

Fertilidad y anticoncepción en el período de transición

Dra. Indira Centeno,¹ Dra. Paula Cortiñas.²

¹Ginecólogo. MsSc Biología de la Reproducción Humana. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. ²Ginecólogo. MsSc Biología de la Reproducción Humana. Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti. Salud Chacao.

CONTENIDO:

1. Asesoría a la mujer que desea un embarazo
2. Preservación de óvulos
3. Técnicas de fertilización asistida
4. Anticoncepción hormonal
5. Anticoncepción no hormonal
6. Suspensión o cambio de anticoncepción a terapia hormonal menopáusica

1. Asesoría a la mujer que desea un embarazo

La edad materna es un factor determinante en reproducción, pues a partir de los 30 años el potencial de fecundidad de la población disminuye de forma progresiva y alcanza un mínimo, aproximadamente, a la edad de 40 años, mientras que las tasas de abortos espontáneos aumentan de forma logarítmica durante esa misma década (1-3), alcanzan entre 10 % a 15 % en las mujeres < 30 años, se aproximan a 50 % en las de 40 años y se incrementan a más de 90 % en mujeres mayores de 45 años (4) (Figura 1).

Con las nuevas alternativas terapéuticas en reproducción asistida, no cabe duda de que los especialistas en medicina reproductiva están tratando a un mayor número de pacientes con infertilidad y pérdida de embarazo recurrentes asociados a la edad, lo cual lleva a los obstetras a enfrentarse con el manejo de embarazos que a menudo se ven complicados por la edad avanzada y por las comorbilidades. Las mujeres mayores de 40 años tienen una mayor propensión a desarrollar enfermedades crónicas, entre ellas obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, preeclampsia, embarazo pretérmino, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal. Debido a esto, las tasas de mortalidad materna aumentan significativamente en las mujeres >35 años, y de manera aún más pronunciada en las de más de 40 años (5-8).

Durante la asesoría sobre fertilidad en la mujer mayor de 40 años, tanto para saber las posibilidades de embarazo espontáneo, como para establecer el pronóstico de las técnicas de reproducción asistida, es mandatorio evaluar la reserva ovárica, que tiene como fundamento

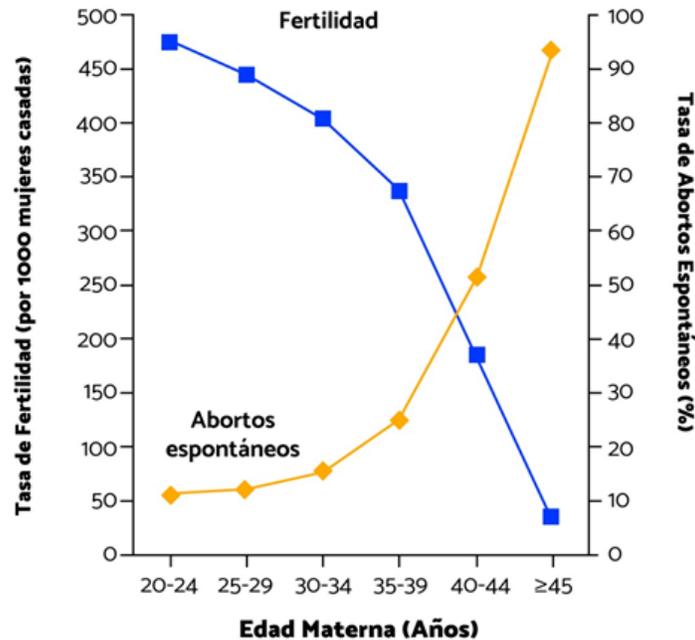


Figura 1.
Tasa de fertilidad y de abortos según la edad.

medir la cantidad de folículos primordiales presentes en los ovarios y la habilidad de estos para responder a la estimulación ovárica controlada (EOC) en los tratamientos de fertilidad. Las principales pruebas usadas en la determinación de la reserva ovárica, según el comité práctico de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), son: FSH, hormona anti-mulleriana (HAM), conteo de folículos antrales, inhibina B y prueba de clomifeno (Tabla 1) (9-12).

El objetivo fundamental de evaluar la reserva ovárica es lograr identificar a las pacientes con baja reserva ovárica, no obstante, ninguna de estas pruebas da información sobre la calidad de los ovocitos. Toner y col. (13), afirman que los niveles de FSH son una medida de la cantidad de ovocitos, mientras que la edad de la paciente sigue siendo el mejor índice de calidad ovocitaria. Por lo cual, el pronóstico de fertilidad es mejor en mujeres menores de 35 años con FSH moderadamente elevada, en comparación con las mujeres mayores de 35 años que tienen FSH dentro del rango de la normalidad. Por otro

lado, Massie y col. (14), plantean que la disminución de la reserva folicular conduce a un incremento en los niveles de FSH, generando un impacto negativo en el desarrollo y la calidad ovocitaria, por la disminución del número de mitocondrias, con incremento en los radicales libres, los cuales modifican las proteínas intracelulares, lípidos, ácidos nucleicos, macromoléculas y alteran el ARN mensajero. También se producen anomalías del huso meiótico, que dan lugar a una disyunción cromosómica y a embriones anormales que bien no logran implantarse o evolucionan hacia un aborto espontáneo.

Las pruebas de reserva ovárica no son infalibles y por lo tanto no deben considerarse como el único criterio para negarle la oportunidad a una paciente de ir a una terapia de reproducción asistida. Una alteración en las pruebas es un indicador de mal pronóstico, pero no necesariamente de imposibilidad de lograr embarazo, sin embargo, permite definir a una paciente de baja respuesta durante los ciclos de reproducción asistida.

La definición de baja reserva ovárica ha sido muy

Tabla 1.
Pruebas utilizadas en la determinación de la reserva ovárica.

	Determinación Sérica de FSH	Determinación Sérica de HAM	Contaje Folículos Antrales	Determinación sérica de Inhibina B	Prueba de clomifeno
Día	2 -3 día del CM	Cualquier momento del CM	2-3 día del CM	2-3 día del CM	2-3 día del CM y 10 del CM
Punto de corte	10-20 IU/l	0,2 -0,7 ng/ml	3-10 folículos de 2 a 10 mm	40-45 pg/ml	Dosis: 50 mg/día por 5 días (a partir del 5to día del CM) FSH día 10: 10-22 UI/ml
Baja Respuesta					
Sensibilidad	10 % - 80 %	40 % - 97 %	9 % - 73 %	40 % - 80 %	35 % - 98 %
Especificidad	83 % - 100 %	78 % - 92 %	73 % - 100 %	64 % - 90 %	68 % - 98 %
No embarazo					
Sensibilidad	7 % - 58 %	Evidencia insuficiente	8 % - 33 %	Evidencia insuficiente	23 % - 61 %
Especificidad	43 % - 100 %	Evidencia insuficiente	4 % - 100 %	Evidencia insuficiente	67 % - 100 %
Confiabilidad	Limitada	Buena	Buena	Limitada	Limitada
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> •Uso Frecuente. •VPP en pacientes baja respondedoras es mayor a medida que aumenta la edad. 	<ul style="list-style-type: none"> •Se realiza en cualquier momento del CM. •Constante entre un ciclo y otro. •Mejor predictor de respuesta baja y alta. •No depende del eje H-H-O. •No varía con la toma de ACO, en los primeros meses de embarazo o en la amenorrea primaria. 	<ul style="list-style-type: none"> •Fácil de realizar. •Económico. 		<ul style="list-style-type: none"> •Altamente sensible, como la FSH.
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> •Baja sensibilidad y poco confiable. •No es suficientemente sensible para su utilidad clínica. •Requiere determinación concomitante de estradiol. •Solo se debe hacer en fase folicular temprana. •Requiere indemnidad del eje H-H-O. •No detecta respuestas ováricas elevadas. •Variabilidad intra e interciclo menstrual. 	<ul style="list-style-type: none"> •No predice tasa de no embarazo. 	<ul style="list-style-type: none"> •Baja sensibilidad •Gran variabilidad por el observador e inter observador. 	<ul style="list-style-type: none"> •Solo se puede hacer en la fase folicular temprana. •No predice tasa de no embarazo. 	<ul style="list-style-type: none"> •Baja confiabilidad •Hay que utilizar medicación. •Dos mediciones de laboratorio.

debatida por la gran variabilidad de criterios usados. Debido a esto, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), realizó un consenso en el que se establecieron los Criterios de Boloña para la paciente baja respondedora, que son los siguientes (15):

- Edad materna avanzada (≥ 40 años) o cualquier otro factor de riesgo de baja respuesta a la estimulación ovárica (endometriosis severa, cirugía ovárica previa, quimio o radioterapia).
- Baja respuesta folicular previa (≤ 3 folículos con una estimulación ovárica convencional).
- Prueba de reserva ovárica alterada (Contaje de folículos antrales: 5 - 7 folículos, HAM: 0,5 – 1,1 ng/ml).

Al menos dos de los tres parámetros deben estar presentes. Dos episodios de baja respuesta ovárica, en ausencia de edad avanzada o pruebas de reserva ovárica alterada, es suficiente para definir una paciente como baja respondedora.

Ante este grupo de pacientes, existe una gran diversidad de protocolos de estimulación en los procedimientos de fertilidad, desde el uso previo de anticonceptivos orales para regular el día de inicio de la menstruación y homogenizar la cohorte folicular, con un tiempo de uso no mayor de 10 a 14 días, para evitar la supresión de la respuesta folicular, y luego continuar con la combinación de análogos agonistas o antagonistas de GnRH y dosis altas de gonadotropinas, hasta terapias adyuvantes durante la estimulación ovárica tales como: hormona de crecimiento, testosterona, inhibidores de aromatasas, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA), citrato de clomifeno, L- arginina, coenzima Q-10 y aspirina (16).

2. Preservación de óvulos

A pesar de que no existe el tratamiento ideal para la infertilidad relacionada con la edad materna avanzada, la criopreservación de tejido ovárico, ovocitos y embriones a edades más tempranas, es una herramienta para preservar el potencial reproductivo en un determinado grupo de pacientes. Entre ellas se encuentran las que

van a ser sometidas a tratamientos gonadotóxicos (quimioterapia, radioterapia), endometriosis ovárica severa, pacientes con predisposición genética a insuficiencia ovárica, así como las que desean posponer la maternidad por razones personales. A pesar de que el óvulo es una de las células más criosensibles, el desarrollo de nuevas técnicas de congelación, conocidas como vitrificación (congelación lenta), ha permitido mejorar las tasas de éxito en reproducción asistida, siendo las tasas de nacidos vivos de ovocitos congelados entre 24 % y 18 % en las edades comprendidas de 30 a 35 años. La efectividad de la criopreservación de ovocitos para mujeres mayores de 35 años es baja, por lo que se recomienda realizar la criopreservación de óvulos o embriones antes de esa edad. Por lo antes expuesto, el banco de óvulos es una excelente alternativa para preservación futura de la fertilidad (17, 18).

3. Técnicas de fertilización asistida

A menudo se ofrece tratamientos de infertilidad con técnicas de baja y alta complejidad, bajo estimulación ovárica controlada, con el objeto de potenciar la probabilidad de alcanzar un embarazo. Sin embargo, el porcentaje de éxito tras las intervenciones médicas disminuye rápidamente a medida que aumenta la edad de las mujeres. En las pacientes sometidas a ciclos de fertilización *in vitro*, las tasas de abortos espontáneos son similares a la de los ciclos naturales: 15 % en mujeres < 35 años, 25 % en mujeres ≥ 40 años y 70 % en mujeres ≥ 45 años. De la misma manera, el reporte de tasa de nacidos vivos en ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) con óvulos propios es de 39,9 % en mujeres < 35 años. Esta tasa disminuye a 31,6 % entre los 35 y 37 años, 21,1 % entre 38 y 40 años, 11,1 % entre los 41 a 42 años, 5,2 % entre los 43 a 44 años y 1,6 % en mujeres > 44 años (19).

La introducción de nuevas técnicas tales como el diagnóstico preimplantación (PGD), donación de óvulos y preservación de la fertilidad a través de criopreservación ha minimizado el impacto de la edad en la fertilidad, mejorando las tasas de nacidos vivos y disminuyendo la de abortos (20).

La toma de biopsia de células embrionarias (blastómeras) con la finalidad de lograr identificar

embriones cromosómica o genéticamente normales antes de la transferencia embrionaria, conocida como PGD, disminuye la tasa de abortos en ciclos de FIV, especialmente en mujeres en edad avanzada para la maternidad (21). Por otro lado, la tasa de nacidos vivos en mujeres sometidas a procedimientos de alta complejidad con donación de gametos es 55,9 % para embriones frescos transferidos, y 40,2 % para embriones congelados (17). La Sociedad Americana de Tecnología Reproductiva (SART), en su último reporte de 2014, lo desglosa de la siguiente manera: 56 % para < 35 años, 52 % entre 45 a 49 años y 48 % para >50 años (22).

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva considera que no se debe proporcionar tratamientos inútiles a pacientes por encima de 50 años, por lo cual se debe tratar de desalentar a las mujeres entre los 50 y 55 años; además, la donación de óvulos e implantación de embriones en mujeres entre 45 a 50 años debe realizarse bajo las siguientes condiciones (23-25):

- Consentimiento informado.
- Historia médica y examen físico completo, el cual debe incluir evaluación cardiovascular y referencia a medicina materno fetal para discutir el riesgo de embarazo en edad materna avanzada.
- Evaluación psicológica.
- Evaluación de la cavidad uterina, a través de histerosalpingografía e histeroscopia.
- Detección de enfermedades infecciosas, virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1/HIV-2).
- Determinación de anticuerpos hepatitis C, antígeno de superficie B.
- Pruebas serológicas para sífilis, *Neisseria Gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.
- Títulos de anticuerpos para rubeola y varicela.
- Grupo sanguíneo y factor Rh.

4. Anticoncepción hormonal

La probabilidad de embarazo durante la transición menopáusica, aunque infrecuente, es posible. Por encima de los 50 años el embarazo es un evento raro, pero entre 40 y 44 años el riesgo de embarazo es de 10 % - 20 % y entre 45 y 49 alrededor de 12 % (26). Es por esta razón que se debe recomendar la anticoncepción en pacientes que no deseen embarazo y tengan relaciones sexuales no protegidas durante este periodo.

El embarazo en mujeres mayores de 40 años acarrea riesgos a la madre y al feto en comparación con la gestación a menor edad (26), como diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia, y anomalías congénitas, que amenazan la vida de ambos (27, 28). Igualmente, la mortalidad materna después de los 40 años aumenta por la mayor frecuencia de las comorbilidades, lo que hace necesaria una anticoncepción adecuada (27).

La efectividad de los métodos anticonceptivos en la perimenopausia es más alta, en la mayoría de los casos, debido a que la fertilidad es menor (28), sin embargo, algunos métodos que dependan del ciclo menstrual, como la abstinencia periódica, podrían tener una disminución de la eficacia en este grupo de mujeres.

La edad no es una contraindicación para el uso de anticoncepción hormonal, pero pueden serlo los factores de riesgo o las comorbilidades que presente la mujer en la transición menopáusica. Toda paciente que sea candidata para el uso de anticoncepción hormonal debe ser evaluada de forma exhaustiva para descartar alguna patología que contraindique su uso. Igualmente, debe evaluarse la presencia de trastornos menstruales o síntomas climatéricos para poder recomendar el método anticonceptivo que tenga como beneficio colateral la mejoría de estos síntomas.

Las principales ventajas del uso de anticonceptivos hormonales en la transición menopáusica son:

- Anticoncepción: en la transición menopáusica hay una disminución de la fertilidad, pero hay riesgo de embarazo no planificado.

- Control del sangrado: los trastornos menstruales son frecuentes en la transición menopáusica por disminución de la reserva folicular que da lugar a una disfunción ovulatoria caracterizada por menores niveles de estradiol en la fase proliferativa y una fase luteal desfasada. También puede haber aumento de la producción de estradiol sin oposición progestagénica dando lugar a hiperplasia endometrial y ciclos más largos (29). En mujeres con relaciones no protegidas y trastornos menstruales, la anticoncepción hormonal es una alternativa segura.
- Prevención de patología endometrial: la disfunción ovulatoria y el desbalance hormonal que genera, da lugar a trastornos del tejido endometrial como maduración irregular del endometrio o hiperplasia, que puede progresar a cáncer de endometrio si persiste la estimulación estrogénica sin oposición. La prevención del cáncer de endometrio con el uso de anticonceptivos orales es de 34 % (30).
- Prevención de cáncer de ovario: se ha evidenciado una disminución de 40 % de cáncer de ovario. No se modifica el riesgo para cáncer de mama y colorectal (30).
- Alivio de síntomas climatéricos en pacientes con riesgo de embarazo.

La anticoncepción reversible prolongada, LARC (*Long-Acting Reversible Contraception*), que incluye los dispositivos intrauterinos de cobre y liberador de levonorgestrel y el implante subdérmico, debido a que no contienen estrógeno en su composición y su acción es prolongada, son los métodos anticonceptivos que más se recomiendan en pacientes por encima de los 40 años (27).

Tipos de anticoncepción hormonal durante la transición menopáusica:

- Combinados: deben descartarse comorbilidades que contraindiquen el uso de estrógenos. En general, no se recomienda el uso de anticoncepción hormonal combinada, por el riesgo de tromboembolismo venoso, ACV

(accidente cerebrovascular) o infartos, en mujeres mayores de 50 años (31), edad a la cual es deseable cambiar a otro método anticonceptivo (26). Sin embargo, existen beneficios de la anticoncepción combinada que deben considerarse en la elección del método: mejoran los síntomas climatéricos (32), regulan de forma eficiente el sangrado menstrual, no tienen efecto sobre la densidad mineral ósea (33, 34) y disminuyen el riesgo de cáncer de ovario y endometrio (30, 32).

Opciones de anticoncepción hormonal combinada:

- o Tabletas con etinilestradiol (15-30 mcg) o estradiol y progestágeno. Se recomienda el uso de tabletas que contengan estradiol o la menor dosis posible de etinilestradiol (15 o 20 mcg) (32, 35, 36), además de combinaciones con levonorgestrel o noretisterona debido a la menor incidencia de eventos trombóticos comparado con otros progestágenos (26, 35).
- o Anticonceptivos combinados parenterales: parches, inyecciones y anillo vaginal. La vía parenteral, debido a que tiene una farmacodinamia distinta, permite que haya niveles mayores de estrógeno con el parche y las inyecciones al comparar con el anticonceptivo oral combinado (37); en cambio, los niveles de estrógeno con el anillo vaginal son menores si se comparan con el anticonceptivo oral (38). A pesar de la diferencia en los niveles séricos de estrógenos de ambos tipos de anticoncepción, se ha determinado que tanto el parche como el anillo tienen una mayor incidencia de tromboembolismo al comparar con un anticonceptivo oral con levonorgestrel (39). Existen pocos estudios con respecto al efecto de los anticonceptivos combinados inyectables sobre el perfil de coagulación, sin embargo, pareciera generar un menor riesgo de trombosis que los anticonceptivos orales (40).

- Solo progestágeno: oral o parenteral. La principal ventaja es que no aumenta el riesgo de trombosis venosa, infarto o ACV (25). Sin embargo, en pacientes fumadoras, con

antecedentes de tromboembolismo venoso, con mutación del factor V de Leiden y polimorfismo de metileno tetrahidrofolato reductasa, puede haber un aumento ligero del riesgo con el uso de progestágenos inyectables (41).

Tipo de anticonceptivos con solo progestágenos:

- o Enantato de noretisterona y acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D): este tipo de anticoncepción tiene la ventaja que genera amenorrea en la mayoría de los casos y se recomienda en pacientes con dismenorrea y sangrado menstrual abundante. El AMP-D no se recomienda como anticonceptivo de primera línea debido a su efecto deletéreo sobre la densidad mineral ósea (34, 42) y el perfil lipídico. La pérdida de la densidad mineral ósea se debe al hipoestrogenismo inicial que genera el AMP, pero se recupera al suspender el tratamiento y no se potencia con la menopausia. Estudios observacionales han determinado que disminuye el riesgo de cáncer de ovario y endometrio (25). No se recomienda a pacientes por encima de 40 años que posteriormente deseen quedar embarazadas por la amenorrea y el retraso del retorno a la fertilidad que puede producirse una vez suspendido su uso (28).
- o Implante de etonorgestrel o levonorgestrel: requiere de personal entrenado para su inserción y puede dar lugar a patrones de sangrado molestos para la paciente. Su eficacia anticonceptiva es alta, cercana al 99 % (28).
- o Desogestrel o progesterona micronizada a dosis altas: no afecta el riesgo de trombosis, accidente cerebrovascular (ACV) o infarto y no tiene influencia sobre la densidad mineral ósea (43). Puede producir patrones de sangrado molestos, aunque con menor frecuencia que los progestágenos inyectables.
- o Sistema intrauterino (SIU) liberador de levonorgestrel: es uno de los métodos anticonceptivos recomendados en la menopausia debido a que presenta pocas

contraindicaciones en este grupo. Hay dos tipos de endoceptivo: uno con una duración de 5 años y otro con duración de 3 años con menor dosis y diámetro que facilita la inserción en pacientes perimenopáusicas (43). En combinación con bajas dosis de estradiol, mejora los síntomas manteniendo la eficacia anticonceptiva (44). Es el método más efectivo para el tratamiento del sangrado menstrual abundante por lo que está indicado principalmente en mujeres que presentan sangrado uterino abundante o dismenorrea, que no desean embarazo (43, 45). Igualmente brinda protección contra el cáncer de endometrio en pacientes en riesgo.

- o Anticoncepción de emergencia: no hay ninguna consideración distinta con respecto a las mujeres más jóvenes (27).

5. Anticoncepción no hormonal:

Las opciones no hormonales pueden ser reversibles o definitivas. Es frecuente que la mujer al final de la vida reproductiva desee anticoncepción definitiva, debido a que la mayoría ha completado su descendencia. La anticoncepción no hormonal se recomienda en pacientes que tengan alguna contraindicación al uso de opciones hormonales o en pacientes que lo deseen y no tengan indicación para la opción hormonal.

- Dispositivo intrauterino: los dispositivos de cobre son los que se utilizan más frecuentemente. Su uso puede extenderse hasta el inicio de la menopausia si se insertan después de los 40 años (25). Es el método recomendado en pacientes con alguna contraindicación para la anticoncepción hormonal que no tengan alguna patología endometrial (32). Es el método anticonceptivo no hormonal reversible más eficaz (28).
- Métodos de barrera: se recomiendan en pacientes sin pareja estable o con relaciones sexuales esporádicas.

- o Preservativos: la principal ventaja de este

método es que además evita las enfermedades de transmisión sexual. Tiene una efectividad menor que los anticonceptivos hormonales y los dispositivos intrauterinos, cerca del 82 % (37).

- o Diafragma: tiene una efectividad de 88 %, pero no previene las enfermedades de transmisión sexual (37). Debe combinarse con un espermaticida.
- o Esponja: efectividad de 76 % y no previene enfermedades de transmisión sexual (37). Debe combinarse con un espermaticida.
- Esterilización: se recomienda en pacientes que hayan completado su maternidad y desean un método no reversible. La esterilización puede ser quirúrgica vía abdominal o con microinsertos por vía histeroscópica, como Essure® (32). La ventaja de la vía histeroscópica es que se evita la anestesia general y las posibles lesiones abdominales derivadas de la laparoscopia (27); sin embargo, la principal desventaja es que requiere un entrenamiento adecuado para evitar fallas del método. En mujeres con pareja estable, la vasectomía es un método con menos complicaciones y alta efectividad comparado con la esterilización femenina.
- Métodos naturales: los métodos de abstinencia periódica o el del moco cervical no se recomiendan en la transición menopáusica debido a la alta frecuencia de irregularidades menstruales que disminuyen la eficacia de estos métodos.

6. Suspensión o cambio de anticoncepción a terapia hormonal menopáusica

Para decidir cuándo suspender la anticoncepción hormonal se realiza la medición de la FSH en el último día de descanso de la pastilla o posterior a una suspensión de dos semanas, especialmente en pacientes que desarrollen síntomas durante el periodo sin hormonas o que tengan una disminución significativa del

volumen de sangrado menstrual (32). En pacientes con anticonceptivos en base a progestágenos, se les puede realizar medición de FSH durante la toma en mujeres mayores de 50 años con amenorrea (31). Si la FSH es mayor de 30 UI/L en dos medidas distanciadas por 6 semanas, se puede suspender la anticoncepción (28). En el caso de AMP-D, se debe hacer la medición de FSH en dos ocasiones con 90 días de separación el día de la colocación de la inyección (28). Independientemente de la presencia de menstruaciones, la anticoncepción puede ser suspendida cuando la mujer tiene 55 años o más, porque la probabilidad de embarazo a esa edad es prácticamente nula (25).

En mujeres menores de 50 años, la anticoncepción no hormonal puede suspenderse si no ha habido menstruaciones en el lapso de 2 años, en mujeres entre 50 y 55 años, una amenorrea de 1 año es suficiente para suspender la anticoncepción no hormonal (46).

REFERENCIAS

1. Stoop D, Silber S, Cobo A. Fertility preservation for age-related fertility decline- authors' reply. *Lancet*. 2015; 385 (9967): 507-508.
2. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013; 19 (1): 67-83.
3. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 997: 93-104.
4. Heffner LJ. Advanced maternal age--how old is too old? *N Engl J Med*. 2004; 351(19): 1927-1929.
5. Carolan M. Maternal age \geq 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery*. 2013; 29 (5): 479-489.
6. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004; 104 (4): 727-733.
7. Haavaldsen C, Sarfraz AA, Samuelson SO, Eskild A. The impact of maternal age on fetal death: does length of gestation matter? *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (6): 554.e1-8.
8. Johnson JA, Tough S. No-271-Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39 (11): e500-e515.
9. Broekmans FJM, De Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. 2010; 94 (3): 1044-1051.

10. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011; 17 (1): 46–54.
11. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009; 91 (3): 705-714.
12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015; 103 (3): e9-e17.
13. Toner JP. Age = egg quality, FSH level = egg quantity. *Fertil Steril*. 2003; 79(3): 491.
14. Massie JA, Burney RO, Milki AA, Westphal LM, Lathi RB. Basal follicle-stimulating hormone as a predictor of fetal aneuploidy. *Fertil Steril*. 2008; 90 (6): 2351–2355.
15. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod*. 2014; 29 (9): 1842-1845.
16. Benjamin I, Centeno I, Pages G. Inducción de la ovulación. *Datos Prácticos*. 1ra ed. Caracas: Amolca; 2017.
17. Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet*. 2014 Oct 4; 384 (9950): 1311-1319.
18. Martinez F; International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril*. 2017; 108 (3): 407-415.
19. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology [En línea]. Atlanta (GA): 2014 assisted reproductive technology: National Summary Report. US Dept of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention; 2013. [Actualizado 2016; Revisado febrero 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/art/pdf/2014-report/art-2014-national-summary-report.pdf>
20. Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, Aaris Henningsen AK, Gissler M, Romundstad LB, et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016; 106 (5): 1142-1149.
21. Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Velilla E, Walmsley R, Sadowy S, et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online*. 2003; 7 (1): 91-97.
22. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy outcomes decline in recipients over age 44: an analysis of 27,959 fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2014; 101 (5): 1331–1336.
23. Klitzman R. How old is too old? Challenges faced by clinicians concerning age cutoffs for patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 106 (1): 216-224.
24. Practice Committee of American Society for Reproductive medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendation for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99 (1): 47-62.
25. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015; 42 (1): 15-25.
26. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare [En línea]. Ciudad: FSRH guidance: contraception for women aged over 40 years; 2017. [Actualizado noviembre 2017; revisado febrero 2018] Disponible en: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>
27. Long ME, Faubion SS, MacLaughlin KL, Pruthi S, Casey PM. Contraception and hormonal management in the perimenopause. *J Womens Health*. 2015; 24 (1): 3-10.
28. Linton A, Golobof A, Shulman LP. Contraception for the perimenopausal woman. *Climacteric*. 2016; 19 (6): 526-53.
29. Critchley HOD, Maybin JA. Molecular and cellular causes of abnormal uterine bleeding of endometrial origin. *Semin Reprod Med*. 2011; 29 (5): 400–409.
30. Michels KA, Pfeiffer RM; Brintos LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol*. 2018; 4(4): 516-521.
31. Bateson D, McNamee K. Perimenopausal contraception: a practice-based approach. *Aust Fam Physician*. 2017; 46 (6): 372-377.
32. Shoupe D. Choosing the Right Contraceptive. En: Shoupe D, Mishell DR Jr. editores, *The Handbook of Contraception. A guide for practical management*. Second edition. New York: Humana Press Inc. 2006. p.17-41.
33. Liu SL, Lebrun M. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2006; 40 (1): 11-24.
34. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6):CD006033.
35. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P,

- Blotière PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i2002.
36. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric*. 2014; 17 (5): 564-579.
37. Allen C, Evans G, Sutton EL. Pharmacologic therapies in women's health: contraception and menopause treatment. *Med Clin North Am*. 2016; 100 (4): 763-789.
38. van den Heuvel MW1, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005; 72 (3): 168-174.
39. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012; 344: e-2990.
40. United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/World Health Organization/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem and Mesigyna) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception*. 2003; 68 (3): 159-176.
41. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94 (6): 678-700.
42. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception*. 2006; 73 (5): 470-487.
43. Hardman SMR, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal Woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28 (6): 903-915.
44. Santoro N, Teal S, Gavito C, Cano S, Chosich J, Sheeder J. Use of levonorgestrel –containing intrauterine system with supplemental estrogen improves symptoms in perimenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2015; 22 (12): 1301-1307.
45. Mendoza N, Sánchez-Borrego R. Classical and newly recognised non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. *Maturitas*. 2014; 78 (1): 45-50.
46. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Canelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, et al. Position of the spanish menopause society regarding the management of perimenopause. *Maturitas*. 2013; 74 (3): 293-290.