

Biología del desarrollo de los ovocitos y enfoques para superar su disminución con el aumento de la edad en las mujeres.

Developmental biology of oocytes and targeted approaches to overcome their decline with increasing age in women

Nicole Marie Waugh Chacon¹

¹ Máster en Embriología Clínica y Tecnologías de Reproducción Asistida, Leeds, Reino Unido

✉ Contacto de correspondencia: Nicole Marie Waugh Chacon nicowaugh@hotmail.com

RESUMEN

Las carreras del área de salud tienen una dualidad teórica-práctica en su formación, ya la cantidad de ovocitos y folículos que una mujer contiene en sus ovarios se establece desde el desarrollo fetal y va disminuyendo con la edad, sobre todo a partir de los 32 años. Aparte de una disminución en cantidad, se habla de una disminución en su calidad. La creciente tendencia de las mujeres mayores de 35 años de retrasar el embarazo aumenta los procedimientos con tecnologías de reproducción asistida debido a la disminución de la fertilidad. Para mujeres de edad materna avanzada (EMA), la fertilización in vitro es el tratamiento más eficaz en comparación con la maduración in vitro y la estimulación ovárica/inseminación intrauterina. Para medir la calidad y éxito de estos procedimientos se utiliza la tasa acumulada de nacidos vivos (CLBR) y la tasa de embarazo. Los enfoques que se pueden utilizar en mujeres de EMA para aumentar su posibilidad de embarazo son la criopreservación de ovocitos, la estimulación ovárica controlada, las pruebas genéticas previas a la implantación (DGP) y la donación de ovocitos.

Cómo citar:

Waugh Chacon, N. M. Biología del desarrollo de los ovocitos y los enfoques dirigidos para superar su disminución con el aumento de la edad en las mujeres. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(3). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i3.704>

Palabras Clave: ovocitos, edad materna avanzada (EMA), fertilización in vitro (FIV), criopreservación, diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

ABSTRACT

The number of oocytes and follicles that a woman will carry in her ovaries during her life is established from fetal development and decreases with age, especially after 32 years of age. In addition to a decrease in quantity, there is also a decrease in quality. The growing tendency of women over 35 years of age to delay pregnancy increases procedures with assisted reproductive technologies (ART) due to infertility. For aged women (AW), in vitro fertilization (IVF) is the most effective treatment compared to in vitro maturation (IVM) and ovarian stimulation/intrauterine insemination. The cumulative live birth rate (CLBR) and the pregnancy rate are used to measure the quality and success of these procedures. Approaches that can be used

Recibido: 07/Jun/2023

Aceptado: 29/Ago/2023

Publicado: 13/Set/2023



in AW to increase their chance of pregnancy are oocyte cryopreservation, controlled ovarian stimulation, preimplantation genetic testing, and oocyte donation.

Keywords: oocytes, aged women (AW), in vitro fertilization (IVF), cryopreservation, preimplantation genetic testing (PGT).

INTRODUCCIÓN

El número de ovocitos y folículos que van a tener la posibilidad de desarrollarse durante la vida de una mujer se establece desde el desarrollo fetal [1]. Las poblaciones de células madre presentes en las etapas iniciales del desarrollo del embrión, conocidas como células germinales primordiales (CGP), son las encargadas de iniciar su formación [2]. La cantidad de ovocitos varía con la edad de la mujer comenzando con un número máximo en el cuarto mes de desarrollo fetal donde los ovarios contienen 6-7 millones de ovocitos, al nacer se reducen a 1-2 millones, en la menarquia quedan 300,000-400,000 y en la menopausia disminuyen a menos de 1000 [3]. Esta caída de ovocitos ocurre durante la etapa adulta, sobre todo a partir de los 32 años, y no solo muestran una disminución en su cantidad, sino también en su calidad [4]. La creciente tendencia de las mujeres mayores de 35 años de retrasar el embarazo aumenta los procedimientos de fecundación in vitro (FIV), debido a su disminución de la fertilidad [4]. A través de esta revisión bibliográfica, se describirá brevemente el proceso de desarrollo de ovocitos y se evaluarán críticamente los enfoques actuales diseñados para superar la disminución de calidad y cantidad en mujeres mayores de 35 años..

Metodología

Para la presente revisión bibliográfica se han utilizado artículos y publicaciones científicas relevantes de los últimos años, consultados en bases de datos como Google Académico, Elsevier, Pubmed, Journal of Endocrinology, Journal of Reproduction and Infertility, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, la biblioteca virtual de la Universidad de Leeds, entre otros. Se recolectaron los datos más relevantes y actualizados de la biología del desarrollo de los ovocitos y se enfatizó en los enfoques actuales dirigidos para superar la disminución de ovocitos tanto en calidad como cantidad con el aumento de la edad en las mujeres.

Oogénesis/ Foliculogénesis

El desarrollo de los ovocitos, u ovogénesis, comienza alrededor del momento de la gastrulación como células epiblasticas no comprometidas que se convierten en CGP comprometidas en las vías femenina [5] o masculina [2,6]. Las CGP comienzan la migración y proliferación desde el saco vitelino a través de una combinación de factores e interacciones hasta que llegan al reborde gonadal de la cresta urogenital [5,6,7], seguido de un proceso de colonización, compactación y proliferación en ovogonias diploides a través de la mitosis [2,6] durante la 6ta y 8va semanas de gestación [6] formando nidos de células germinales [5]. La meiosis I, que comienza entre las 11 y 20 semanas de gestación [6], da lugar a los ovocitos primarios, seguida de una detención en la profase I de la etapa de diploteno [2,6]. En este punto hay dos vías, el ovocito inicia un proceso de atresia o es inducido por un aumento de la hormona luteinizante (LH) para reanudar la meiosis I y la maduración del ovocito cuando se activa el eje hipotálamo-hipofisarios de la mujer durante la pubertad [2,5]. Después de la reanudación de la meiosis I, el ovocito se detendrá nuevamente en la metafase II hasta la fertilización [2]. Cuanto más tiempo se mantiene detenido el ovocito, mayor es el deterioro de su calidad [8].

En la primera parada meiótica, los nidos de células germinales se rompen y comienzan la foliculogénesis, que ocurre antes del nacimiento [5]. Los ovocitos están rodeados por células somáticas pregranulosas que forman los folículos primordiales (FP) [5,6,9], los que no están rodeados van a inducir apoptosis [5]. Los FP permanecen inactivos durante años hasta la pubertad, cuando pueden responder a las gonadotropinas [6,9]. La hormona antimülleriana (AMH), un regulador negativo producido por las células de la granulosa, desempeña un papel en el mantenimiento del equilibrio de la activación de los FP [5].

Los FP se convierten en folículos primarios con una transición de células de la granulosa de aplanadas a cuboidales ya que sufren una estratificación e incrementan la concentración de estrógenos conforme avanza la fase folicular [2,5,6]. Los folículos primarios se convierten en folículos secundarios con la formación de la teca, la zona pelúcida y el aumento de volumen [2,5,6]. Los folículos secundarios o antrales se caracterizan por el aumento de líquido en el antro que hace que el ovocito alcance un tamaño de 120 um de diámetro y desarrolle receptores para la hormona folículoestimulante (FSH) y LH [2] a los que responden. Las etapas antrales dependen de las gonadotropinas y andrógenos [5]. Las células de la granulosa se compactan, convirtiéndose en células del cúmulo y formando el complejo cúmulo-ovocito (COC). Posteriormente, habrá una expansión celular y el folículo totalmente desarrollado, llamado folículo terciario o folículo de Graaf, va a liberar el ovocito, provocando la ovulación [2].

Enfoques actuales para el envejecimiento ovárico

La disminución de la calidad de los ovocitos y de la reserva ovárica está asociada con la edad y comienza alrededor de los 32-35 años de la mujer [4]. Todavía no existe una terapia para poder revertirla, sin embargo, hay algunos avances en las opciones ofrecidas a estas pacientes sometidas a FIV [10]. Los procedimientos implican mayores riesgos en comparación con las mujeres más jóvenes, incluida la hipertensión gestacional y los partos prematuros [11]. Debido a la baja calidad y cantidad de ovocitos que se recuperan de mujeres de edad materna avanzada (EMA) tras la hiperestimulación ovárica, se enfrentan a un escenario difícil en el que tienen que elegir entre sus propios ovocitos, con posibilidades más bajas de implantación, o utilizar ovocitos de donante para tener más posibilidades [4,12]. Algunos estudios sugieren que no siempre existe una relación directa entre la baja reserva ovárica y la disminución de la calidad de los ovocitos, lo que hace posible utilizar sus propios ovocitos independientemente de su edad en algunos casos [13].

La disminución de la calidad de los ovocitos se debe a un aumento en la no-disyunción meiótica y la segregación cromosómica inadecuada que aumentan las tasas de aneuploidía [4] de un 30% a un 90% entre los 35 años y finales de los 40 años [10,14]. Hay marcadores para medir la reserva ovárica y predecir el resultado de la FIV que incluyen la FSH, AMH [12] y el recuento de folículos antrales (AFC) [10]. Las mujeres de EMA presentan altos niveles de FSH y bajos niveles de AMH que conducen a una luteinización prematura [12]. Sin embargo, en un estudio reciente de datos entre 2017 y 2020 realizado por Dai et al., discuten que la AMH no tiene ningún papel en la predicción de la calidad de los ovocitos en mujeres de EMA [15].

Para mujeres de EMA, la FIV es el tratamiento más eficaz en comparación con la maduración in vitro (IVM) y la estimulación ovárica/inseminación intrauterina, que retrasan la concepción y se consideran ineficaces en estas pacientes [16]. La tasa acumulada de nacidos vivos (CLBR) y la tasa de embarazo son las formas de medir la calidad y el éxito de los procedimientos de FIV [17]. Liu et al. evalúan el uso de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) durante la FIV para una mayor tasa de fertilización en mujeres de EMA y concluyen que la ICSI es más invasiva y costosa y no produce mayores tasas de implantación o CLBR, sin embargo, es una técnica utilizada en todo el mundo [14]. Furuhashi et al. establecen que Piezo-ICSI es más útil en mujeres de EMA que ICSI convencional, ya que aumenta las tasas de fertilización y desarrollo de blastocistos [18]. Los enfoques que se pueden utilizar en mujeres de EMA para aumentar su posibilidad de embarazo son la criopreservación de ovocitos, la estimulación ovárica controlada, las pruebas genéticas previas a la implantación y la donación de ovocitos [10].

La vitrificación revolucionó la FIV y se considera el estándar de oro de la criopreservación de ovocitos para preservar la fertilidad por razones médicas o no médicas [10]. Tiene un mejor resultado en comparación con la congelación lenta debido a la eliminación de la formación de cristales de hielo y demuestra una tasa de supervivencia eficiente y la preservación de la calidad de los ovocitos [10,19]. Hace años, la criopreservación solo estaba permitida por razones médicas justificadas, sin embargo, ahora también se valida por razones no médicas, ya que es una forma de mejorar las proyecciones de futuros embarazos [19]. Este método es aceptable en mujeres <37 años para que sea costo-efectivo [10,19]. Otros enfoques, como la criopreservación de tejido ovárico, no son apropiados para mujeres de EMA [10].

Una estimulación ovárica controlada (COS) elimina riesgos como el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO) y reduce la cancelación de ciclos de FIV provocados por una respuesta anómala a la estimulación con gonadotropinas [20]. En mujeres de EMA, la cancelación de ciclos oscilan entre el 11,5-17,4% [20], lo que justifica la necesidad de un tratamiento y dosis personalizado para recuperar el número ideal de ovocitos, normalmente alrededor de 15 ovocitos [10]. Otros estudios sugieren que la CLBR óptima se logra recuperando alrededor de 10-14 [21], o incluso 18 ovocitos [22], teniendo en cuenta una tasa razonable de SHEO. Sin embargo, la tasa de SHEO puede disminuir mediante la transferencia de embriones congelados-descongelados [23] en lugar de la transferencia de embriones frescos, con una tasa de embarazo más baja [24]. Existen varias opciones de gonadotropinas para COS, siendo los agonistas de GnRH los más utilizados, y la dosis inicial debe basarse en la respuesta ovárica medida por marcadores de reserva ovárica como AFC y AMH [20]. Se está evaluando la hormona del crecimiento, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la testosterona para mejorar el resultado del tratamiento [10].

Las pruebas genéticas preimplantacionales (PGT) reducen los riesgos de mujeres de EMA y acortan el tiempo para lograr el embarazo al analizar el cariotipo embrionario y las aneuploidías (PGT-A) a través de una biopsia del trofoblasto en la etapa de blastocisto y de esta manera seleccionar el embrión y aumentar la CLBR [10,25, 26]. Teobaldo et al. informan que las PGT han aumentado principalmente en los EE. UU., pero también se practica en el Reino Unido y otros países [25]. Para evitar complicaciones en las mujeres de EMA y hacer de la FIV un método más seguro, en los últimos años varios países establecieron como obligatoria la transferencia de un solo embrión y para compensar la disminución de las tasas de embarazo utilizan la selección embrionaria mediante PGT [27]. Una comparación entre abortos espontáneos de pacientes jóvenes y de edad materna avanzada sometidas a FIV mostró que el cariotipo embrionario anormal o las anomalías citogenéticas no aumentan en frecuencia [28]. La PGT no invasiva se está evaluando a partir de los medios de cultivo utilizados después de la FIV mediante el análisis del ADN libre de células [10,26]. En un estudio reciente de Huang et al., se sugiere que la PGT-A no invasiva es más confiable que la biopsia de blastocisto y aún está en evaluación, pero cambiaría las reglas del juego para la FIV, haciéndola menos invasiva y eliminando los falsos positivos y negativos [26].

El uso de la donación de ovocitos es la alternativa para las mujeres que tienen mínimas o nulas posibilidades de embarazo debido a la depleción de la reserva ovárica o fallas recurrentes de FIV, sin embargo, aumenta la posibilidad de complicaciones en el embarazo dependientes de la edad materna [29] e independientes de la edad (inmunológicos) [10]. Las complicaciones obstétricas incluyen diabetes gestacional, hipertensión, preeclampsia, parto por cesárea y partos prematuros con bajo peso al nacer [29]. Guesdon et al. también alientan la transferencia de un solo embrión en mujeres mayores de 45 años para evitar complicaciones significativas de embarazos de gestación múltiple [29].

CONCLUSIÓN

Las estrategias futuras para mejorar los enfoques para superar la disminución en la cantidad y calidad de los ovocitos en las mujeres de EMA son necesarias, ya que estas pacientes están aumentando en número y los riesgos deben minimizarse. El cambio en el estilo de vida a lo largo de los años, incluidos objetivos más altos en educación, trabajo y metas personales, han retrasado la maternidad, creando presión en mujeres de EMA debido a la disminución de la fertilidad y menos opciones para lograr el embarazo. Por ejemplo, todavía existe un debate ético sobre si mujeres de EMA (> 37 años) deben o no tener acceso a la criopreservación de sus propios ovocitos por razones no médicas. Estos temas deben ser abordados pronto debido al aumento de este grupo poblacional, ofreciéndoles opciones para preservar su fertilidad (criopreservación de ovocitos propios) y no ser vetadas del tratamiento. El manejo de las mujeres de EMA sometidas a tratamientos de FIV es un tema que debe seguir siendo investigado por la rama de la medicina reproductiva para encontrar opciones más seguras, rápidas y, con suerte, menos invasivas que se adapten a cada situación individual.

Declaración Conflicto de Interés

Se declara que la autora no presenta ningún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de Financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virant-Klun I. Postnatal oogenesis in humans: a review of recent findings. *Stem cells and cloning: advances and applications*. 2015 Mar 20;49-60. doi: 10.2147/SCCAA.S32650
2. Van Den Hurk R, Zhao J. Formation of mammalian oocytes and their growth, differentiation and maturation within ovarian follicles. *Theriogenology*. 2005 Apr 1;63(6):1717-51. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2004.08.005
3. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine reviews*. 2009 Aug 1;30(5):465-93. DOI: 10.1210/er.2009-0006
4. Yang Q, Cong L, Wang Y, Luo X, Li H, Wang H, Zhu J, Dai S, Jin H, Yao G, Shi S. Increasing ovarian NAD⁺ levels improve mitochondrial functions and reverse ovarian aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020 Aug 20;156:1-0. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.003
5. Sánchez F, Smitz J. Molecular control of oogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2012 Dec 1;1822(12):1896-912. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.05.013
6. Zhai F, Ma X, Yan L, Qiao J. The molecular genetics of oogenesis. In *Human Reproductive and Prenatal Genetics 2023* Jan 1 (pp. 145-163). DOI:10.1016/B978-0-12-813570-9.00007-3
7. Hillier SG, Smitz J, Eichenlaub-Ritter U. Folliculogenesis and oogenesis: from basic science to the clinic. *Molecular human reproduction*. 2010 Sep 1;16(9):617-20. DOI: 10.1093/molehr/gaq068
8. Sen A, Caiazza F. Oocyte maturation: a story of arrest and release. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013 Jan 1;5(2):451-77. DOI: 10.2741/s383
9. Hartshorne GM, Lyrakou S, Hamoda H, Oloto E, Ghafari F. Oogenesis and cell death in human prenatal ovaries: what are the criteria for oocyte selection?. *Molecular human reproduction*. 2009 Dec 1;15(12):805-19. DOI: 10.1093/molehr/gap055
10. Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R, Mazzilli R, Ferrero S, Palagiano A, Rienzi L. Advanced maternal age in IVF: still a challenge? The present and the future of its treatment. *Frontiers in endocrinology*. 2019 Feb 20;10:94. DOI: 10.3389/fendo.2019.00094
11. Smajdor A. The ethics of IVF over 40. *Maturitas*. 2011 May 1;69(1):37-40. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.02.012
12. Gleicher N, Kushnir VA, Albertini DF, Barad DH. Improvements in IVF in women of advanced age. *Journal of Endocrinology*. 2016 Jul 1;230(1):F1-6. DOI: 10.1530/JOE-16-0105

13. Ata B, Seyhan A, Seli E. Diminished ovarian reserve versus ovarian aging: overlaps and differences. *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 2019 Jun 1;31(3):139-47. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000536
14. Liu H, Zhao H, Yu G, Li M, Ma S, Zhang H, Wu K. Conventional in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI): which is preferred for advanced age patients with five or fewer oocytes retrieved?. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018 May;297:1301-6. DOI: 10.1007/s00404-018-4696-6
15. Dai X, Wang Y, Yang H, Gao T, Yu C, Cao F, Xia X, Wu J, Zhou X, Chen L. AMH has no role in predicting oocyte quality in women with advanced age undergoing IVF/ICSI cycles. *Scientific reports*. 2020 Nov 12;10(1):19750. DOI: 10.1038/s41598-020-76543-y
16. Wisner A, Shalom-Paz E, Reinblatt SL, Son WY, Das M, Tulandi T, Holzer H. Ovarian stimulation and intrauterine insemination in women aged 40 years or more. *Reproductive biomedicine online*. 2012 Feb 1;24(2):170-3. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.11.007
17. Zhang M, Bu T, Tian H, Li X, Wang D, Wan X, Wang Q, Mao X, La X. Use of cumulative live birth rate per total number of embryos to calculate the success of IVF in consecutive IVF cycles in women aged ≥ 35 years. *BioMed Research International*. 2019 Jun 26;2019. DOI: 10.1155/2019/6159793
18. Furuhashi K, Saeki Y, Enatsu N, Iwasaki T, Ito K, Mizusawa Y, Matsumoto Y, Koikeguchi S, Shiotani M. Piezo-assisted ICSI improves fertilization and blastocyst development rates compared with conventional ICSI in women aged more than 35 years. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019 Oct;18(4):357-61. doi: 10.1002/rmb2.12290
19. ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, Barri P, Diedrich K. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Human reproduction*. 2012 May 1;27(5):1231-7. DOI: 10.1093/humrep/des029
20. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human reproduction update*. 2014 Jan 1;20(1):124-40. DOI: 10.1093/humupd/dmt037
21. Zhou J, Wang B, Hu Y, Sun H. Association between the number of oocytes retrieved and cumulative live birth rate in women aged 35–40 years undergoing long GnRH agonist IVF/ICSI cycles. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017 Nov;296:1005-12. DOI: 10.1007/s00404-017-4503-9
22. Magnusson Å, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Human reproduction*. 2018 Jan 1;33(1):58-64. DOI: 10.1093/humrep/dex334
23. Boostanfar R, Gates D, Guan Y, Gordon K, Sisk CM, Stegmann BJ. Efficacy and safety of frozen-thawed embryo transfer in women aged 35 to 42 years from the PURSUE randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*. 2016 Aug 1;106(2):300-5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.041
24. Absalan F, Ghannadi A, Kazerooni M. Reproductive outcome following thawed embryo transfer in management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of reproduction & infertility*. 2013 Jul;14(3):133.
25. Theobald R, SenGupta S, Harper J. The status of preimplantation genetic testing in the UK and USA. *Human Reproduction*. 2020 Apr 28;35(4):986-98. DOI: 10.1093/humrep/deaa034

26. Huang L, Bogale B, Tang Y, Lu S, Xie XS, Racowsky C. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019 Jul 9;116(28):14105-12. DOI: 10.1073/pnas.1907472116
27. Ubaldi FM, Capalbo A, Colamaria S, Ferrero S, Maggiulli R, Vajta G, Sapienza F, Cimadomo D, Giuliani M, Gravotta E, Vaiarelli A. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre-and post-intervention study. *Human reproduction*. 2015 Sep 1;30(9):2097-106. DOI: 10.1093/humrep/dev159
28. Pendina AA, Efimova OA, Chiryaeva OG, Tikhonov AV, Petrova LI, Dudkina VS, Sadik NA, Fedorova ID, Galembo IA, Kuznetzova TV, Gzgzyan AM. A comparative cytogenetic study of miscarriages after IVF and natural conception in women aged under and over 35 years. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014 Feb;31:149-55. doi: 10.1007/s10815-013-0148-1
29. Guesdon E, Vincent-Rohfritsch A, Bydlowski S, Santulli P, Goffinet F, Le Ray C. Oocyte donation recipients of very advanced age: perinatal complications for singletons and twins. *Fertility and sterility*. 2017 Jan 1;107(1):89-96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.021