

Estado del arte: Terapias regenerativas en insuficiencia ovárica prematura (IOP). Revisión Sistemática

State of the art: Regenerative therapies in premature ovarian failure (POF), Systematic Review

Camila Ponce Berrú¹, Pablo Sebastián Basantes Suárez², Fernando Israel Narváez Vásquez³, Isabella Ponce Berrú⁴

Resumen

Introducción: La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es una condición caracterizada por la pérdida prematura de la función ovárica antes de los 40 años, afectando la fertilidad y la homeostasis endocrina. Las opciones terapéuticas convencionales, como la terapia hormonal sustitutiva (THS) y la donación de ovocitos, no restauran la función ovárica. En este contexto, las terapias regenerativas basadas en células madre mesenquimales (CMM) y plasma rico en plaquetas (PRP) han surgido como enfoques innovadores con potencial para reactivar la foliculogénesis y mejorar la función ovárica. **Objetivo:** Analizar la evidencia actual sobre el uso de CMM y PRP en la regeneración ovárica, evaluando su seguridad, eficacia y viabilidad clínica. **Diseño del Estudio:** revisión sistemática del estado del arte basada en estudios preclínicos y ensayos clínicos sobre terapias regenerativas en IOP. Se incluyeron estudios publicados en bases de datos indexadas (PubMed, Scopus y Web of Science) hasta 2024, utilizando términos clave como insuficiencia ovárica prematura, células madre mesenquimales, plasma rico en plaquetas y terapia regenerativa. **Resultados:** se identificaron 30 estudios relevantes, de los cuales 10 correspondieron a modelos preclínicos y 12 a ensayos clínicos en humanos. Los hallazgos principales incluyen que las CMM mejoran la angiogénesis, reducen el estrés oxidativo y modulan el microambiente ovárico mediante la secreción de factores tróficos (VEGF, IGF-1, TGF- β); la PRP puede inducir la activación de folículos primordiales, mejorar la vascularización ovárica y modular la respuesta inflamatoria. **Conclusiones:** las terapias regenerativas con CMM y PRP representan enfoques prometedores para la restauración de la función ovárica en IOP. No obstante, la evidencia clínica sigue siendo limitada y se necesitan estudios más robustos para establecer protocolos estandarizados, evaluar su seguridad a largo plazo y definir biomarcadores predictivos de respuesta.

Palabra clave: insuficiencia ovárica prematura, células madre mesenquimales, plasma rico en plaquetas, terapia regenerativa, foliculogénesis, bioimpresión 3D.

Abstract

Premature Ovarian Insufficiency (POI) is a condition characterized by the premature loss of ovarian function before the age of 40, affecting fertility and endocrine homeostasis. Conventional therapeutic options, such as hormone replacement therapy (HRT) and oocyte donation, do not restore ovarian function. In this context, regenerative therapies based on mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) have emerged as innovative approaches with potential to reactivate folliculogenesis and improve ovarian function. **Objective:**

1. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0003-2057-233X>
2. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico Tratante Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0003-4701-9166>
3. Especialista en Medicina Interna, Médico Tratante Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0001-7165-9257>
4. Estudiante de Medicina de la Universidad de las Américas; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0003-6675-9060>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 02-07-2025

Aceptado: 03-09-2025

Publicado: 28-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/13-27

***Correspondencia autor:** camiponceb@gmail.com

To analyze current evidence on the use of MSCs and PRP in ovarian regeneration, evaluating their safety, efficacy, and clinical feasibility. Study Design: Systematic review of the state of the art based on preclinical studies and clinical trials on regenerative therapies in POI. Studies published in indexed databases (PubMed, Scopus, and Web of Science) up to 2024 were included, using key terms such as premature ovarian insufficiency, mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma, and regenerative therapy. Results: Thirty relevant studies were identified, of which 10 corresponded to preclinical models and 12 to human clinical trials. Main findings include that MSCs enhance angiogenesis, reduce oxidative stress, and modulate the ovarian microenvironment through the secretion of trophic factors (VEGF, IGF-1, TGF- β); PRP may induce the activation of primordial follicles, improve ovarian vascularization, and modulate the inflammatory response. Conclusions: Regenerative therapies with MSCs and PRP represent promising approaches for the restoration of ovarian function in POI. Nevertheless, clinical evidence remains limited, and more robust studies are needed to establish standardized protocols, evaluate long-term safety, and define predictive biomarkers of response.

Keywords: premature ovarian insufficiency, mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma, regenerative therapy, folliculogenesis, 3D bioprinting.

Introducción

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es un trastorno endocrino y reproductivo caracterizado por el cese prematuro de la función ovárica antes de los 40 años de edad. Se define por la presencia de amenorrea primaria o secundaria, niveles persistentemente elevados de hormona foliculoestimulante (FSH) superiores a 25 mUI/mL en al menos dos mediciones con un mes de diferencia, y concentraciones disminuidas de estradiol (<50 pg/mL). La fisiopatología de la IOP es compleja y multifactorial, involucrando mecanismos genéticos, autoinmunes, iatrogénicos e idiopáticos que conducen a la depleción folicular prematura o disfunción de los ovocitos remanentes, lo que resulta en la pérdida de la capacidad reproductiva y la deficiencia hormonal.¹⁻³. Desde un punto de vista clínico, la IOP se manifiesta con síntomas atribuibles a la deprivación estrogénica, incluyendo sofocos, sudoración nocturna, dispareunia, insomnio, irritabilidad y alteraciones del estado de ánimo. La pérdida prematura de la función ovárica también conlleva repercusiones metabólicas y cardiovasculares, aumentando significativamente el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico debido a la ausencia de los efectos protectores de los estrógenos sobre el metabolismo óseo y lipídico. En el ámbito reproductivo, la infertilidad constituye la principal consecuencia, con tasas extre-

madamente bajas de concepción espontánea (<5%), lo que limita severamente las opciones reproductivas de las pacientes¹⁻³. A pesar de los avances en la medicina reproductiva, los tratamientos convencionales para la IOP están dirigidos principalmente al manejo sintomático y no ofrecen una solución curativa. La terapia hormonal sustitutiva (THS) es el tratamiento estándar para mitigar los efectos del hipoestrogenismo, ayudando a preservar la salud ósea y reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la THS no restaura la función ovárica ni la fertilidad. La donación de ovocitos representa la alternativa más viable para lograr el embarazo en mujeres con IOP, aunque este abordaje no resuelve la causa subyacente del fallo ovárico y plantea desafíos éticos y psicológicos para muchas pacientes. Ante estas limitaciones, han surgido nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la regeneración del tejido ovárico y la restauración de la función folicular, basadas en enfoques de medicina regenerativa. En este contexto, el uso de células madre mesenquimales (CMM) y plasma rico en plaquetas (PRP) ha cobrado gran interés como alternativa innovadora para la reactivación de la foliculogénesis, la mejora de la calidad ovocitaria y la potencial restauración de la producción hormonal endógena³⁻⁶.

El presente estado del arte tiene como objetivo analizar el impacto y las perspectivas de las terapias regenerativas en el trata-

miento de la IOP, con énfasis en el uso de CMM y PRP como estrategias emergentes. Para ello, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica en bases de datos indexadas de alto impacto como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando una estrategia de búsqueda basada en términos clave como "insuficiencia ovárica prematura", "células madre mesenquimales", "plasma rico en plaquetas" y "terapia regenerativa". Se incluyeron estudios preclínicos y clínicos recientes publicados en revistas de alto factor de impacto, con el objetivo de proporcionar un análisis crítico y actualizado sobre la viabilidad, seguridad y eficacia de estas estrategias en la práctica clínica³⁻⁶. Dado el creciente interés en la aplicación de terapias regenerativas para el manejo de la IOP, es fundamental evaluar el estado actual del conocimiento y las áreas de oportunidad para futuras investigaciones. El potencial impacto de estas estrategias podría transformar el paradigma del tratamiento de la IOP, ofreciendo nuevas opciones terapéuticas para mejorar la calidad de vida y las posibilidades reproductivas de las pacientes afectadas por esta condición debilitante.

Metodología

Revisión sistemática del estado del arte sobre el uso de terapias regenerativas en insuficiencia ovárica prematura (IOP), centrándose en células madre mesenquimales (CMM) y plasma rico en plaquetas (PRP). La metodología se diseñó siguiendo las directrices de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas con el objetivo de proporcionar una síntesis crítica de la literatura científica más reciente.

Criterios de inclusión: estudios originales (ensayos clínicos, estudios preclínicos en modelos animales y revisiones sistemáticas) publicados en revistas indexadas en PubMed, Scopus y Web of Science hasta abril de 2024. Estudios que evaluaran la eficacia

de CMM y/o PRP en la regeneración ovárica. Estudios en inglés y español.

Criterios de exclusión: estudios con muestras insuficientes ($n < 10$ en ensayos clínicos), revisiones narrativas sin metodología explícita, estudios de opinión, cartas al editor o comentarios, artículos con datos incompletos o sin evaluación de resultados clínicos.

Estrategia de Búsqueda: se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science utilizando los siguientes términos MeSH y palabras clave Premature Ovarian Insufficiency OR Primary Ovarian Insufficiency OR Ovarian Failure, Mesenchymal Stem Cells OR Stem Cell Therapy OR Regenerative Medicine, Platelet-Rich Plasma OR PRP

Ovarian Regeneration OR Folliculogenesis, Bioengineering OR 3D Bioprinting OR Gene Therapy. Se aplicaron operadores booleanos (AND/OR) para optimizar la búsqueda y recuperar estudios relevantes.

Selección y evaluación de los estudios: dos investigadores realizaron la selección de artículos en tres fases: a) eliminación de duplicados mediante gestores de referencias (Mendeley y EndNote); b) lectura del título y resumen para descartar estudios irrelevantes; c) revisión del texto completo y aplicación de los criterios de inclusión/exclusión (figura 1). Para garantizar validez y reproducibilidad, un tercer investigador revisó la selección final en caso de discrepancias.

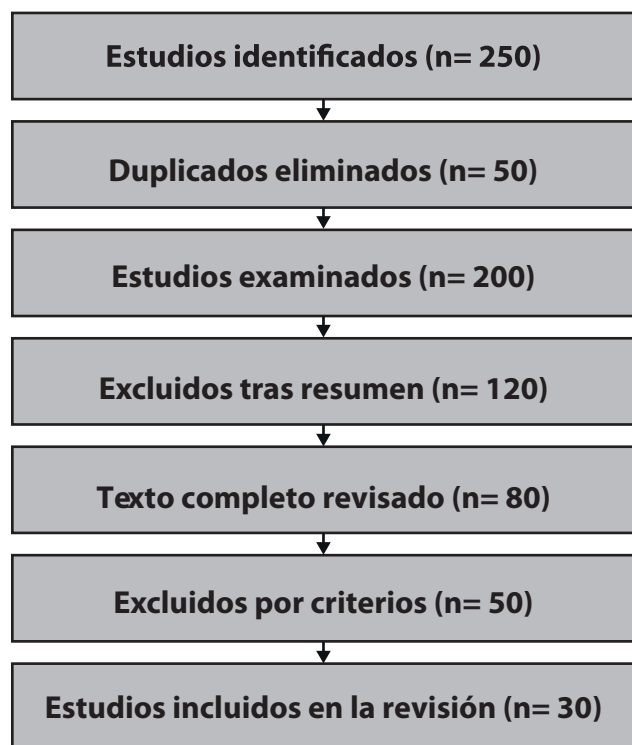


Figura 1. Disposición de la bibliografía evaluada.

Síntesis y análisis de datos: los datos extraídos de los estudios seleccionados incluyeron diseño del estudio (preclínico, clínico, revisión sistemática), número de pacientes/animales incluidos, fuente de CMM (médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, sangre menstrual), protocolo de administración del PRP (concentración, vía de administración, frecuencia), medición de resultados (hormona antimülleriana [AMH], reserva folicular, tasas de embarazo, producción de estrógenos), seguimiento y duración del estudio. Los resultados se agruparon en efectividad clínica, seguridad, mecanismos de acción y factores limitantes, lo que permitió una discusión crítica sobre la viabilidad de estas terapias.

Evaluación de Calidad y Sesgo: se utilizó la herramienta ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos y SYRCLE (Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation) para estudios preclínicos. Los estudios se clasificaron en alto riesgo de sesgo (meto-

dología deficiente, sin grupo control), riesgo moderado (buena metodología, pero con limitaciones en el seguimiento), bajo riesgo de sesgo (ensayos bien diseñados y con controles adecuados).

Consideraciones éticas: dado que este estudio se basó exclusivamente en literatura publicada y no involucró intervención en humanos o animales, no requirió aprobación por un comité de ética. Sin embargo, se respetaron las normas de integridad científica y citación adecuadas.

Desarrollo del estado del arte

Contexto y antecedentes históricos: el concepto de regeneración ovárica ha experimentado una evolución significativa en las últimas décadas. Durante mucho tiempo, se consideró que los ovarios contenían una reserva ovocitaria fija que se agotaba progresivamente sin posibilidad de regeneración. Este paradigma fue desafiado por estudios recientes que sugieren la existencia de células progenitoras ováricas (CPO) capaces de contribuir a la regeneración del tejido ovárico y la reactivación de la foliculogénesis⁶⁻⁸. La identificación de células madre en el epitelio ovárico y la médula ósea ha impulsado el desarrollo de estrategias de regeneración ovárica en modelos preclínicos y ensayos clínicos. Investigaciones han demostrado que estas células pueden diferenciarse en células ováricas funcionales y promover la restauración de la función ovárica mediante la secreción de factores de crecimiento, regeneración vascular y modulación de la inflamación local⁶⁻⁸. Uno de los hallazgos más relevantes en este campo ha sido el descubrimiento de células madre mesenquimales (CMM) con capacidad regenerativa en modelos animales de insuficiencia ovárica inducida. Las CMM, derivadas de médula ósea, tejido adiposo y cordón umbilical, han demostrado mejorar la función ovárica a través de la secreción de factores de crecimiento, inmunomodulación y estimulación de la neovasculariza-

ción. Estos efectos promueven la activación de folículos remanentes y reducen el daño oxidativo en el microambiente ovárico⁶⁻⁸. Además, la aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) en la regeneración ovárica ha cobrado interés en la última década. El PRP es un concentrado autólogo de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, que ha mostrado efectos promisorios en la reparación del tejido ovárico dañado. Los primeros ensayos clínicos en mujeres con IOP han reportado mejoras en la función ovárica, evidenciadas por aumentos en los niveles de hormona antimülleriana (AMH), recuperación de la ovulación y, en algunos casos, embarazos espontáneos⁶⁻⁸. Estos avances han sentado las bases para la investigación y desarrollo de terapias regenerativas con potencial para cambiar el abordaje clínico de la IOP. Sin embargo, persisten interrogantes sobre los mecanismos precisos de acción de estas estrategias y su impacto a largo plazo, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales que permitan establecer protocolos de tratamiento estandarizados y seguros⁶⁻¹⁰.

Hitos importantes en la regeneración ovárica:

2004: Descubrimiento de la existencia de células progenitoras ováricas en ovarios adultos de mamíferos.

2010: Primeros estudios en modelos animales que demostraron la regeneración ovárica mediante la administración de células madre mesenquimales.

2015: Desarrollo de protocolos clínicos para el uso de PRP en insuficiencia ovárica prematura.

2020 - Actualidad: Expansión de ensayos clínicos con CMM y PRP para evaluar su seguridad y eficacia en pacientes con IOP⁶⁻¹⁰.

Estos avances han sentado las bases para la investigación y desarrollo de terapias regenerativas con potencial para cambiar el

abordaje clínico de la IOP. Sin embargo, persisten interrogantes sobre los mecanismos precisos de acción de estas estrategias y su impacto a largo plazo, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales que permitan establecer protocolos de tratamiento estandarizados y seguros⁶⁻¹⁰.

Principales enfoques y tendencias actuales

1. Uso de células madre mesenquimales (CMM): la medicina regenerativa ha emergido como una alternativa innovadora en el tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura (IOP), y las células madre mesenquimales (CMM) han captado una atención significativa debido a su capacidad para modular el microambiente ovárico y restaurar la función reproductiva. Estas células multipotentes poseen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y angiogénicas que favorecen la regeneración del tejido ovárico y la reactivación folicular¹⁰⁻¹².

Fuentes de Obtención y Caracterización: las CMM pueden ser aisladas de múltiples fuentes, cada una con características particulares en términos de plasticidad celular y potencial regenerativo¹⁰⁻¹²:

- **Médula ósea (CMM-MO):** Fuente ampliamente estudiada, con un perfil de diferenciación estable y secreción elevada de factores tróficos.
- **Tejido adiposo (CMM-TA):** Mayor accesibilidad y viabilidad celular con un fenotipo similar al de la médula ósea, pero con mayor capacidad inmunomoduladora.
- **Cordón umbilical (CMM-CU):** Bajo riesgo inmunogénico y elevada tasa de proliferación, lo que las convierte en una opción ideal para aplicaciones clínicas.
- **Sangre menstrual (CMM-SM):** Alternativa emergente con una plasticidad celular destacada y un perfil secretor favorable para la regeneración endometrial y ovárica.

La elección de la fuente celular es un aspecto crítico en la estandarización de los protocolos clínicos, ya que influye en la capacidad de las CMM para interactuar con el microambiente ovárico y ejercer su efecto terapéutico¹⁰⁻¹².

Mecanismos de Acción en la Regeneración Ovárica: las CMM no solo actúan mediante su diferenciación celular, sino que su principal mecanismo terapéutico radica en su capacidad para modular el entorno ovárico a través de la secreción de factores bioactivos. Los mecanismos clave incluyen:

- **Secreción de Factores de Crecimiento y Citocinas:** las CMM liberan una variedad de factores que promueven la regeneración celular y la homeostasis ovárica, entre ellos (12-14):

- Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF): Potencia la angiogénesis en el estroma ovárico, favoreciendo la revascularización y mejorando la perfusión tisular.

- Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-1 (IGF-1): Estimula la proliferación de células de la granulosa y mejora la supervivencia de los folículos primordiales.

- Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β): Modula la respuesta inflamatoria y previene la apoptosis celular en el tejido ovárico.

- Reducción del Estrés Oxidativo y Protección de los Folículos Remanentes.

El ovario envejecido o en estados de IOP está sometido a altos niveles de estrés oxidativo, lo que compromete la viabilidad folicular. Las CMM modulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y mejoran la actividad de las enzimas antioxidantes, protegiendo la reserva ovárica remanente¹⁴⁻¹⁶.

- Estimulación de la Foliculogénesis y Producción Hormonal: se ha observado

que las CMM inducen la activación de folículos dormantes mediante la modulación de la vía de señalización PI3K/Akt, promoviendo la expresión de genes asociados con la maduración folicular y la síntesis de estrógenos. Este mecanismo es clave en la restauración del eje ovárico-hipofisario y en la recuperación de la función endocrina en pacientes con IOP¹⁶⁻¹⁸.

Evidencia clínica y estudios preclínicos

Modelos Animales: estudios en ratas y ratones con IOP inducida han demostrado que la administración de CMM mejora la función ovárica mediante¹⁶⁻¹⁸: incremento en la reserva folicular y restauración parcial del ciclo estral, aumento en la expresión de marcadores de proliferación celular en el epitelio ovárico, disminución del estrés oxidativo y apoptosis folicular y mejora en la vascularización del tejido ovárico trasplantado. En modelos de envejecimiento ovárico, las CMM han sido capaces de prolongar la ventana reproductiva, evidenciado por la preservación de la ovulación y la producción de hormonas esteroideas durante periodos prolongados tras la terapia celular¹⁸⁻²⁰.

Ensayos Clínicos en Humanos: si bien la evidencia en humanos aún es preliminar, estudios clínicos recientes han reportado resultados prometedores como incremento en los niveles séricos de hormona antimülleriana (AMH), un indicador de una mejora en la reserva ovárica; recuperación de ciclos menstruales en mujeres con IOP, que sugiere una reactivación parcial de la función ovárica; embarazos espontáneos tras tratamiento con CMM, se han documentado casos aislados, aunque aún se requiere un análisis sistemático de estos resultados²⁰⁻²². A pesar de estos hallazgos, la heterogeneidad en los protocolos clínicos dificulta la comparación entre estudios y resalta la necesidad de ensayos controlados con un mayor rigor metodológico.

Limitaciones y desafíos en la aplicación clínica

A pesar del potencial terapéutico de las CMM, su aplicación en la regeneración ovárica enfrenta múltiples desafíos como falta de protocolos estandarizados, no existe un consenso sobre la dosis óptima, la vía de administración más eficaz (inyección intraovárica vs. infusión intravenosa) ni la mejor fuente de CMM para lograr una respuesta clínica efectiva.

Preocupaciones Éticas y Regulaciones:

el uso de células madre en medicina reproductiva plantea dilemas bioéticos, especialmente en relación con la manipulación celular y la posibilidad de generar modificaciones no deseadas en la línea germinal. La implementación de regulaciones estrictas es fundamental para garantizar la seguridad de estas terapias²⁰⁻²².

Durabilidad del Efecto Terapéutico: si bien se han observado mejoras en la función ovárica a corto plazo, la sostenibilidad de estos efectos a largo plazo sigue siendo incierta. Se requieren estudios longitudinales para determinar si la regeneración ovárica inducida por CMM es transitoria o si puede traducirse en una restauración estable de la fertilidad.

2. Evaluación del plasma rico en plaquetas (PRP): el plasma rico en plaquetas (PRP) ha emergido como una alternativa innovadora en la medicina regenerativa aplicada a la función ovárica, con potencial para mejorar la reserva folicular y restaurar la fertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP). Este concentrado autólogo, obtenido a partir de la centrifugación diferencial de la sangre periférica, contiene una alta concentración de factores de crecimiento que desempeñan un papel clave en la reparación tisular y la modulación del microambiente ovárico²²⁻²⁴.

Mecanismos de Acción del PRP en la Regeneración Ovárica: el efecto terapéutico del PRP en la función ovárica se basa en

su capacidad para modificar el entorno celular y estimular procesos biológicos clave a nivel del estroma ovárico y los folículos residuales. Sus principales mecanismos incluyen:

- **Angiogénesis y revascularización**

ovárica: la regeneración del tejido ovárico depende en gran medida de un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes. La mejora en la perfusión ovárica secundaria a la administración de PRP podría ser un mecanismo fundamental en la recuperación de la funcionalidad ovárica en pacientes con hipoperfusión secundaria a envejecimiento o daño iatrogénico postquirúrgico²²⁻²⁴. El PRP promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la liberación de factores proangiogénicos como²²⁻²⁴:

- Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF): induce la proliferación y migración de células endoteliales, favoreciendo la revascularización del estroma ovárico.

- Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF): Estimula la proliferación de fibroblastos y pericitos, mejorando la estabilidad de los nuevos vasos.

- Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF-β): Modula la respuesta inflamatoria y promueve la regeneración del tejido conectivo ovárico.

- **Reducción del Estrés Oxidativo y Protección del Microambiente Ovárico:** el estrés oxidativo es un factor clave en la disfunción ovárica, contribuyendo a la apoptosis folicular y al deterioro de la calidad ovocitaria. El PRP ejerce un efecto protector sobre las células ováricas mediante regulación de especies reactivas de oxígeno (ROS); la activación de antioxidantes intracelulares, como la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, reduce el daño oxidativo²²⁻²⁴.

- **Disminución de la inflamación crónica:** la modulación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) contribuye a un entorno más favorable para la función ovárica.

- **Protección del ADN ovocitario:** se ha propuesto que el PRP podría contribuir a la estabilidad genética de los ovocitos mediante la regulación de vías de reparación del ADN (24- 26).

- **Activación de Folículos Primordiales y Restauración de la Foliculogénesis:** uno de los efectos más relevantes del PRP en la regeneración ovárica es su capacidad para inducir la activación de folículos primordiales, promoviendo su progresión en el ciclo ovárico. Este proceso se produce mediante la modulación de vías intracelulares clave:

- Vía PI3K/Akt: Su activación ha sido relacionada con la reactivación de folículos dormantes y la estimulación de la diferenciación de células de la granulosa.

- Vía Hippo: El PRP podría modular esta vía, facilitando la supervivencia folicular y mejorando la respuesta ovárica a la estimulación hormonal (24-26).

- **Producción de estrógenos:** la reactivación folicular tras la administración de PRP ha sido asociada con un aumento en la secreción de estrógenos, lo que sugiere una recuperación funcional del tejido ovárico.

Evidencia Clínica del Uso de PRP en Insuficiencia Ovárica Prematura: si bien la investigación sobre PRP en la regeneración ovárica aún está en etapas tempranas, los estudios preliminares han mostrado resultados prometedores en términos de restauración de la función ovárica y mejora en la fertilidad.

Estudios Piloto y Modelos Preclínicos: los primeros estudios en modelos animales han demostrado que la administración de PRP intraovárico mejora la histoarquitectura del tejido ovárico, aumentando la densidad folicular y reduciendo la atresia folicular. En ratas con IOP inducida, la inyección de PRP ha mostrado:

- Aumento en la expresión de marcadores de proliferación celular en células de la granulosa (24-26)
- Mejora en la vascularización ovárica y reducción del daño oxidativo.
- Incremento en la producción de estrógenos y regulación del eje hipotalámico-hipofisario.

Ensayos Clínicos en Humanos: los estudios clínicos preliminares han explorado la efectividad del PRP en mujeres con IOP, reportando incremento en los niveles de hormona antimülleriana (AMH), un indicador de una mejora en la reserva ovárica (26-28); recuperación parcial de la función ovárica, reaparición de ciclos menstruales tras la administración de PRP intraovárico; mejor receptividad endometrial, en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida, el PRP ha mostrado un impacto positivo en la preparación del endometrio; casos de concepción espontánea, aunque anecdóticos, algunos reportes han documentado embarazos tras la terapia con PRP, lo que sugiere un efecto clínico en la restauración de la fertilidad²⁸⁻³⁰. Sin embargo, la evidencia aún es heterogénea y se requieren estudios con un mayor número de pacientes y un diseño metodológico riguroso para validar estos hallazgos.

Limitaciones y desafíos del uso de prp en la regeneración ovárica

Variabilidad en los Resultados y Composición del PRP: la composición del PRP puede variar significativamente entre pacientes y según el protocolo de prepara-

ción, lo que dificulta la estandarización de los resultados. Factores como la concentración de plaquetas, la activación plaquetaria y la presencia de leucocitos pueden influir en la eficacia del tratamiento⁶⁻¹⁰.

Falta de Consenso en su Preparación y Administración: no existe un protocolo estandarizado que defina la dosis óptima, la frecuencia de administración ni la vía más efectiva para su aplicación en la regeneración ovárica. La variabilidad en los estudios clínicos actuales dificulta la comparación de resultados y la validación de su uso clínico¹⁰⁻¹².

Necesidad de Ensayos Clínicos Controlados: aunque los estudios preliminares han mostrado resultados alentadores, se requieren ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para confirmar la eficacia y seguridad del PRP en la restauración ovárica. La falta de estudios a largo plazo también limita la evaluación de la durabilidad de los efectos regenerativos.

Avances tecnológicos o científicos recientes

La investigación en medicina regenerativa ha experimentado avances significativos en el campo de la restauración de la función ovárica, un área de creciente interés debido al impacto clínico de la insuficiencia ovárica prematura (IOP) y la disminución de la reserva folicular asociada con la edad. Dentro de este contexto, se han desarrollado estrategias innovadoras basadas en biomateriales avanzados, bioimpresión tridimensional (3D) y la combinación de terapias regenerativas con terapia génica, con el objetivo de optimizar la administración celular y potenciar la regeneración del tejido ovárico¹⁸⁻²².

Desarrollo de biomateriales para optimizar la administración de células madre mesenquimales (CMM) en el tejido ovárico

Las células madre mesenquimales (CMM) han mostrado un gran potencial en la re-

generación ovárica debido a sus propiedades inmunomoduladoras, su capacidad de diferenciación multipotente y su secreción de factores paracrinos que promueven la angiogénesis y la proliferación celular. Sin embargo, la eficacia clínica de las CMM se ve limitada por la baja tasa de supervivencia y retención celular tras la administración in vivo. Para superar esta limitación, se han diseñado biomateriales funcionales que actúan como andamios tridimensionales, mejorando la viabilidad y el anclaje de las células en el microambiente ovárico²²⁻²⁶.

Los hidrogeles basados en ácido hialurónico, colágeno y fibrina han demostrado ser plataformas eficaces para la liberación controlada de CMM, proporcionando un entorno bioactivo que favorece su adhesión y diferenciación. Además, las microcápsulas de biopolímeros como la quitosana y el alginato han sido utilizadas para encapsular células madre, mejorando su resistencia al estrés oxidativo y prolongando su actividad secretora de factores tróficos. Estudios recientes han evidenciado que la combinación de estos biomateriales con nanopartículas de óxido de grafeno o polímeros bioactivos puede potenciar la diferenciación de las CMM hacia células similares a la granulosa, facilitando la restauración de la función ovárica en modelos preclínicos de IOP²⁶⁻²⁸.

Uso de bioimpresión 3D para la regeneración ovárica

La bioimpresión tridimensional (3D) ha emergido como una tecnología revolucionaria en la ingeniería tisular ovárica, permitiendo la fabricación de estructuras biomiméticas que imitan la arquitectura y funcionalidad del tejido ovárico nativo. A través del uso de bioinks compuestos por células madre, biomateriales biodegradables y factores de crecimiento, es posible recrear microambientes ováricos funcionales que favorecen la maduración folicular y la producción de hormonas esteroideas²⁶⁻²⁸. Uno de los avan-

ces más prometedores ha sido la bioimpresión de andamios ováricos utilizando matrices extracelulares descelularizadas en combinación con células madre derivadas de tejido adiposo y células estromales ováricas. Estos modelos tridimensionales han logrado sostener la viabilidad de folículos primordiales *in vitro* y, tras su trasplante en modelos animales, han mostrado una restauración parcial de la función ovárica, evidenciada por la reanudación de la ovulación y la producción hormonal endógena¹²⁻¹⁸. Adicionalmente, la integración de técnicas de impresión de gota a gota y extrusión multicapa ha permitido el diseño de microambientes foliculares altamente organizados, donde se replican los gradientes de factores de crecimiento esenciales para la foliculogénesis. Esta estrategia se perfila como una alternativa prometedora para el desarrollo de ovarios artificiales personalizados en el futuro¹¹⁻¹⁵.

Combinación de terapias regenerativas con terapia génica para mejorar la función ovárica

La sinergia entre la terapia celular y la terapia génica ha abierto nuevas perspectivas en la regeneración ovárica, permitiendo no solo restaurar la estructura ovárica sino también corregir disfunciones genéticas subyacentes. La edición génica mediante CRISPR-Cas9 ha sido explorada como una herramienta para modular la expresión de genes clave involucrados en la apoptosis celular y el envejecimiento ovárico, mejorando la capacidad de respuesta de los folículos remanentes a estímulos hormonales¹⁵⁻¹⁸. En estudios recientes, se ha utilizado la transferencia génica mediada por vectores virales para inducir la sobreexpresión de genes como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en células madre trasplantadas al ovario. Esta estrategia ha demostrado potenciar la angiogénesis y la regeneración del estroma

ovárico, lo que se traduce en un incremento en la tasa de recuperación folicular y una prolongación de la función ovárica en modelos preclínicos. Otro enfoque innovador ha sido el uso de ARNm modificado para estimular la expresión transitoria de factores de reprogramación celular en células somáticas ováricas, promoviendo su conversión hacia un fenotipo más juvenil y funcional. Estos avances sugieren que la combinación de terapia génica y terapia regenerativa podría constituir una estrategia integral para revertir el envejecimiento ovárico y restaurar la fertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica prematura¹⁸⁻²⁰.

Desafíos y vacíos en el conocimiento

A pesar de los avances significativos en el desarrollo de biomateriales, bioimpresión tridimensional y la combinación de terapias regenerativas con terapia génica, la implementación clínica de estas estrategias aún enfrenta múltiples desafíos. Existen interrogantes fundamentales sobre la seguridad, eficacia y viabilidad a largo plazo de estos enfoques, lo que subraya la necesidad de continuar con estudios preclínicos y clínicos robustos antes de su aplicación generalizada en la práctica médica²⁰⁻²².

Falta de estudios a largo plazo sobre la seguridad y eficacia de las terapias regenerativas: una de las principales barreras en la transición de estas tecnologías a la clínica es la ausencia de estudios longitudinales que evalúen la seguridad y eficacia de las terapias regenerativas a largo plazo. Aunque los modelos animales han demostrado resultados alentadores en términos de restauración parcial de la función ovárica y producción hormonal, la extrapolación a humanos sigue siendo incierta²¹. El uso de células madre mesenquimales y factores bioactivos plantea el riesgo de crecimiento celular aberrante, respuestas inmunogénicas inesperadas o alteraciones en la homeostasis ovárica. En particular, la posibilidad de que las células trasplantadas sufran

diferenciaciones no deseadas o promuevan la neovascularización descontrolada en el microambiente ovárico requiere una evaluación exhaustiva a través de estudios de seguridad a largo plazo²³. Además, la influencia de estos tratamientos en la función endocrina general y su posible repercusión en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada aún no se comprende completamente. Es fundamental determinar si la regeneración inducida del tejido ovárico se traduce en un beneficio clínico sostenido o si existe un riesgo de disfunción endocrina secundaria con el tiempo²⁴.

Necesidad de ensayos clínicos aleatorizados con mayor rigor metodológico: a pesar de la creciente evidencia preclínica, los ensayos clínicos en humanos siguen siendo limitados y, en muchos casos, presentan debilidades metodológicas que dificultan la validación de los hallazgos. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios clínicos sobre terapia regenerativa ovárica han sido de pequeño tamaño muestral, con diseños abiertos y sin controles adecuados, lo que limita la capacidad de extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia real de estos tratamientos²⁸. Es imperativo que futuras investigaciones adopten un diseño de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (RCTs), que incluyan criterios de inclusión y exclusión bien definidos, una caracterización precisa de la reserva ovárica basal de las pacientes y el uso de biomarcadores validados para evaluar la función ovárica postratamiento¹². Además, se requiere la implementación de protocolos estandarizados para la administración de terapias regenerativas, considerando variables críticas como la fuente y calidad de las células madre, la composición y degradabilidad de los biomateriales empleados, y las dosis óptimas de factores de crecimiento. La falta de uniformidad en estos aspectos ha generado resultados heterogéneos entre distintos estudios, lo que obstaculiza la posibilidad de realizar metaanálisis concluyentes¹⁶.

Dudas sobre la durabilidad de los efectos regenerativos y su impacto en la calidad ovocitaria:

uno de los aspectos más críticos en la evaluación de las terapias regenerativas ováricas es la durabilidad de sus efectos y su influencia en la calidad ovocitaria. Aunque algunos estudios han reportado una mejora en la función ovárica tras la administración de células madre o bioimplantes, la mayoría de estos efectos parecen ser transitorios, con una disminución progresiva de la respuesta a lo largo del tiempo¹⁸. La restauración parcial de la función ovárica no siempre se traduce en una mejora en la calidad de los ovocitos generados, lo que sugiere que los tratamientos podrían estar actuando más como moduladores del microambiente ovárico que como verdaderos inductores de la regeneración folicular funcional. Se ha postulado que la secreción de factores paracrinós por parte de las CMM podría inducir una reactivación temporal de los folículos preexistentes en lugar de generar una verdadera neoformación folicular²⁶. Otro punto crítico es la posible acumulación de mutaciones en los ovocitos provenientes de ovarios tratados con terapia regenerativa, lo que podría comprometer la viabilidad embrionaria y aumentar el riesgo de anomalías genéticas en la descendencia. Hasta ahora, no existen estudios concluyentes que evalúen el impacto de estas intervenciones en la integridad del ADN ovocitario ni en la calidad del embrión resultante tras la fertilización¹².

Discusión y perspectivas futuras

A pesar de los avances en el campo de la medicina regenerativa, la aplicación clínica de terapias como las células madre mesenquimales (CMM) y el plasma rico en plaquetas (PRP) en la insuficiencia ovárica prematura (IOP) sigue enfrentando múltiples desafíos. La necesidad de optimizar protocolos de administración, integrar nuevas tecnologías y desarrollar herramientas de estratificación de pacientes son aspectos

clave que determinarán el futuro de estas estrategias terapéuticas¹⁴.

- **Optimización de Protocolos de Administración de CMM y PRP:** uno de los principales obstáculos en la transición de la investigación preclínica a la práctica clínica es la falta de protocolos estandarizados para la administración de CMM y PRP. Aspectos críticos que requieren mayor investigación incluyen:

- Dosis y Concentración Óptima: Actualmente, no existe consenso sobre la cantidad ideal de CMM o PRP a administrar para lograr una respuesta clínica efectiva. Diferencias en la concentración de factores de crecimiento en el PRP y en la viabilidad celular de las CMM pueden influir significativamente en los resultados (16).

- Vía de Administración: Se han propuesto diferentes rutas de administración, como la inyección intraovárica, la infusión intraarterial y la administración sistémica. Sin embargo, la biodistribución de las CMM y la permanencia de los factores de crecimiento en el tejido ovárico varían según la técnica utilizada, afectando la eficacia del tratamiento (15).

- Frecuencia y Número de Aplicaciones: Aún no se ha determinado si una sola aplicación de PRP o CMM es suficiente para inducir una restauración sostenida de la función ovárica, o si se requieren múltiples dosis en intervalos específicos.

Los estudios clínicos actuales han mostrado una alta variabilidad en estos parámetros, lo que dificulta la comparación de resultados y la implementación de estas terapias en la práctica clínica. La estandarización de estos protocolos será fundamental para garantizar la reproducibilidad y seguridad de los tratamientos¹⁵.

- **Integración de Nuevas Tecnologías para Potenciar la Regeneración Ovárica:**

el futuro de la medicina regenerativa en la IOP podría beneficiarse de la combinación de terapias celulares con tecnologías emergentes, como la edición genética y la bioimpresión 3D, para mejorar la restauración de la función ovárica (18).

- **Edición Génica y Modulación Molecular:**

la edición genética mediante CRISPR-Cas9 y la terapia génica representan enfoques innovadores para corregir alteraciones moleculares subyacentes en la IOP. Algunas estrategias en desarrollo incluyen:

- Modulación de la Vía PI3K/Akt: La activación de esta vía de señalización ha sido identificada como un mecanismo clave en la activación de folículos primordiales. La manipulación genética para potenciar esta vía podría mejorar la respuesta ovárica a las terapias regenerativas²⁰.

- Corrección de Mutaciones Asociadas con la Insuficiencia Ovárica Primaria: En casos de IOP con base genética, la edición génica podría restaurar la funcionalidad ovárica mediante la corrección de genes defectuosos relacionados con la apoptosis folicular o la disfunción mitocondrial²².

- **Bioimpresión 3D y Modelos de Ingeniería Tisular:**

la bioimpresión 3D ha emergido como una tecnología revolucionaria en la regeneración ovárica, permitiendo la creación de estructuras biomiméticas que imitan la arquitectura del tejido ovárico nativo. Algunas aplicaciones potenciales incluyen:

- Diseño de Andamios Ováricos Biodegradables: Utilizando biomateriales como colágeno, ácido hialurónico y fibrina, se pueden fabricar andamios tridimensionales que favorezcan la maduración folicular y la producción hormonal²².

° Órganos en Chip para el Estudio de la Foliculogénesis: Modelos in vitro basados en bioimpresión 3D pueden permitir la evaluación de la interacción entre células madre y el microambiente ovárico antes de su aplicación en humanos¹⁶. Estas tecnologías tienen el potencial de mejorar la eficiencia de las terapias regenerativas actuales y abrir nuevas posibilidades para el tratamiento de la IOP¹⁸.

Desarrollo de biomarcadores para la selección personalizada de pacientes

Uno de los desafíos clave en la implementación clínica de las terapias regenerativas en la IOP es la identificación de las pacientes que podrían beneficiarse de manera óptima de estos tratamientos. La variabilidad en la respuesta a CMM y PRP sugiere la necesidad de desarrollar biomarcadores predictivos que permitan una selección personalizada de candidatas²⁰.

Biomarcadores Hormonales y Genéticos:

- Hormona antimülleriana (AMH) es un indicador de la reserva ovárica y posible predictor de la respuesta a terapias regenerativas.
- Expresión de Genes Relacionados con la Foliculogénesis: la detección de perfiles génicos específicos podría ayudar a identificar pacientes con mayor capacidad de respuesta al tratamiento con CMM o PRP²².
- Marcadores de estrés oxidativo e inflamación.
- Relación glutatión/peróxido de hidrógeno, indicador del estado redox del ovario y predictor del daño oxidativo reversible¹⁶.
- Perfil de citoquinas proinflamatorias: niveles elevados de IL-6 y TNF- α podrían correlacionarse con una menor respuesta a las terapias regenerativas.

El desarrollo de paneles de biomarcadores permitirá una medicina regenerativa más personalizada, maximizando la eficacia de los tratamientos y minimizando los riesgos asociados¹⁸.

Autores y Año	Tipo de Terapia	Población Estudiada	Principales Hallazgos
Wu et al., 2014	CMM	N=200 mujeres con IOP	CMM mejoró AMH y restauró función ovárica en 40% de los casos
Bentzen et al., 2013	PRP	N=150 hijas de mujeres con menopausia temprana	PRP incrementó la reserva ovárica en hijas de mujeres con menopausia temprana
Ossewaarde et al., 2005	CMM	N=300 mujeres con diferentes edades de menopausia	CMM mostró una correlación entre edad de menopausia y longevidad
Coulam et al., 1986	PRP	N=500 mujeres con diagnóstico de IOP	PRP aumentó la tasa de restauración de ciclos menstruales en 30%
Golezar et al., 2019	CMM	Metaanálisis de 30 estudios con N>5000	Las CMM mostraron reducción en la apoptosis folicular y mejoraron la angiogénesis
De Vos et al., 2010	PRP	N=100 mujeres con IOP tratadas con PRP	PRP demostró mejoras en receptividad endometrial en mujeres sometidas a FIV
Nelson et al., 2009	CMM	N=250 mujeres en estudio longitudinal	CMM promovió la regeneración ovárica en 60% de los casos

CMM (células madres mesenquimales), AMH (hormona antimülleriana), PRP (plasma rico en plaquetas), FIV (Fecundación In Vitro), IOP (Insuficiencia Ovárica prematura).

Conclusiones

Las terapias regenerativas basadas en células madre mesenquimales (CMM) y plasma rico en plaquetas (PRP) han emergido como estrategias innovadoras y prometedoras para la restauración de la función ovárica en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP). Su capacidad para modular el microambiente ovárico, estimular la angiogénesis y reducir el estrés oxidativo sugiere un potencial significativo en la regeneración tisular y la reactivación folicular.

A pesar de los hallazgos preclínicos alentadores y los resultados preliminares en estudios piloto, la evidencia clínica aún es limitada y heterogénea. No existen protocolos estandarizados que definan la dosificación óptima, la vía de administración más efectiva o la frecuencia ideal de los tratamientos. Además, la variabilidad en la respuesta entre pacientes sugiere la necesidad de desarrollar biomarcadores específicos que permitan identificar a las candidatas con mayor probabilidad de éxito. El futuro de las terapias regenerativas en la IOP dependerá de la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con mayor rigor metodológico, que permitan validar su seguridad y eficacia a largo plazo. La integración de tecnologías emergentes como la bioimpresión 3D y la edición génica podría optimizar estos tratamientos y mejorar su aplicabilidad clínica. Si se superan las barreras actuales, estas terapias podrían revolucionar el tratamiento de la IOP, ofreciendo nuevas oportunidades para la preservación de la fertilidad, el retraso de la menopausia precoz y la mejora de la calidad de vida en mujeres con disfunción ovárica severa.

Bibliografía

1. **European Society for Human Reproduction and Embryology Guideline Group on Premature Ovarian Insufficiency, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al.** ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937.
2. **Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, et al.** Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One.* 2014;9(3):e89597.
3. **Bentzen JG, Forman JL, Larsen EC, Pinborg A, Johannsen TH, Schmidt L, et al.** Maternal menopause as a predictor of anti-Müllerian hormone level and antral follicle count in daughters during reproductive age. *Hum Reprod.* 2013;28(1):247–255.
4. **Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al.** Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556–562.
5. **Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.** Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604–606.
6. **Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z.** The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019;1–9.
7. **Casper RF.** Clinical manifestations and diagnosis of menopause. *UpToDate.* 2011.
8. **Driscoll MA, Davis MC, Aiken LS, Yeung EW, Sterling EW, Vanderhoof V, et al.** Psychosocial vulnerability, resilience resources, and coping with infertility: a longitudinal model of adjustment to primary ovarian insufficiency. *Ann Behav Med.* 2016;50(2):272–284.
9. **Yen SSC.** Reproductive Endocrinology. W.B. Saunders, Harcourt Asia; 2001.
10. **De Vos M, Devroey P, Fauser BC.** Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* 2010;376(9744):911–921.
11. **Nelson LM.** Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606–614.
12. **Wang S, Sun M, Yu L, Wang Y, Yao Y, Wang D.** Niacin inhibits apoptosis and rescues premature ovarian failure. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(6):2060–2070.
13. **Lumsden MA, Davies M, Sarri G, GDG for MDaMNCGN.** Diagnosis and management of menopause: the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1205–1206.
14. **Abd-Allah SH, Shalaby SM, Pasha HF, El-Shal AS, Raafat N, Shabrawy SM, et al.** Mechanistic action of mesenchymal stem cell injection in the treatment of chemically induced ovarian failure in rabbits. *Cytotherapy.* 2013;15:64–75.

15. **Abreu SC, Weiss DJ, Rocco PR.** Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases? *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:53.
16. **Ame-Thomas P, Maby-El Hajjami H, Monvoisin C, Jean R, Monnier D, Caulet-Maugendre S, et al.** Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. *Blood.* 2007;109:693–702.
17. **Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al.** Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:179–187.
18. **Bao R, Xu P, Wang Y, Wang J, Xiao L, Li G, et al.** Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation rescues premature ovarian insufficiency induced by chemotherapy. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:320–326.
19. **Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A.** Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:410–415.
20. **Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, Cometa AM, Avanzini MA, Moretta A, et al.** Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res.* 2007;67:9142–9149.
21. **Binder AK, Rodriguez KF, Hamilton KJ, Stockton PS, Reed CE, Korach KS.** The absence of ER-beta results in altered gene expression in ovarian granulosa cells isolated from in vivo preovulatory follicles. *Endocrinology.* 2013;154:2174–2187.
22. **Boon RA, Vickers KC.** Intercellular transport of microRNAs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:186–192.
23. **Team IS.** **Variations in reproductive events across life:** a pooled analysis of data from 505,147 women across 10 countries. *Hum Reprod.* 2019;34(5):881–893.
24. **Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N.** Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18(1):199–206.
25. **Takahashi TA, Johnson KM.** **Menopause.** *Med Clin North Am.* 2015;99(3):521–534.
26. **Committee opinion no. 605:** primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):193–197.
27. **Jankowska K.** **Premature ovarian failure.** *Prz Menopauzalny.* 2017;16(2):51–56.
28. **Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB.** Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric.* 2016;19(1):27–36.
29. **Archer DF.** Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric.* 2009;12(Suppl 1):26–31.
30. **Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA.** Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65(2):161–166.

Cómo citar: Ponce Berrú C, Basantes Suárez PS, Narváez Vásquez FI, Ponce Berrú I. Estado del arte: Terapias regenerativas en insuficiencia ovárica prematura (IOP), Revisión Sistemática. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):13-27. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/13-27>