a los inductores de ovulación, subfertilidad, ausencia de síntomas de insuficiencia estrogénica y asociación con trastornos inmunológicos, diabetes o trastornos de los genes que controlan la fertilidad. En cambio, el envejecimiento ovárico fisiológico que se observa en la transición a la menopausia ocurre después de 40 años y también tiene subfertilidad, pero hay una disfunción ovulatoria y de la ciclicidad menstrual que se manifiesta por síntomas hipoestrogénicos.

### Evaluación de la reserva ovárica

La evaluación de la reserva ovárica predice el *status* de la población de folículos primordiales y la respuesta ovárica a la inducción de ovulación. La ultrasonografía es muy buena para efectuar el conteo folicular, que se correlaciona muy bien con los parámetros reproductivos, sea en mujeres jóvenes o ancianas y además se correlaciona muy bien con la MH, lo que la hace un instrumento muy valioso para la evaluación de la reserva ovárica. Es importante saber que todas las técnicas de estudio de la reserva ovárica son importantes en la inducción de ovulación, pero no permiten predecir cuando le llegará la menopausia a la mujer y no predicen la competencia ovocitaria ni las tasas de embarazo.

Entre las pruebas funcionales de reserva ovárica, que se utilizan como *screening* de reserva ovárica antes de tomar la decisión de inducción de ovulación, está la medición de FSH y estradiol entre los días tres y cinco del ciclo. Se estima que la función ovárica es normal cuando los niveles de FSH están por debajo de 10 mIU/ml y los de estradiol, bajo 80 pg; con FSH sobre 10 mIU/ml la respuesta a la inducción es muy pobre en términos de número de folículos y muchas veces las mujeres con FSH elevada ya tienen estradiol aumentado, por lo tanto el el valor basal de FSH mayor de 10 con estradiol mayor de 120 a 140 generalmente indica que habrá mala respuesta a la inducción de ovulación.

También se puede utilizar la prueba de citrato de clomifeno, que consiste en administrar este fármaco en dosis de 100 mg/día entre los días 3 y 7 del ciclo; cuando la suma de la medición basal más la estimulada de FSH es mayor a 26 mIU/ml se considera que la respuesta será muy mala ya que las tasas de fertilización e implantación caen en forma significativa.

Otra prueba es el estudio de inhibina B en fase folicular inicial, con valor de corte en 150 pg/mL, pero no se ha probado que tenga gran utilidad desde el punto de vista del diagnóstico; en cambio la determinación de hormona anti-Mulleriana es una gran herramienta en dicho campo, puesto que esta hormona no presenta variaciones durante el ciclo menstrual de modo que su descenso indica que ha disminuido la población folicular. Este péptido es expresado por las células de la granulosa en los folículos primordiales e inhibe la unión de la FSH sobre la granulosa, de modo que ésta no prolifera; y también inhibe a las aromatasas, que es otro mecanismo de acción local mediante el cual impide el crecimiento de los folículos. El punto de corte para la hormona anti-Mulleriana es 4 ng/ml.

El conteo de folículos antrales y la estimación del volumen ovárico son elementos de juicio muy importantes para predecir la respuesta en la inducción de ovulación: en pacientes con disminución de la población folicular se encuentra menos de 4 folículos antrales y volumen ovárico menor de 3 cc en la ecografía transvaginal (Fig. 7).



**Figura 7. A:** Volumen ovárico normal y conteo folicular antral 'normal'. **B:** Volumen ovárico y conteo folicular antral bajos.

**Síndrome de ovario poliquístico (SOP) y reserva ovárica**

Es difícil predecir el resultado de la inducción de ovulación en pacientes portadoras de SOP por las siguientes razones: es frecuente que mujeres añosas con este síndrome tengan FSH disminuida; 25 a 30% de las pacientes con SOP no responden al citrato de clomifeno y no liberan gonadotrofinas; estas pacientes tienen una producción extragonadal de estrógenos en forma persistente por conversión periférica de andrógenos; además su secreción de inhibina B está reducida y la hormona anti-Mulleriana disminuye con la obesidad y la población folicular disminuye en el SOP adulto.

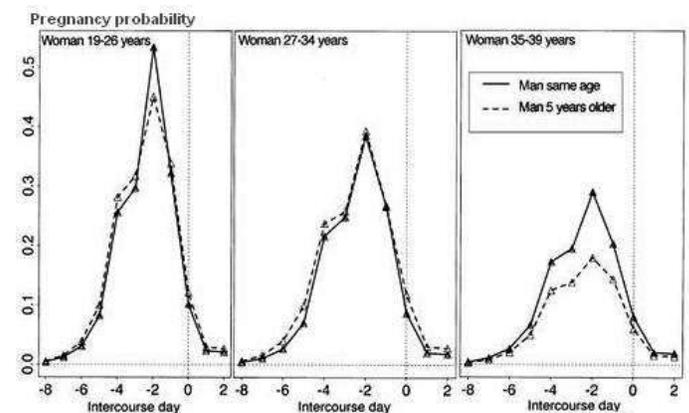
La morfología de SOP se presenta en 2,5 a 25% de las mujeres sanas y en 57 a 83% de las mujeres anovulatorias infértiles (9). La reducción de la población folicular en el SOP es un hecho interesante, porque cuando se reduce la población folicular es cuando las pacientes comienzan a ovular; así, casi todas las pacientes con SOP entre 25 y 30 años son oligomenorreicas y anovulatorias, en cambio aquellas mayores de 40 años son ovulatorias, debido a que la disminución folicular ha llegado a tal punto que se

establece una interacción hipotálamo-hipófisis adecuada y los niveles de andrógenos disminuyen.

Desde el punto de vista de inducción ovulatoria lo más importante en el SOP es realizar una buena ecografía entre los días tres o cinco del ciclo para iniciar el conteo folicular y regular las ampollas de gonadotrofina o planear la inducción, y no perder tiempo con una serie de mediciones hormonales.

**Fecundidad según edad del varón**

Dunson analizó la probabilidad de embarazo en mujeres de tres grupos etarios: 19 a 26 años, 27 a 34 años y 35 a 39 años, según la edad de sus parejas sexuales agrupadas en dos categorías: hombres de la misma edad o 5 años mayores. El autor encontró que no hay diferencia en la probabilidad de embarazo en los dos primeros grupos etarios según edad de las parejas, mientras que en las mujeres de 35 a 39 hay menor fecundidad cuando la pareja es 5 años mayor lo que se explica porque en el hombre disminuye la producción espermática a partir de los 45 años de edad (Fig. 8).



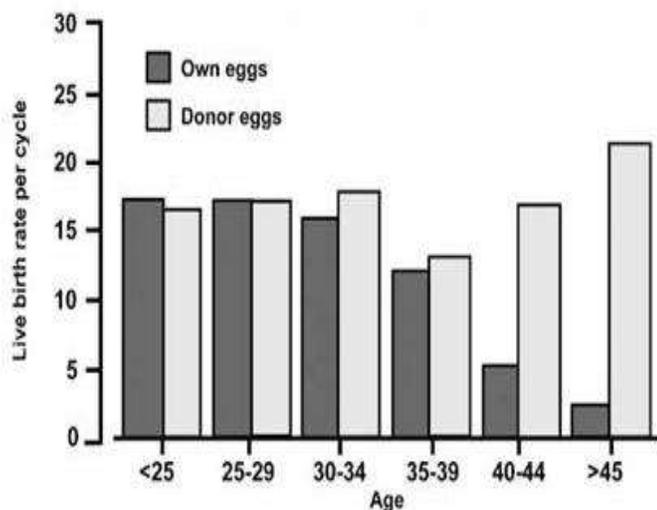
**Figura 8.** Fecundidad según edad del varón.

Por otra parte, cuando se analiza el perfil seminal a intervalos de cinco años se observa claramente que después de los 46 años el volumen de eyaculado es menor que antes de los 35 años, y lo más importante es que el conteo total es significativamente menor después de los 50 a 55 años, lo que sugiere que en la disminución de la fertilidad de la mujer perimenopáusica no sólo hay un factor del gameto femenino, sino también del gameto masculino.

El estudio de las técnicas de reproducción asistida con semen de varones mayores muestra que el proceso de fertilización se mantiene en rangos normales, aunque a la mayoría de estos varones no se les realiza ICIS (*Intracytoplasmic sperm injection*), por lo tanto se podría pensar que la tecnología facilita tanto la fertilización que encubre posibles deficiencia de capacitación del espermio; pero lo interesante es que el número de blastocitos que se obtiene con semen de varones mayores es menor que el que se logra con semen de varones menores. Actualmente se sabe que el desarrollo embrionario en los primeros tres

días es ovocito dependiente, es decir, la posibilidad de llegar a un embrión de ocho células con buen clivaje y buena morfología está dada por el componente ovocitario; pero en los clivajes que llevan al quinto día, cuando el embrión está en estado de blastocisto, es importante la influencia del espermatozoide; en este contexto se ha podido determinar que el número de blastocistos que se obtiene con semen de varones sobre 50 años es significativamente menor.

Según datos de la Sociedad Europea de Fertilidad, las tasas de nacidos vivos por fertilización in vitro son similares si se utilizan ovocitos propios u ovocitos donados hasta los 34 años de edad; pero después de los 40 años el factor de calidad ovocitaria juega un papel fundamental, ya que el número de embarazos es significativamente superior con ovocitos donados que con ovocitos propios de la mujer (Fig. 9).



**Figura 9.** Nacidos vivos por ovodonación.

Estas estadísticas se han modificado porque el número de donadoras es cada vez menor y porque el desarrollo de los sistemas de inducción de ovulación hace que importe más calidad que la cantidad de ovocitos, lo que disminuye el número de ovocitos que las mujeres pueden donar. A esto se suma el hecho de que las técnicas de congelación para resguardo de ovocitos o embriones mejoran cada día más.

### Alternativas reproductivas en la transición a la menopausia

La mujer en transición a la menopausia tiene las siguientes posibilidades para lograr reproducción:

- Estimulación ovárica controlada con reserva ovárica normal.
- Ovodonación.
- Programa de adopción de embriones.
- Ovocitos previamente vitrificados.

El concepto de vitrificación tiene una gran ventaja sobre el congelamiento tradicional por varias razones: produce menos daño celular ya que no involucra producción de cristales de hielo, que destruyen las células; la deshidratación se realiza a temperatura ambiente; consume poco tiempo; y es de bajo costo y de bajo riesgo. En este proceso hay contacto directo con el nitrógeno. En cambio el congelamiento lento consume más tiempo; la deshidratación se debe realizar a temperaturas bajo cero grados; tiene mayor costo; tiene cierto riesgo por posibilidad de falla del equipo y nunca hay contacto con nitrógeno.

### Conclusiones

- Los factores asociados a la postergación de la maternidad conspiran con la fecundidad en la mujer.
- La disfunción del ovocito parece ser elemento crítico en la eficiencia reproductiva de la mujer.
- Las pruebas de screening de reserva ovárica carecen de especificidad y no predicen la calidad ovocitaria.
- La competencia del espermatozoide también es dependiente de la edad del individuo.
- La donación de gametos y/o donación embrionaria aparece como una alternativa reproductiva en la perimenopausia.

### Referencias

1. Instituto Nacional de Estadísticas. Fecundidad en Chile, 2006. ↑
2. Richards JS. Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization. *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Apr 29;234(1-2):75-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids.* 2003 Nov;68(10-13):809-15. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Mikolajczyk R. TwoDay Algorithm in predicting fertile time. *Hum Reprod.* 2002 Jul;17(7):1925; author reply 1925-6. ↑ | [CrossRef](#) |
5. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet.* 1987 Sep 19;2(8560):645-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1989 Apr;51(4):651-4. ↑ | [PubMed](#) |
7. Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. *Obstet Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 1):539-44. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Sun W, Stegmann BJ, Henne M, Catherino WH, Segars JH. A new approach to ovarian reserve testing. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2196-202. Epub 2008 Apr 22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |

9. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985 Dec 21-28;2(8469-70):1375-9. ↑ | [PubMed](#) |
10. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2002 May;17(5):1399-403. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG; European IVF-monitoring programme; European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2004 Mar;19(3):490-503. Epub 2004 Jan 29. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.