

Impacto de la terapia con células madre en la restauración de la fertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica primaria o disminución de la reserva ovárica: Revisión sistemática y metaanálisis de estudios clínicos de intervención

Impact of Stem Cell Therapy on Fertility Restoration in Women with Primary Ovarian Insufficiency or Diminished Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Clinical Studies

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en
Salud Reproductiva Humana de
Dulce María Villalobo Lobo MD

Directos de tesis
Ivonne Jeannette Diaz Yamal MD

Co-directores de tesis
Juliana Vanesa Rincón López MD Msc
Mike Jimmy Castañeda Castañeda MD MSc

Fundación Universitaria Sanitas
Bogotá
Julio 2026

Resumen

Objetivo: Evaluar sistemáticamente el efecto de las terapias con células madre en la restauración de la función ovárica y la fertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica primaria y/o reserva ovárica disminuida, mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios clínicos de intervención.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA 2020. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, CENTRAL y LILACS hasta diciembre de 2025. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados. Las participantes fueron mujeres de 18 a 55 años con insuficiencia ovárica primaria (IOP) o reserva ovárica disminuida (ROD). Las intervenciones incluyeron cualquier terapia basada en células madre. Se agruparon los resultados continuos mediante diferencias de medias (DM) y los resultados binarios mediante riesgos relativos (RR) bajo un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se incluyeron 7 estudios con un total de 345 pacientes. La mayoría de los estudios presentaron sesgos metodológicos de moderados a críticos. A los 3 meses de la intervención, la terapia con células madre redujo significativamente la hormona foliculoestimulante (FSH) (DM = -14,63 UI/L; IC del 95%: -26,58 a -2,68; $p = 0,016$). El recuento de folículos antrales (RFA) aumentó significativamente a los 3 meses (DM = 1,73; IC del 95%: 0,54 a 2,92; $p = 0,004$). Sin embargo, este beneficio del RFA desapareció a los 6 meses. La hormona antimülleriana (HAM) no mostró una mejoría significativa a corto plazo (DM = 0,196 ng/mL; IC del 95%: -0,066 a 0,459; $p = 0,142$). Las tasas de embarazo clínico favorecieron claramente la intervención (RR = 3,35; IC del 95%: 1,46 a 7,71; $p = 0,004$). Los embarazos a término también aumentaron significativamente (RR = 2,92; IC del 95%: 1,03 a 8,26; $p = 0,044$).

Conclusión: La terapia con células madre proporciona un rescate paracrino transitorio que mejora temporalmente el reclutamiento folicular y las tasas de embarazo, pero no logra demostrar una restauración intrínseca a largo plazo de la reserva ovárica.

Abstract

Objective: To systematically evaluate the effect of stem cell therapies on the restoration of ovarian function and fertility in women with primary ovarian insufficiency and/or diminished ovarian reserve through a systematic review and meta-analysis of interventional clinical studies.

Methods: We conducted a systematic review following PRISMA 2020 guidelines. We searched MEDLINE, Embase, CENTRAL, and LILACS up to December 2025. We included randomized and non-randomized clinical trials. Participants were women aged 18-55 with primary ovarian insufficiency (POI) or diminished ovarian reserve (DOR). Interventions included any stem cell-based therapy. We pooled continuous outcomes using mean differences (MD) and binary outcomes using relative risks (RR) under a random-effects model.

Results: We included 7 studies comprising 345 patients. Most studies exhibited moderate to critical methodological bias. At 3 months post-intervention, stem cell therapy significantly reduced Follicle Stimulating Hormone (FSH) (MD = -14.63 IU/L; 95% CI: -26.58 to -2.68; $p=0.016$). Antral Follicle Count (AFC) significantly increased at 3 months (MD = 1.73; 95% CI: 0.54 to 2.92; $p=0.004$). However, this AFC benefit disappeared at 6 months. Anti-Müllerian Hormone (AMH) showed no significant short-term improvement (MD = 0.196 ng/mL; 95% CI: -0.066 to 0.459; $p=0.142$). Clinical pregnancy rates strongly favored the intervention (RR = 3.35; 95% CI: 1.46 to 7.71; $p=0.004$). Completed pregnancies also significantly increased (RR = 2.92; 95% CI: 1.03 to 8.26; $p=0.044$).

Conclusion: Stem cell therapy provides a transient paracrine rescue that temporarily improves follicular recruitment and pregnancy rates, but it fails to demonstrate long-term intrinsic restoration of the ovarian reserve.

1. Introducción

La infertilidad femenina asociada con la insuficiencia ovárica primaria (IPO), también conocida como insuficiencia ovárica prematura (FOP) y reserva ovárica disminuida (DOR), presenta un desafío clínico importante en la medicina reproductiva (1,2). Estas condiciones afectan a mujeres en edad reproductiva y se caracterizan por disfunción ovárica, amenorrea o irregularidades menstruales, gonadotropinas elevadas y disminución de parámetros como la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (AFC)(3). La prevalencia estimada de POI oscila entre el 1% y el 3% de mujeres menores de 40 años(4), mientras que DOR puede ocurrir a edades incluso más tempranas en contextos idiopáticos, genéticos (20%) o iatrogénicos(5).

Las opciones terapéuticas tradicionales, como la terapia de reemplazo hormonal (TRH), la estimulación ovárica controlada y la donación de óvulos, han demostrado ser paliativas en términos de síntomas y función endocrina, pero no permiten restablecer la función ovárica intrínseca ni la posibilidad de lograr un embarazo con óvulos propios en la mayoría de los casos(4,6). Esto ha motivado la búsqueda de intervenciones más innovadoras dirigidas a regenerar el tejido ovárico(6–8).

En este contexto, la terapia con células madre se ha convertido en una estrategia prometedora(9,10). Múltiples estudios preclínicos y clínicos han demostrado que las células madre mesenquimales (CMM), derivadas de la médula ósea, el tejido adiposo, la sangre menstrual o el cordón umbilical, poseen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y regenerativas (4,11,12). Estas células parecen mejorar el microambiente ovárico, estimular la neoangiogénesis y promover el desarrollo folicular en ovarios disfuncionales (13). Resultados preliminares sugieren que estas terapias pueden mejorar los niveles hormonales (AMH, FSH), aumentar el número de folículos antrales, inducir la ovulación y, en algunos casos, lograr embarazos clínicos espontáneos o mediante fertilización in vitro (FIV).(14,15).

Existen varios metaanálisis previos que han evaluado el uso de células madre en modelos animales de insuficiencia ovárica, confirmando su potencial terapéutico en este contexto (16–18). Además, recientemente se ha publicado un metaanálisis en humanos que representa un avance importante en la síntesis clínica de esta intervención(19). Sin embargo, no incluye un análisis detallado por subgrupos celulares, ni incorpora resultados reproductivos específicos como el retorno de la menstruación, el embarazo clínico o comparaciones con terapias alternativas(19). Lo anterior demuestra que la evidencia actual sigue siendo limitada, heterogénea y dispersa. Por lo tanto, realizamos una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar el efecto de las terapias con células madre en la restauración de la función ovárica y la fertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica primaria (IPO) o baja reserva ovárica (DOR).

2. Materiales y métodos

Esta revisión sistemática y metaanálisis se realizó de acuerdo con las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020 (véase el Material complementario 1) (20). El protocolo se registró prospectivamente en la plataforma PROSPERO (número de registro CRD420251129615). El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas revisó y aprobó el protocolo (acta n.º 077-25 UNV).

2.1 Estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed y Ovid), Embase (Elsevier), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y LILACS (BVS - Literatura Latinoamericana y Caribeña en Ciencias de la Salud) desde su inicio hasta el 31 de diciembre de 2025. Se incluyeron artículos que contenían los siguientes términos MeSH o Emtree, o texto libre, por separado y en combinación: "células madre", "células madre mesenquimales", "trasplante de células madre", "células de médula ósea", "células madre derivadas del tejido adiposo", "infertilidad femenina", "insuficiencia ovárica primaria", "fallo ovárico prematuro" y "reserva ovárica disminuida". La estrategia de búsqueda para cada base de datos se describe en el Material Suplementario 2.

2.2 Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios en humanos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) Mujeres en edad reproductiva (18-55 años) diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria o prematura (IOP/IOP) según criterios clínicos y/o hormonales, o con reserva ovárica disminuida (ROD/ROP); b) ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (estudios piloto); c) estudios con intervención mediante terapias basadas en células madre (células madre mesenquimales, pluripotentes o epiteliales autólogas o alogénicas, o plasma enriquecido con factores de células madre), de cualquier origen (médula ósea, tejido adiposo, sangre menstrual, cordón umbilical, epitelio amniótico), administradas por cualquier vía (intraovárica, intravenosa, laparoscópica, intraarterial). d) que informaran sobre uno o más de los siguientes resultados: niveles de hormona antimülleriana (AMH), hormona foliculoestimulante (FSH) o recuento de folículos (RFA), y tasa de embarazo. Se excluyeron los estudios duplicados en las cinco bases de datos, los estudios experimentales en modelos animales, los estudios in vitro, los estudios en los que la intervención con células madre se combinó con fármacos hormonales u otras estrategias de FIV (p. ej., plasma rico en plaquetas, GnRH) y los estudios cuyo texto completo no se pudo encontrar o cuyos datos no se pudieron extraer. No se utilizó ninguna estrategia de restricción lingüística. Para los estudios en idiomas distintos del español o el inglés, el centro lingüístico de la Fundación Universitaria Sanitas brindó apoyo. Sin embargo, esto no fue necesario.

2.3 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó en dos fases. Primero, todos los registros recuperados (de las bases de datos, la literatura gris y las listas de referencias) se importaron a Mendeley para eliminar los duplicados. Dos investigadores (JSA y SCA) revisaron de forma independiente los registros (resúmenes) sin duplicados para evaluar los criterios de elegibilidad. En segundo lugar, ambos revisores evaluaron los textos completos de los estudios preseleccionados para confirmar su inclusión o exclusión. Las discrepancias se resolvieron por consenso con un tercer revisor (DVL). La extracción de datos se realizó con base en una matriz previamente estandarizada que incluía: apellido del primer autor con fecha de publicación, país(es) de realización, diseño del estudio, edad, tipo de célula madre, valores de AMH, FSH y AFC (previos a la inversión y en el seguimiento a los 3, 6 y 12 meses), tasa de embarazo, número de ovocitos y eventos adversos. El número de registros identificados, excluidos e incluidos en cada etapa se documentará mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020.

2.4 Indicadores de evaluación de resultados

Los principales indicadores de evaluación de resultados extraídos en este metaanálisis incluyen los cambios en AMH, FSH y AFC a los 3, 6 y 12 meses después de la aplicación de células madre, en comparación con los valores previos a la intervención (valores basales). Además, se midieron resultados secundarios como la tasa de embarazo, el número de nacimientos y los eventos adversos, definidos estos últimos como cualquier evento adverso relacionado con la administración de células madre.

2.5 Evaluación de la calidad

La evaluación de la calidad metodológica se realizó siguiendo los estándares metodológicos del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (20) utilizando Cochrane ROB-2 para estudios aleatorizados y ROBINS-I V2 para estudios de intervención no aleatorizados. El sesgo metodológico de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (RoB 2) y el riesgo de sesgo en estudios no aleatorios - de intervenciones (ROBINS-I). Los dominios específicos examinados incluyeron el proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, datos de resultados faltantes, medición de resultados y selección de resultados informados. El juicio general se informó bajo una de tres clasificaciones: riesgo bajo, algunas preocupaciones o riesgo alto/crítico para ROB-2, o bajo, moderado, grave, crítico o sin información para ROBINS-I.

2.6 Análisis estadístico

El análisis se realizó en el entorno R (versión 4.6.0) utilizando los paquetes meta y metafor. Para los resultados continuos (AMH, FSH y recuento de folículos antrales - AFC), se calcularon las diferencias de medias (DM) crudas y estandarizadas comparando los valores iniciales con los seguimientos posteriores a la intervención a los 3, 6 y 12 meses. Las unidades de medida se estandarizaron rigurosamente: la hormona antimülleriana (AMH) se convirtió a ng/ml (utilizando factores de conversión de 1/1000 para pg/ml y 1/7,143 para pM), mientras que la hormona folículo estimulante (FSH) se unificó en UI/L. Para informes que expresan datos continuos como medianas y rangos intercuartílicos (IQR), Wan et al. Se aplicó un algoritmo para estimar medias y desviaciones estándar (DE). Para los resultados binarios (tasa de embarazo clínico y embarazo clínico completado), se estimaron los riesgos relativos (RR) mediante el método de Mantel-Haenszel. Dada la variabilidad clínica inherente a los protocolos celulares, se prefirió un modelo de efectos aleatorios con el estimador de máxima verosimilitud restringido (REML) para calcular la varianza entre estudios. La heterogeneidad estadística se cuantificó mediante el estadístico I^2 , complementado con la prueba Q de Cochran y el cálculo de intervalos de confianza del 95% para I^2 mediante el método Q-Profile. Los análisis de influencia se realizaron mediante exclusión iterativa sistemática (dejar uno fuera con metainfluencia) para identificar el impacto desproporcionado de los estudios individuales en la estimación general, restringido a modelos con I^2 . La asimetría del gráfico en embudo se evaluó visualmente para evaluar el sesgo de publicación, complementada con la prueba de regresión lineal de Egger cuando el número de estudios superó el umbral analítico relevante.

2.7 Consideraciones éticas

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética de investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, bajo el acta n.º 077-25 UNV, dado que se basa en datos previamente recolectados y publicados, no implica intervención ni interacción con seres humanos o animales, no compromete la confidencialidad, privacidad o integridad de los sujetos de estudio y no representa riesgos adicionales en cumplimiento de la resolución 8430 de 1993 y demás normas vigentes.

1. Resultados

1.1 Selección de estudios

La búsqueda sistemática inicial arrojó un total de 1554 registros en las bases de datos indexadas. Tras eliminar los duplicados y realizar una selección por título y resumen, se evaluaron 25 artículos completos para determinar su elegibilidad. Finalmente, la síntesis cuantitativa incluyó 7 estudios independientes que cumplieron con los estrictos criterios de inclusión. La trazabilidad de las exclusiones por fase se describe en el diagrama de flujo PRISMA (véase la figura 1).

1.2 Características de los estudios incluidos

Se incluyeron un total de 345 pacientes: 153 con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura (IOP/IOP) (21-25) y 192 con baja respuesta ovárica (BRO) o reserva ovárica disminuida (ROD) (26,27). Solo 2 estudios fueron diseñados como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (21,26). En cuanto a las células madre, tres estudios incluyeron células madre alogénicas (21,23,25) y cuatro autólogas (22,24,26,27). Las intervenciones mostraron heterogeneidad biológica, abarcando desde células madre mesenquimales alogénicas derivadas del cordón umbilical (UC-MSCs) (21,25), células madre autólogas derivadas del tejido adiposo (ADSCs) (22), células epiteliales amnióticas humanas (hAECs) (23), células estromales mesenquimales derivadas de la sangre menstrual (MenSCs) (26,27) y células madre de sangre periférica (PBSCs) (24). Se administraron principalmente mediante inyección intraovárica. La edad media fue de 32,7 años (desviación estándar de 3,4). Los periodos de seguimiento clínico variaron de 2 a 12 meses.

1.3 Riesgo de sesgo y evaluación de la calidad

La revisión metodológica reveló importantes vulnerabilidades estructurales en la evidencia disponible. Para los ensayos clínicos aleatorizados, la evaluación general mediante el índice RoB 2 osciló entre «Algunas preocupaciones» y «Bajo riesgo», a menudo penalizada por deficiencias en la ocultación de la asignación y el enmascaramiento de los evaluadores (véanse las figuras 2a-b). De manera similar, los estudios no aleatorizados (fase I y de un solo brazo) mostraron un riesgo sistemático «Crítico» al evaluarse con ROBINS-I, impulsado principalmente por sesgos de confusión (falta de comparadores concurrentes) y sesgos de selección de participantes (véanse las figuras 3a-b).

1.4 Síntesis cuantitativa de biomarcadores de reserva ovárica

1.4.1 Hormona antimülleriana (AMH)

La integración de datos a los 3 meses posteriores a la intervención ($k=3$, $n=230$) mostró un efecto estadísticamente significativo en las concentraciones séricas de AMH. La estimación combinada del modelo de efectos aleatorios (REML) indicó una diferencia media (DM) de 0,196 ng/mL (IC del 95%: -0,066 a 0,459; $p=0,142$). Esta estimación se ve afectada por una heterogeneidad estadística severa ($I^2=87,8\%$; $\tau^2=0,0388$; prueba Q de Cochran = 16,33, $p=0,0003$) (véase la figura 4a). La disponibilidad limitada de datos completos impidió el cálculo de estimaciones a los 6 y 12 meses.

1.4.2 Hormona foliculoestimulante (FSH)

A los 3 meses de seguimiento ($k=4$, $n=228$), la terapia celular redujo drásticamente los niveles de FSH. El modelo de Mantel-Haenszel mostró una reducción promedio significativa

de -14,63 UI/L (IC del 95%: -26,58 a -2,68; $p=0,0164$). Sin embargo, la varianza entre los estudios fue extrema ($I^2=96,5\%$; $\tau^2=139,97$; $Q=86,44$, $p<0,0001$), lo que sugiere que la magnitud de la disminución varía considerablemente según el origen fenotípico celular o la dosis infundida (véase la figura 4b). El análisis para los puntos temporales posteriores (6 y 12 meses) no se realizó debido a la pérdida de datos reportada.

1.4.3 Recuento de Folículos Antrales (RFA)

El volumen de reclutamiento folicular a los 3 meses ($k=3$, $n=230$) experimentó un aumento significativo, consolidando una diferencia media de 1,73 folículos adicionales (IC del 95%: 0,54 a 2,92; $p=0,0043$), con una heterogeneidad sustancial ($I^2=80,0\%$; $Q=9,99$, $p=0,0068$). Paradójicamente, este efecto biológico disminuye a medio y largo plazo (véase la figura 4c). A los 6 meses ($k=2$), la diferencia media se redujo a -0,39 (IC del 95%: -1,97 a 1,19; $p=0,6268$, $I^2=0,0\%$), y a los 12 meses solo un estudio lo confirmó.

1.4.4 Resultados Clínicos Reproductivos

La probabilidad de lograr un embarazo clínico ($k=2$, $n=192$) favoreció al grupo de intervención. El riesgo relativo (RR) combinado fue de 3,35 (IC del 95%: 1,46 a 7,71; $z=2,85$, $p=0,0044$). La homogeneidad entre estos estudios fue absoluta ($I^2=0,0\%$; $Q=0,58$, $p=0,4482$). En consonancia con la viabilidad gestacional ($k=2$, $n=192$, eventos=17), el RR estimado fue de 2,92 (IC del 95%: 1,03 a 8,26; $z=2,01$, $p=0,0442$), lo que confirma la superioridad estadística de la terapia celular sobre el comparador, sin heterogeneidad detectada ($I^2=0,0\%$) (véase la figura 5a-b).

1.5 Análisis de Sensibilidad y Sesgo de Publicación

La validación matemática de la robustez mediante iteraciones de exclusión de un estudio para los marcadores de 3 meses (AMH, FSH y AFC) mostró fluctuaciones menores en los intervalos de confianza, lo que confirma la resiliencia del estimador global frente al peso individual de los estudios aislados (véanse las figuras 6a-c). La asimetría en la distribución de la varianza frente al tamaño del efecto se representó gráficamente mediante diagramas de embudo (véase el Material Suplementario 3). El cálculo estadístico del sesgo de publicación mediante la regresión lineal de Egger careció de potencia estadística suficiente, ya que no superó el umbral crítico requerido ($K>10$) en ninguno de los modelos analizados (k máximo = 4). Esto impide descartar formalmente la supresión sistemática de la literatura con resultados negativos.

2. Discusión

El principal hallazgo de esta investigación es que la terapia con células madre produce una mejora funcional temporal en el ovario. Se observó un aumento notable en el recuento de

folículos antrales (RFA) y una reducción en los niveles de FSH a los tres meses de la intervención, aunque no hubo un aumento inmediato en la hormona antimülleriana (AMH). Como objetivos secundarios, se evidenció que el tratamiento eleva significativamente las tasas de embarazo clínico y los resultados del embarazo (nacimientos). Sin embargo, desde una perspectiva crítica, estos resultados aparentemente favorables son difícilmente aplicables a la práctica clínica habitual. Los beneficios foliculares disminuyen después de seis meses, lo que implica un efecto paracrino transitorio en lugar de una regeneración ovárica genuina a largo plazo.

La certeza general de la evidencia analizada se ve comprometida por la imprecisión de los estimadores y el alto riesgo de sesgo metodológico inherente en los ensayos de fase I/II no controlados. La imposibilidad matemática de realizar la regresión de Egger, combinada con la asimetría cualitativa de los gráficos de embudo, advierte de un sesgo de publicación grave; la literatura actual sobreestima los protocolos exitosos, mientras que archiva silenciosamente los ensayos sin recuperación folicular. La transición a la práctica clínica estándar exige abandonar los diseños observacionales aislados. El imperativo metodológico actual radica en realizar ensayos controlados aleatorizados multicéntricos, estrictamente ciegos mediante la inyección intraovárica de placebo (solución salina), con seguimientos longitudinales estandarizados a los 12 y 24 meses, registrando el nacimiento de un bebé vivo como resultado primario e innegociable.

La disparidad clínica entre el rebote transitorio del recuento de folículos antrales (RFA) a los 3 meses y la estabilidad longitudinal de la hormona antimülleriana (AMH) desmantela la hipótesis de la neo-oogénesis mediada por infusión celular. Las células madre estromales no se diferencian in vivo para reponer la reserva primordial extinguida; actúan como biorreactores temporales (28,29). La secreción paracrina de citocinas, factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) suprime la atresia apoptótica y revierte parcialmente la fibrosis estromal, catalizando el reclutamiento de folículos latentes preexistentes (28,30,31). Esta movilización masiva del reservorio folicular restante explica la marcada disminución de la hormona foliculoestimulante (FSH) y el pico temprano del recuento de folículos antrales (RFA), un rescate folicular que inevitablemente se agota a los 6 y 12 meses cuando el injerto celular desaparece del nicho tisular (22,24).

La magnitud del efecto sobre la tasa de embarazo clínico sugiere un profundo impacto terapéutico, pero requiere una interpretación epidemiológica extremadamente cautelosa. La falta de heterogeneidad en este resultado enmascara graves deficiencias estructurales en los estudios primarios, donde la asignación no aleatoria, la ausencia de enmascaramiento y el uso de controles históricos introducen un sesgo de confusión crítico (27,32). Sin embargo, la plausibilidad biológica del éxito reproductivo va más allá de la mera hiperestimulación numérica. Los datos transcriptómicos de células de la granulosa envejecidas revelan que la terapia mesenquimal modula la metilación del ARN m6A, revirtiendo las firmas epigenéticas

de la senescencia (33,34). Este reacondicionamiento del microambiente ovárico optimiza la competencia meiótica del ovocito recuperado, aumentando la probabilidad de un embarazo clínico exitoso incluso en casos de ovarios gravemente agotados (35,36).

La considerable variación matemática observada en los modelos continuos, especialmente al comparar la FSH de referencia con los datos de tres meses, indica un ecosistema experimental fragmentado(37–39). Las metodologías integradas varían según el linaje celular utilizado, incluidas las células madre derivadas de la médula ósea (BM-MSC), el tejido adiposo (ADSC), el cordón umbilical (UC-MSC) o la sangre menstrual (MenSC), y en la dosis infundida, que fluctúa según el estudio (9,22,39). A nivel reológico, la inyección intraovárica libre enfrenta el desafío de una rápida eliminación celular; estrategias emergentes que utilizan andamios de colágeno tridimensionales o ácido hialurónico reticulado logran retener el fenotipo mesenquimatoso en la corteza ovárica, prolongando la ventana de señalización paracrina y mitigando la pérdida de biomasa terapéutica(17,23).

El perfil de seguridad respalda la viabilidad a corto plazo de las terapias celulares en ginecología reproductiva, con eventos adversos casi exclusivamente leves relacionados con el traumatismo por punción transvaginal reportados (39,40). A pesar de esto, el riesgo teórico de trombosis microvascular o diferenciación ectópica incontrolada impulsa el cambio hacia terapias sin células. Las vesículas extracelulares (EV) y los exosomas derivados de células madre contienen la maquinaria de miARN reparadores capaces de reactivar la vía PI3K/AKT/mTOR, ofreciendo una biodistribución superior, inmunogenicidad cero y escalabilidad clínica sin los cuellos de botella regulatorios de la terapia celular avanzada. (16,18,41,42).

3. Conclusión

La terapia con células madre proporciona un rescate paracrino temporal en mujeres diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria (IPO) y reserva ovárica disminuida (DOR). La intervención mejora notablemente el reclutamiento folicular temprano y las tasas de embarazo clínico. Sin embargo, no facilita la regeneración intrínseca a largo plazo de la reserva ovárica, como lo demuestra la ausencia de una mejora sostenida de la hormona antimülleriana (AMH). Además, el conjunto actual de pruebas está gravemente limitado por una heterogeneidad estadística extrema y sesgos metodológicos significativos, resultantes principalmente de diseños de estudios no aleatorios y la falta de grupos de control concurrentes. En consecuencia, aunque biológicamente prometedora, actualmente no se puede respaldar la aplicación clínica rutinaria de la terapia con células madre para el rejuvenecimiento ovárico. Las investigaciones futuras deben realizar una transición rigurosa hacia ensayos controlados aleatorios, multicéntricos y bien diseñados con seguimiento reproductivo a largo plazo para establecer la eficacia.

Declaración de disponibilidad de datos

Todos los conjuntos de datos se pondrán a disposición del editor para su revisión o consulta previa solicitud. Los datos analizados durante el estudio están disponibles del autor correspondiente previa solicitud razonable.

Contribuciones del autor

DVL: Conceptualización, administración de proyectos, Investigación, Redacción – borrador original. ID: Supervisión, Validación de Criterios de Inclusión, redacción—revisión y edición. JR: Supervisión, metodología, redacción – revisión y edición. JSA: curación de datos, software, análisis formal, visualización, redacción: revisión y edición. SCA: Curación de datos, Recursos (embase), redacción —revisión y edición. JC: Validación de criterios de inclusión, recursos, redacción: revisión y edición.

Financiamiento

No se recibió financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un potencial conflicto de intereses.

Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivas de los autores y no necesariamente representan las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los editores y los revisores. Cualquier producto que pueda evaluarse en este artículo, o afirmación que pueda hacer su fabricante, no está garantizado ni respaldado por el editor.

Referencias

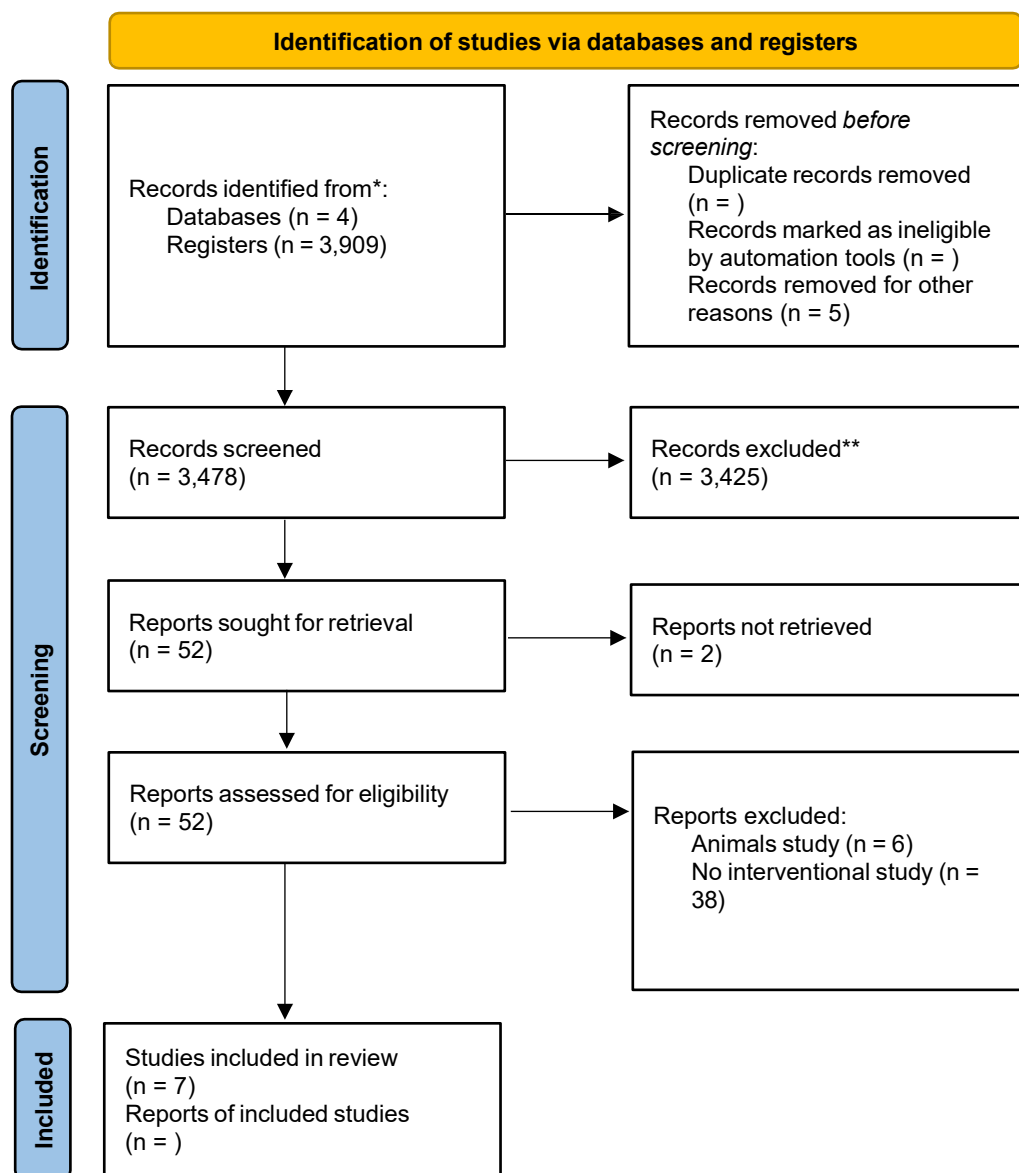
1. Herraiz S, Pellicer N, Romeu M, Pellicer A. Treatment potential of bone marrow-derived stem cells in women with diminished ovarian reserves and premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019 Jun;31(3):156–62. doi:10.1097/GCO.0000000000000531
2. Zheng D, Zeng L, Yang R, Lian Y, Zhu YM, Liang X, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus conventional in vitro fertilisation (IVF) in couples with non-severe male infertility (NSMI-ICSI): protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 Sep 30;9(9):e030366. doi:10.1136/bmjopen-2019-030366
3. Luo J, Sun Z. MicroRNAs in POI, DOR and POR. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Feb 25;308(5):1419–30. doi:10.1007/s00404-023-06922-z
4. Méndez M, Ferreri J, Abelló L, Fàbregues F. Terapias innovadoras en pacientes con baja reserva ovárica e insuficiencia ovárica primaria. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2024 Jul;51(3):100956. doi:10.1016/j.gine.2024.100956
5. Barros F, Carvalho F, Barros A, Dória S. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed J*. 2020 May;5(3):e62. doi:10.1097/j.pbj.0000000000000062
6. Bukulmez O. Activation of Ovarian Cortex. In: *Diminished Ovarian Reserve and Assisted Reproductive Technologies*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 315–27. doi:10.1007/978-3-030-23235-1_26
7. Pellicer N, Cozzolino M, Diaz-García C, Galliano D, Cobo A, Pellicer A, et al. Ovarian rescue in women with premature ovarian insufficiency: facts and fiction. *Reprod Biomed Online*. 2023 Mar;46(3):543–65. doi:10.1016/j.rbmo.2022.12.011
8. Patel N, Bhadarka H, Patel N, Patel M. Drug-free in vitro activation for primary ovarian insufficiency. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(4):443. doi:10.4103/jhrs.jhrs_56_21
9. Rodríguez-Eguren A, Gómez-Álvarez M, Francés-Herrero E, Romeu M, Ferrero H, Seli E, et al. Human Umbilical Cord-Based Therapeutics: Stem Cells and Blood Derivatives for Female Reproductive Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. doi:10.3390/ijms232415942
10. Seyihoglu B, Gucuk S, Can A. Cellular therapies in primary ovarian insufficiency and poor ovarian reserve: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2025 Sep 24;42(9):2837–57. doi:10.1007/s10815-025-03599-y
11. Li Z, Zhang M, Tian Y, Li Q, Huang X. Mesenchymal Stem Cells in Premature Ovarian Insufficiency: Mechanisms and Prospects. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Aug 3;9. doi:10.3389/fcell.2021.718192
12. Ling L, Feng X, Wei T, Wang Y, Wang Y, Wang Z, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Dec 25;10(1):46. doi:10.1186/s13287-019-1136-x
13. Al-Hendy A. Towards Cell free Therapy of Premature Ovarian Insufficiency: Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Secretome Enhances Angiogenesis in Human Ovarian Microvascular Endothelial Cells. *Journal of Stem Cells Research, Development & Therapy*. 2019 Nov 12;5(2):1–8. doi:10.24966/SRDT-2060/100019

14. Yan L, Wu Y, Li L, Wu J, Zhao F, Gao Z, et al. Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency. *Cell Prolif.* 2020 Dec 29;53(12). doi:10.1111/cpr.12938
15. Cho J, Kim TH, Seok J, Jun JH, Park H, Kweon M, et al. Vascular remodeling by placenta-derived mesenchymal stem cells restores ovarian function in ovariectomized rat model via the VEGF pathway. *Laboratory Investigation.* 2021 Mar;101(3):304–17. doi:10.1038/s41374-020-00513-1
16. Wang X, Li T, Bai X, Zhu Y, Zhang M, Wang L. Therapeutic prospect on umbilical cord mesenchymal stem cells in animal model with primary ovarian insufficiency: a meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023 May 31;10. doi:10.3389/fmed.2023.1211070
17. Huang Q yi, Zheng H da, Shi Q yang, Xu J hua. Validity of stem cell-loaded scaffolds to facilitate endometrial regeneration and restore fertility: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 May 23;15. doi:10.3389/fendo.2024.1397783
18. Luo Y, Chen J, Ning J, Sun Y, Chai Y, Xiao F, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles in premature ovarian failure: an up-to-date meta-analysis of animal studies. *J Ovarian Res.* 2024 Sep 9;17(1):182. doi:10.1186/s13048-024-01489-y
19. Umer A, Ahmad K, Khan N, Greene DL, Shamim S, Habiba UE. Meta-analysis highlight the therapeutic potential of stem cells for premature ovarian failure. *Regen Ther.* 2024 Jun;26:478–88. doi:10.1016/j.reth.2024.07.001
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021. doi:10.1136/bmj.n71
21. Ding L, Yan G, Wang B, Xu L, Gu Y, Ru T, et al. Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. *Sci China Life Sci.* 2018;61(12). doi:10.1007/s11427-017-9272-2
22. Mashayekhi M, Mirzadeh E, Chekini Z, Ahmadi F, Eftekhari-Yazdi P, Vesali S, et al. Evaluation of safety, feasibility and efficacy of intra-ovarian transplantation of autologous adipose derived mesenchymal stromal cells in idiopathic premature ovarian failure patients: non-randomized clinical trial, phase I, first in human. *J Ovarian Res.* 2021;14(1). doi:10.1186/s13048-020-00743-3
23. Weng L, Wei L, Zhang Q, Sun T, Kuang X, Huang Q, et al. Safety and efficacy of allogenic human amniotic epithelial cells transplantation via ovarian artery in patients with premature ovarian failure: a single-arm, phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2024;74. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102744
24. Saharkhiz N, Hajizadeh N, Alkhafaji JS, Mohammadi MH. Evaluation of the therapeutic effect of very small stem cells from peripheral blood on the treatment of Premature Ovarian Failure: A pilot study. *J Bras Reprod Assist.* 2024;28(3). doi:10.5935/1518-0557.20240021
25. Yan L, Wu Y, Li L, Wu J, Zhao F, Gao Z, et al. Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency. *Cell Prolif.* 2020;53(12). doi:10.1111/cpr.12938
26. Zafardoust S, Kazemnejad S, Darzi M, Fathi-Kazerooni M, Rastegari H, Mohammadzadeh A. Improvement of Pregnancy Rate and Live Birth Rate in Poor Ovarian Responders by Intraovarian Administration of Autologous Menstrual Blood Derived- Mesenchymal Stromal Cells: Phase I/II Clinical Trial. *Stem Cell Rev Rep.* 2020 Aug 20;16(4):755–63. doi:10.1007/s12015-020-09969-6

27. Zafardoust S, Kazemnejad S, Fathi-Kazerooni M, Darzi M, Sadeghi MR, Sadeghi Tabar A, et al. The effects of intraovarian injection of autologous menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells on pregnancy outcomes in women with poor ovarian response. *Stem Cell Res Ther.* 2023 Nov 15;14(1):332. doi:10.1186/s13287-023-03568-1
28. Herraiz S, Buigues A, Díaz-García C, Romeu M, Martínez S, Gómez-Seguí I, et al. Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion. *Fertil Steril.* 2018 May;109(5):908-918.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.004
29. Fàbregues F, Ferreri J, Méndez M, Calafell JM, Otero J, Farré R. In Vitro Follicular Activation and Stem Cell Therapy as a Novel Treatment Strategies in Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 24;11. doi:10.3389/fendo.2020.617704
30. Polonio AM, García-Velasco JA, Herraiz S. Stem Cell Paracrine Signaling for Treatment of Premature Ovarian Insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 24;11. doi:10.3389/fendo.2020.626322
31. Buigues A, Marchante M, de Miguel-Gómez L, Martinez J, Cervelló I, Pellicer A, et al. Stem cell–secreted factor therapy regenerates the ovarian niche and rescues follicles. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;225(1):65.e1-65.e14. doi:10.1016/j.ajog.2021.01.023
32. Zafardoust S, Didar H, Ganagard MG, Tavakoli M, Arefi S, Arjmandinaloo S, et al. Intra-ovarian injection of autologous menstrual blood-derived-mesenchymal stromal cells: a safe and promising method to improve pregnancy rate in poor ovarian responders. *Stem Cell Res Ther.* 2025 Apr 12;16(1):171. doi:10.1186/s13287-025-04278-6
33. Bochynska S, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, Szeliga A, Meczekalski B, Cano A. The Final Phases of Ovarian Aging: A Tale of Diverging Functional Trajectories. *Journal of Clinical Medicine.* 2025. doi:10.3390/jcm14165834
34. Tian C, An Y, Zhao J, Zhu X, Wei W, Ruan G, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Reversed Ovarian Aging-related m6A RNA Methylation Modification Profile in Aged Granulosa Cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2023;19(4). doi:10.1007/s12015-022-10485-y
35. Santamaria A, Ballester A, Muñoz M. Enhancing oocyte activation in women with ovarian failure: clinical outcomes of the Stem Cell Regenera study using G-CSF mobilization of peripheral blood stem cells and intraovarian injection of stem cell factor-enriched platelet rich plasma in real-world-practice. *Aging.* 2025 Jun 27. doi:10.18632/aging.206274
36. Zhao Q. Single-cell RNA sequencing in ovarian cancer: revealing new perspectives in the tumor microenvironment. *Am J Transl Res.* 2024;16(7). doi:10.62347/smsg9047
37. Martirosyan YO, Silachev DN, Nazarenko TA, Birukova AM, Vishnyakova PA, Sukhikh GT. Stem-Cell-Derived Extracellular Vesicles: Unlocking New Possibilities for Treating Diminished Ovarian Reserve and Premature Ovarian Insufficiency. 2023 Nov 23;13(12):2247. doi:10.3390/life13122247
38. Li J, Gu M, Wang Y, Qi Y, Xie W, Zhang Y, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cell–derived extracellular vesicles from different tissue sources on diminished ovarian reserve and the related mechanisms. *J Nanobiotechnology.* 2026 Apr 29;24(1):574. doi:10.1186/s12951-026-04403-4
39. Umer A, Ahmad K, Khan N, Greene DL, Shamim S, Habiba UE. Meta-analysis highlight the therapeutic potential of stem cells for premature ovarian failure. *Regenerative Therapy.* 2024. doi:10.1016/j.reth.2024.07.001

40. Cassim MI, Mohamed T, Adam JK, Niesler C, Chikandiwa A. Use of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for ovarian rejuvenation in poor responder IVF patients: a phase 1 randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Glob Reprod Health*. 2023 Jul;8(2):e68–e68. doi:10.1097/GRH.0000000000000068
41. Geng Z, Guo H, Li Y, Liu Y, Zhao Y. Stem cell-derived extracellular vesicles: A novel and potential remedy for primary ovarian insufficiency. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023. doi:10.3389/fcell.2023.1090997
42. Xiao B, Dai Z, Li Z, Xu D, Yin H, Yang F, et al. Single-cell transcriptomic profiling unveils insights into ovarian fibrosis in obese mice. *Biology Direct* . 2024;19(1). doi:10.1186/s13062-024-00496-9

Figuras



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Figura 2a-b. Riesgo de sesgo evaluado con ROB-2.

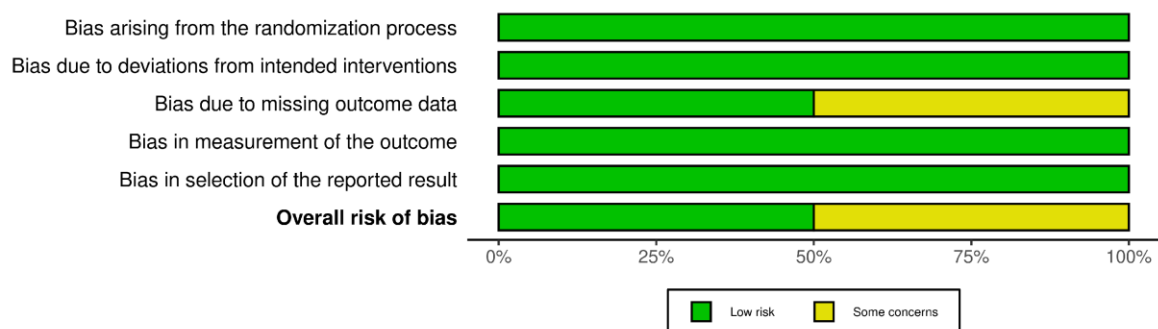
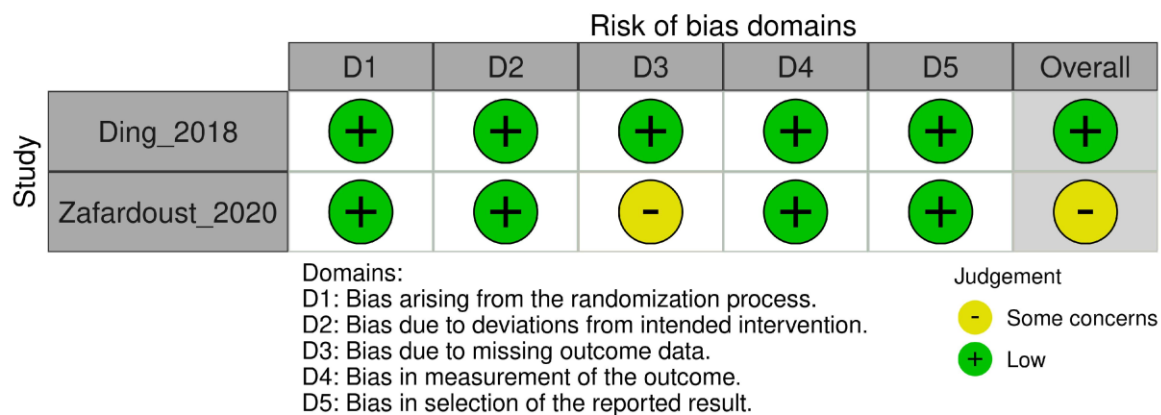


Figura 3a-b. Evaluación del riesgo de sesgo con ROBINS-I

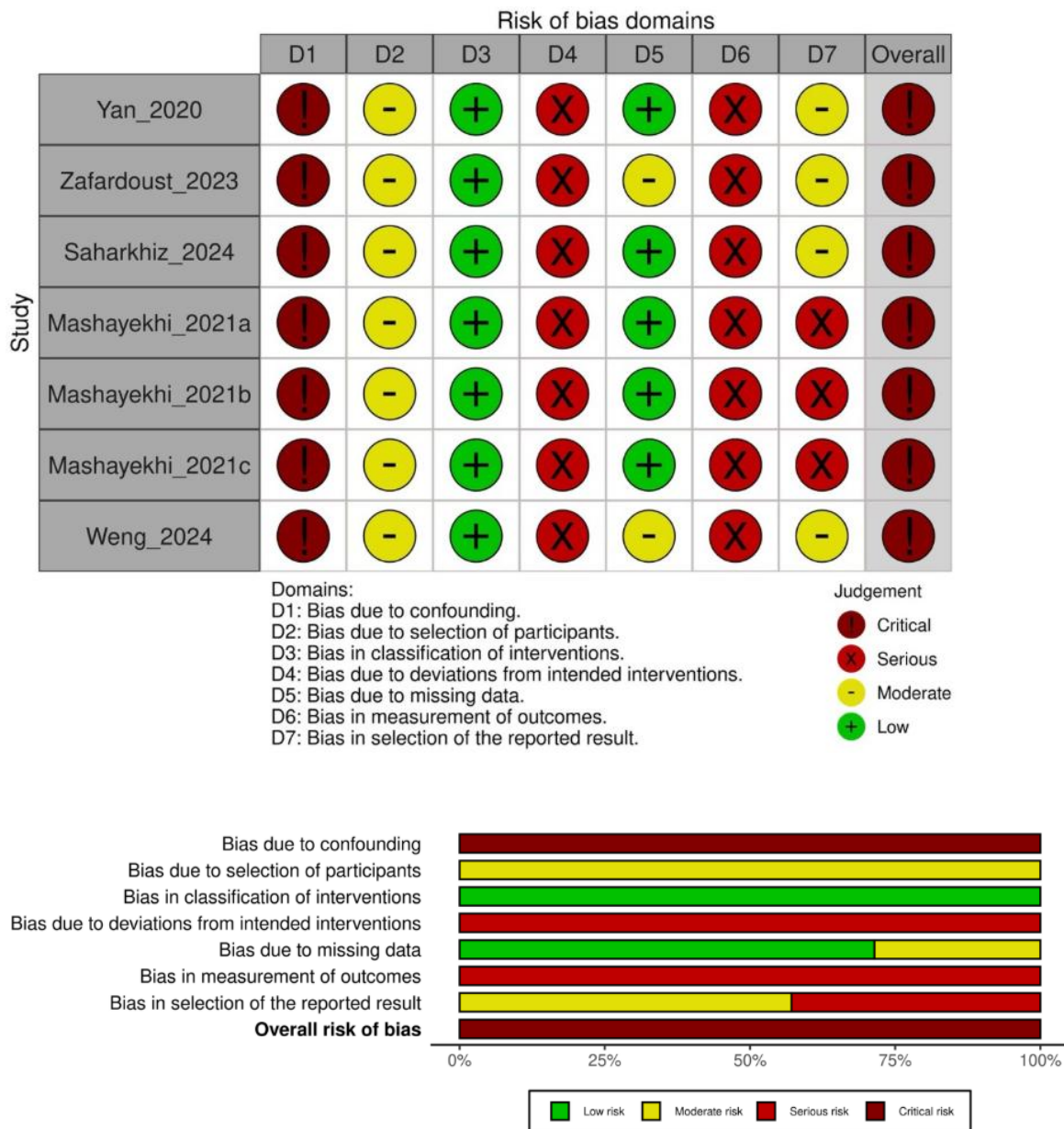


Figura 4a. AMH basal en comparación con los tres meses posteriores a la administración de células madre.

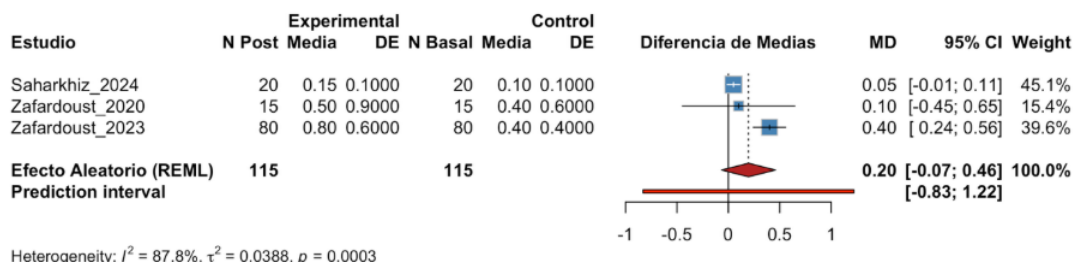


Figura 4b. FSH basal en comparación con los tres meses posteriores a la administración de células madre

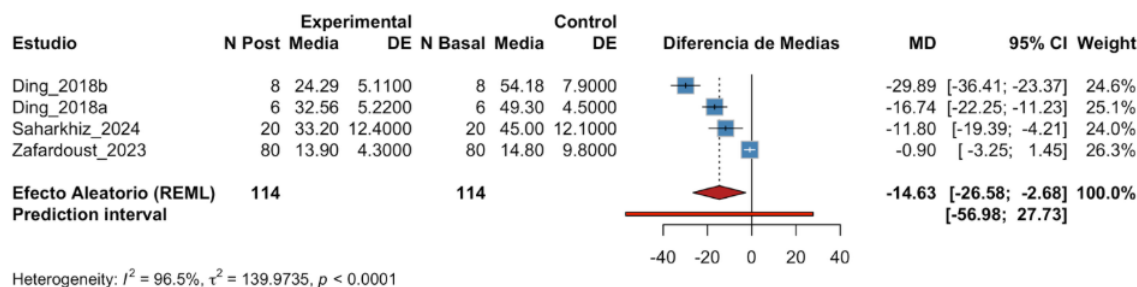


Figura 4c. AFC basal en comparación con los tres meses posteriores a la administración de células madre

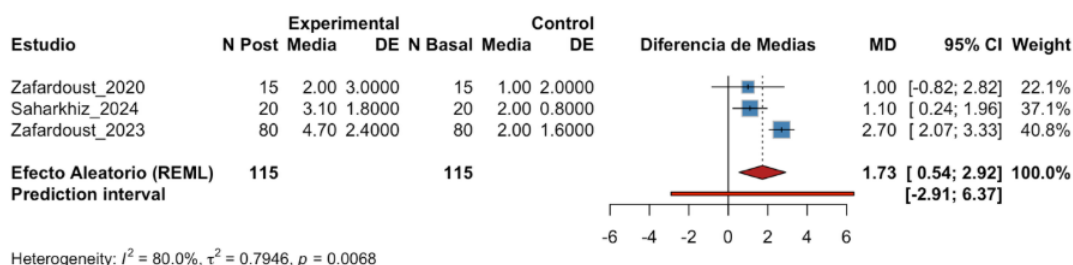


Figura 5a. Embarazo clínico

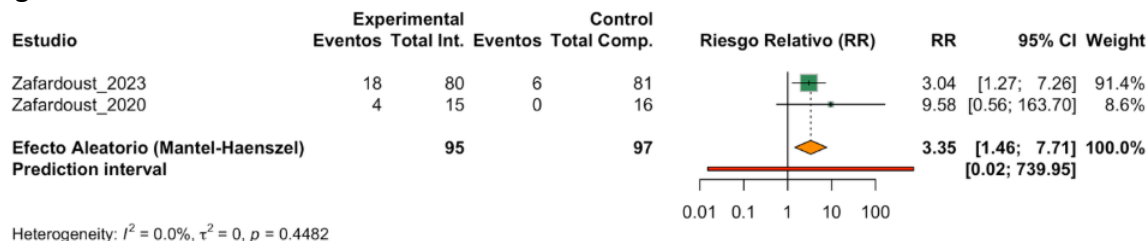


Figura 5b. Embarazo completado

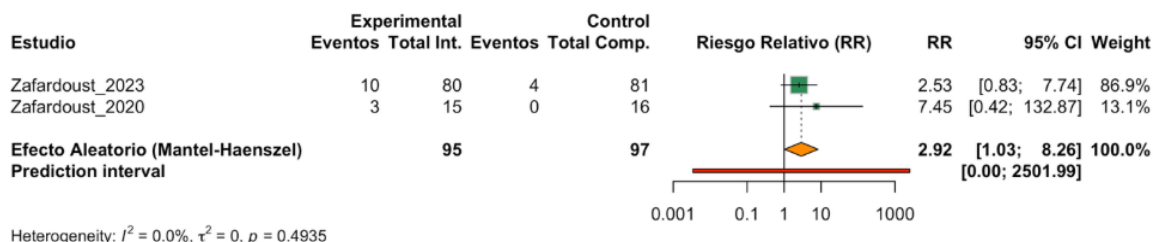


Figura 6a. Análisis de sensibilidad de AMH

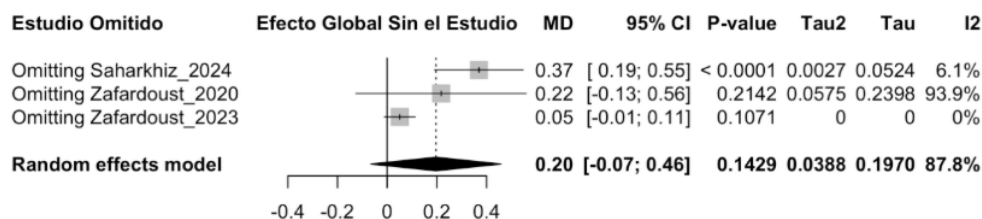


Figura 6b. Análisis de sensibilidad de la FSH

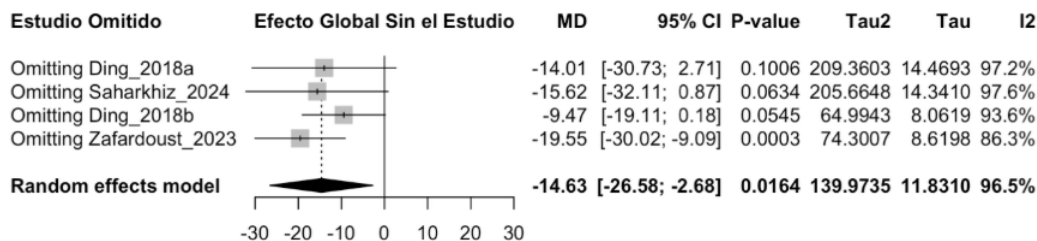
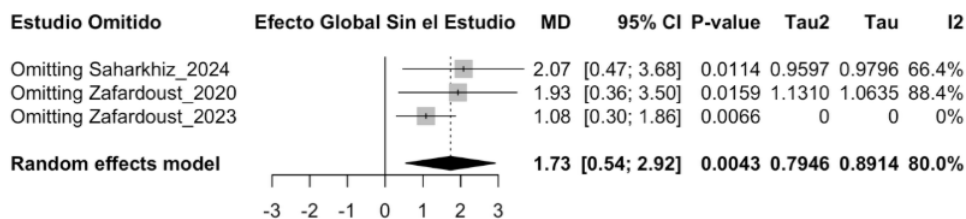


Figura 6c. Análisis de sensibilidad de AFC



Material Suplementario

Material Suplementario 2. Ejemplo de estrategia para MEDLINE (PubMed)

11	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	

	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	

Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	

Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Material complementario 2. Estrategia de búsqueda por base de datos

Database	Searches	Results
PubMed	("Stem Cells"[MeSH] OR "Stem Cell*" [Tiab] OR "Stem Cell Transplantation"[MeSH] OR "Stem Cell Transplantation"[Tiab] OR "Mesenchymal Stem Cells"[MeSH] OR "Mesenchymal Stem Cell*" [Tiab] OR "Adipose-Derived Stem Cell*" [Tiab] OR "adipose derived mesenchymal stromal cell*" [Tiab] OR "bone marrow-derived stem cell*" [Tiab] OR "menstrual blood-derived stem cell*" [Tiab] OR "menstrual stem cell*" [Tiab] OR "umbilical cord stem cell*" [Tiab] OR "amniotic epithelial cell*" [Tiab] OR "placenta derived mesenchymal stem cell*" [Tiab] OR "Stem cell-derived extracellular vesicles" [Tiab] OR "Peripheral Blood Stem Cell*" [Tiab] OR "autologous stem cell ovarian transplant" [Tiab] OR "Autologous Stem Cell*" [Tiab] OR "allogeneic stem cell*" [Tiab] OR "Embryonic Stem Cell*" [Tiab] OR "Progenitor Cell*" [Tiab] OR "Cell transplant*" [Tiab]) AND ("Infertility, Female"[Mesh] OR "Infertility, female" [Tiab] OR "Primary Ovarian Insufficiency"[MeSH] OR "Primary Ovarian Insufficiency" [Tiab])	

	OR "Premature Ovarian Failure"[Tiab] OR "Ovarian Insufficiency"[Tiab] OR "Ovarian failure"[Tiab] OR "Diminished Ovarian Reserve"[Tiab] OR "Poor Ovarian Response"[Tiab] OR "Poor Respon*" [Tiab] OR "low ovarian reserve"[Tiab] OR "ovarian rejuvenation" [Tiab] OR "Ovarian Reserve"[MeSH] OR "Ovarian Reserve"[Tiab])	
Ovid	1. exp Stem Cells/ OR exp Stem Cell Transplantation/ OR exp Mesenchymal Stem Cells/ 2. ("Stem Cell*" OR "Stem Cell Transplantation" OR "Mesenchymal Stem Cell*" OR "Adipose-Derived Stem Cell*" OR "adipose derived mesenchymal stromal cell*" OR "bone marrow-derived stem cell*" OR "menstrual blood-derived stem cell*" OR "menstrual stem cell*" OR "umbilical cord stem cell*" OR "amniotic epithelial cell*" OR "placenta derived mesenchymal stem cell*" OR "Stem cell-derived extracellular vesicles" OR "Peripheral Blood Stem Cell*" OR "autologous stem cell ovarian transplant" OR "Autologous Stem Cell*" OR "allogeneic stem cell*" OR "Embryonic Stem Cell*" OR "Progenitor Cell*" OR "Cell transplant*").ti,ab. 3. 1 OR 2 4. exp Infertility, Female/ OR exp Primary Ovarian Insufficiency/ OR exp Ovarian Reserve/ 5. ("Infertility, female" OR "Primary Ovarian Insufficiency" OR "Premature Ovarian Failure" OR "Ovarian Insufficiency" OR "Ovarian failure" OR "Diminished Ovarian Reserve" OR "Poor Ovarian Response" OR "Poor Respon*" OR "low ovarian reserve" OR "ovarian rejuvenation" OR "Ovarian Reserve").ti,ab. 6. 4 OR 5 7. 3 AND 6	
Embase	#1 'stem cell'/exp OR 'stem cell transplantation'/exp OR 'mesenchymal stem cell'/exp #2 'stem cell*':ti,ab OR 'stem cell transplantation':ti,ab OR 'mesenchymal stem cell*':ti,ab OR 'adipose-derived stem cell*':ti,ab OR 'adipose derived mesenchymal stromal cell*':ti,ab OR 'bone marrow-derived stem cell*':ti,ab OR 'menstrual blood-derived stem cell*':ti,ab OR 'menstrual stem cell*':ti,ab OR 'umbilical cord stem cell*':ti,ab OR 'amniotic epithelial cell*':ti,ab OR 'placenta derived mesenchymal stem cell*':ti,ab OR 'stem cell-derived extracellular vesicles':ti,ab OR 'peripheral blood stem cell*':ti,ab OR 'autologous stem cell ovarian transplant':ti,ab OR 'autologous stem	

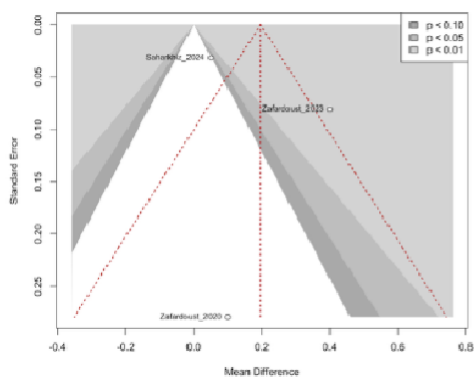
	cell*:ti,ab OR 'allogeneic stem cell*:ti,ab OR 'embryonic stem cell*:ti,ab OR 'progenitor cell*:ti,ab OR 'cell transplant*:ti,ab #3 #1 OR #2 #4 'female infertility'/exp OR 'premature ovarian failure'/exp OR 'ovary reserve'/exp #5 'infertility, female':ti,ab OR 'primary ovarian insufficiency':ti,ab OR 'premature ovarian failure':ti,ab OR 'ovarian insufficiency':ti,ab OR 'ovarian failure':ti,ab OR 'diminished ovarian reserve':ti,ab OR 'poor ovarian response':ti,ab OR 'poor respon*:ti,ab OR 'low ovarian reserve':ti,ab OR 'ovarian rejuvenation':ti,ab OR 'ovarian reserve':ti,ab #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	
CENTRAL	#1 [mh "Stem Cells"] OR [mh "Stem Cell Transplantation"] OR [mh "Mesenchymal Stem Cells"] #2 ("Stem Cell*" OR "Stem Cell Transplantation" OR "Mesenchymal Stem Cell*" OR "Adipose-Derived Stem Cell*" OR "adipose derived mesenchymal stromal cell*" OR "bone marrow-derived stem cell*" OR "menstrual blood-derived stem cell*" OR "menstrual stem cell*" OR "umbilical cord stem cell*" OR "amniotic epithelial cell*" OR "placenta derived mesenchymal stem cell*" OR "Stem cell-derived extracellular vesicles" OR "Peripheral Blood Stem Cell*" OR "autologous stem cell ovarian transplant" OR "Autologous Stem Cell*" OR "allogeneic stem cell*" OR "Embryonic Stem Cell*" OR "Progenitor Cell*" OR "Cell transplant*"):ti,ab,kw #3 #1 OR #2 #4 [mh "Infertility, Female"] OR [mh "Primary Ovarian Insufficiency"] OR [mh "Ovarian Reserve"] #5 ("Infertility, female" OR "Primary Ovarian Insufficiency" OR "Premature Ovarian Failure" OR "Ovarian Insufficiency" OR "Ovarian failure" OR "Diminished Ovarian Reserve" OR "Poor Ovarian Response" OR "Poor Respon*" OR "low ovarian reserve" OR "ovarian rejuvenation" OR "Ovarian Reserve"):ti,ab,kw #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	
LILACs	(mh:"Células Madre" OR mh:"Trasplante de Células Madre" OR mh:"Células Madre Mesenquimales" OR tw:"Stem Cell\$" OR tw:"Stem Cell Transplantation" OR tw:"Mesenchymal Stem Cell\$" OR tw:"Adipose-Derived Stem Cell\$" OR tw:"adipose derived mesenchymal stromal cell\$" OR tw:"bone marrow-derived stem cell\$" OR tw:"menstrual blood-derived stem cell\$" OR tw:"menstrual stem cell\$" OR tw:"umbilical cord stem cell\$" OR tw:"amniotic epithelial cell\$" OR tw:"placenta derived mesenchymal stem cell\$" OR tw:"Stem cell-derived extracellular vesicles" OR tw:"Peripheral Blood Stem Cell\$" OR tw:"autologous stem cell ovarian transplant"	



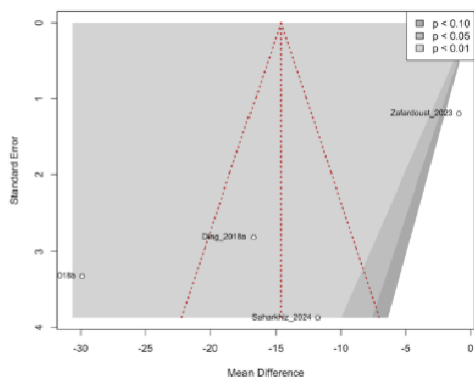
	OR tw:"Autologous Stem Cell\$" OR tw:"allogeneic stem cell\$" OR tw:"Embryonic Stem Cell\$" OR tw:"Progenitor Cell\$" OR tw:"Cell transplant\$") AND (mh:"Infertilidad Femenina" OR mh:"Insuficiencia Ovárica Primaria" OR mh:"Reserva Ovárica" OR tw:"Infertility, female" OR tw:"Primary Ovarian Insufficiency" OR tw:"Premature Ovarian Failure" OR tw:"Ovarian Insufficiency" OR tw:"Ovarian failure" OR tw:"Diminished Ovarian Reserve" OR tw:"Poor Ovarian Response" OR tw:"Poor Respon\$" OR tw:"low ovarian reserve" OR tw:"ovarian rejuvenation" OR tw:"Ovarian Reserve")	
--	---	--

Material complementario 3. Gráfico de embudo

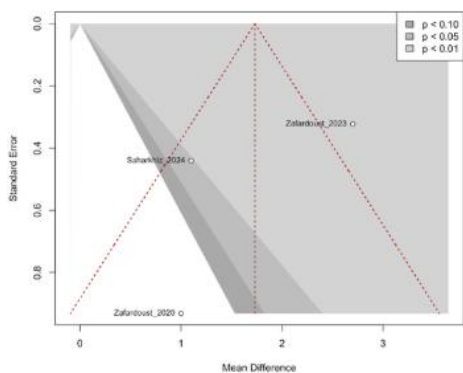
a) AMH



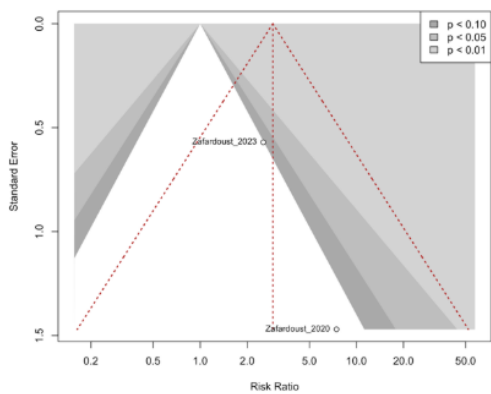
b) FSH



c) AFC



d) Embarazo clínico



e) Embarazo completado

