



**Universidad de Valladolid**



**ESCUELA DE INGENIERÍAS  
INDUSTRIALES**

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**ESCUELA DE INGENIERIAS INDUSTRIALES**

**Grado en Ingeniería en Tecnologías Industriales**

**Estudio de los cambios en la etapa  
reproductiva femenina relacionados con la  
edad, mediante un sistema de ecuaciones  
diferenciales no lineales que modela la  
regulación hormonal del ciclo menstrual**

**Autor:**

**Peláez Rodríguez, César**

**Tutor:**

**Portillo de la Fuente, Ana M.  
Matemática Aplicada**

**Valladolid, julio 2018.**



## **Agradecimientos**

Gracias, en primer lugar, a Ana, mi tutora, por su apoyo, su dedicación y sus consejos; porque sin ella esta experiencia no habría sido igual de enriquecedora.

Gracias también al resto de mis profesores, por haberme aportado valores y enseñanzas que siempre formarán parte de mí.

Gracias especialmente a mi familia, por su apoyo incondicional y por creer en mí.



## Resumen

El desarrollo de un modelo matemático que pueda medir la variación hormonal a lo largo de la vida reproductiva de una mujer, puede ser de gran utilidad para identificar las variaciones hormonales que contribuyen al envejecimiento reproductivo, así como para conocer anticipadamente la respuesta ante determinadas terapias hormonales mediante simulaciones. Con este fin se utiliza un modelo compuesto por 16 ecuaciones diferenciales con retardo que permite representar la regulación hormonal del ciclo menstrual de una mujer desde los 20 hasta los 51 años. Además, se estudian posibles marcadores del envejecimiento ovárico, que nos permitan anticipar el nivel de reserva ovárica antes de que se produzca el agotamiento folicular, entre estos marcadores se encuentran la hormona anti-mülleriana (AMH), la hormona folículo estimulante (FSH), la inhibina B o los folículos antrales. Por último, se realizan simulaciones sobre posibles tratamientos de fertilidad utilizando dosis exógenas de AMH e InhB, o de sus antagonistas.

**Palabras claves:** Folículo, reserva ovárica, envejecimiento reproductivo, ciclo menstrual, hormona.

## Abstract

The development of a mathematical model able to measure the hormonal variation throughout the reproductive life of a woman, can be very useful to identify the hormonal variations that contribute to reproductive aging, as well as to know in advance the response to certain hormonal therapies through simulations. To achieve this aim, a model composed of 16 delay differential equations is used to perform the hormonal regulation of the menstrual cycle of a woman from age 20 to age 51. In addition, possible markers of ovarian aging are studied, which could allow to anticipate the level of ovarian reserve before follicular depletion occurs, These markers include anti-Müllerian hormone (AMH), follicle stimulating hormone (FSH), inhibin B or antral follicles. Finally, simulations are carried out on possible fertility treatments using exogenous doses of AMH and InhB, or their antagonists.

**Key words:** Follicle, ovarian reserve, reproductive aging, menstrual cycle, hormone.



## Índice

1. Introducción .....	17
2. Objetivos.....	19
3. Contexto biológico.....	21
4. Descripción del modelo .....	25
a. Ecuaciones diferenciales del modelo .....	26
b. Condiciones iniciales y parámetros .....	29
5. Solución numérica de ecuaciones diferenciales con retardo.....	31
a. Ecuaciones diferenciales con retardo .....	31
b. Funciones de Matlab para la resolución numérica .....	32
6. Resultados de la solución numérica del sistema de 16 ecuaciones diferenciales con retardo.....	33
a. Ciclos mensuales de las etapas y hormonas foliculares .....	33
b. Resultados desde los 20 a los 50 años .....	44
7. Marcadores del envejecimiento ovárico .....	57
a. NGFs.....	58
b. AMH.....	64
c. Folículos antrales .....	68
d. FSH.....	70
e. Inh B.....	74
8. Experimentos con posibles tratamientos.....	79
a. Tratamiento con AMH .....	79
1) Tratamiento exógeno de AMH para retrasar la menopausia .....	79
2) Tratamiento exógeno de AMH como método anticonceptivo .....	82
3) Tratamiento de fertilidad con un antagonista del AMH.....	84
b. Tratamiento con un antagonista de InhB.....	85
9. Códigos de Matlab .....	89
a. Código para dos ciclos reproductivos.....	89
b. Código 20-50 años.....	93
c. Ajuste cuadrático.....	98
10. Conclusiones .....	99
11. Referencias.....	103





## Índice de tablas

<b>Tabla 1:</b> Parámetros optimizados para las ecuaciones S1, S2 y A5. Este conjunto de parámetros se obtuvo minimizando la suma de los cuadrados de los residuos (SSR) de $\log(\text{Primor}+\text{Primar})$ con respecto a $\log(\text{Hansen}_{\text{data}})$ [Hansen et al., 2008], y de $\text{AMH}=a_1 * \text{Primar}$ respecto a $\text{AMH}_{\text{data}}$ [Hagen et al., 2010]. Los parámetros $a_2$ y $a_3$ fueron fijados en 0 para evitar correlaciones durante la optimización. ....	29
<b>Tabla 2:</b> Parámetros optimizados para las ecuaciones desde S3 hasta S12. Esta tabla de valores se obtuvo minimizando la suma de los cuadrados de los residuos entre LH, FSH, $E_2$ , $P_4$ , $\text{Inh A}$ e $\text{Inh B}$ y los datos de Welt et al. [Welt et al., 1999]. ....	29
<b>Tabla 3:</b> Parámetros de las ecuaciones S13 a S16. Algunos de estos valores fueron obtenidos de fuentes biológicas [Kohler et al., 1968; Cobel et al., 1969], mientras que otros (*'s) fueron fijados durante la optimización para evitar correlaciones.....	29
<b>Tabla 4:</b> Parámetros para las ecuaciones A1 a A4. Estos parámetros fueron obtenidos utilizando magnitudes biológicamente apropiadas para las variables de estado folicular, y estimando los valores que consiguieran una mejor aproximación a los datos para mujeres jóvenes de Welt et al.. [Welt et al., 1999]. ....	30
<b>Tabla 5:</b> Condiciones iniciales utilizadas para resolver el modelo a las edades de 20, 30 y 40 años. Centrando el pico de LH en el día 14, el valor de la nueva etapa en el día 1 es el que se ha tomado como condición inicial de esa etapa. ....	30
<b>Tabla 6:</b> Coeficientes de correlación y sumas de los errores al cuadrado de los 4 modelos estudiados con respecto a los datos obtenidos experimentalmente. ....	62
<b>Tabla 7:</b> Coeficientes de correlación y sumas de los errores al cuadrado de los 5 modelos estudiados con respecto a los datos obtenidos experimentalmente, en un rango de edades comprendido entre los 20 y los 51 años. ....	63
<b>Tabla 8:</b> Dosis de AMH necesarias para alcanzar los límites de folículos primarios propios de las edades de 41, 46 y 51 años.....	83



## Índice de ilustraciones

<b>Ilustración 1 :</b> Representa las 3 fases del ciclo menstrual de una mujer adulta.....	21
<b>Ilustración 2:</b> Control hormonal del ciclo menstrual por parte del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.....	22
<b>Ilustración 3:</b> Representa las variaciones hormonales producidas a lo largo del ciclo menstrual, y las relaciones existentes entre las hormonas ováricas y las hipofisarias.....	23
<b>Ilustración 4:</b> Representa las etapas de desarrollo folicular que aparecen en el modelo utilizado.....	25
<b>Ilustración 5:</b> Representa el volumen de folículos preantrales en las décadas de los 20, 30 y 40 años.....	33
<b>Ilustración 6:</b> Representa el volumen de pequeños folículos antrales en las décadas de los 20, 30 y 40 años de la vida de una mujer.....	34
<b>Ilustración 7:</b> Representa el volumen de folículos reclutados en dos ciclos de mujeres de 20, 30 y 40 años.....	35
<b>Ilustración 8:</b> Representa el volumen de los folículos en crecimiento durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años.....	35
<b>Ilustración 9:</b> Representa el volumen de folículos dominantes frente al tiempo en días durante 60 días de la vida de mujeres de 20, 30 y 40 años.....	36
<b>Ilustración 10:</b> Representa el volumen de los folículos ovulatorios durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años.....	37
<b>Ilustración 11:</b> Representa la primera de las etapas lúteas de mujeres de 20, 30 y 40 años a lo largo de 60 días.....	38
<b>Ilustración 12:</b> Representa la segunda de las etapas lúteas de mujeres de 20, 30 y 40 años a lo largo de 60 días.....	38
<b>Ilustración 13:</b> Representa la tercera de las etapas lúteas de mujeres de 20, 30 y 40 años a lo largo de 60 días.....	39
<b>Ilustración 14:</b> Representa la cuarta y última de las etapas lúteas de mujeres de 20, 30 y 40 años a lo largo de 60 días.....	39
<b>Ilustración 15:</b> Representa los niveles de concentración de la hormona luteinizante (LH) en la pituitaria.....	40
<b>Ilustración 16:</b> Representa los niveles de concentración de la hormona luteinizante (LH) en la sangre.....	40
<b>Ilustración 17:</b> Representa la concentración de FSH en la pituitaria respecto al tiempo en días.....	41
<b>Ilustración 18:</b> Representa la concentración de FSH en la sangre respecto al tiempo en días.....	42
<b>Ilustración 19:</b> Representa la concentración de estradiol durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años de edad.....	42

<b>Ilustración 20:</b> Representa la concentración de progesterona durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años de edad..	43
<b>Ilustración 21:</b> Representa la concentración de inhibina A durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años de edad.....	43
<b>Ilustración 22:</b> Representa la concentración de inhibina B durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años de edad.....	44
<b>Ilustración 23:</b> Representa la disminución en la reserva ovárica de folículos primordiales con respecto a la edad en años.....	45
<b>Ilustración 24:</b> Representa la disminución en el número de folículos primarios a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. ....	45
<b>Ilustración 25:</b> Representa el volumen de folículos preantrales a lo largo de la vida de una mujer..	46
<b>Ilustración 26:</b> Representa el volumen de pequeños folículos antrales a lo largo de la vida de una mujer.....	46
<b>Ilustración 27:</b> Representa el volumen de folículos reclutados a lo largo de la vida de una mujer..	47
<b>Ilustración 28:</b> Representa el volumen de folículos en crecimiento a lo largo de la vida de una mujer en un periodo comprendido entre los 20 y los 50 años de edad.....	48
<b>Ilustración 29:</b> Representa el volumen de folículos dominantes a lo largo de la vida de una mujer en un periodo comprendido entre los 20 y los 50 años de edad.....	48
<b>Ilustración 30:</b> Representa el volumen de folículos ovulatorios a lo largo de la vida de una mujer entre los 20 y los 50 años de edad.....	49
<b>Ilustración 31:</b> Representa los volúmenes de la primera de las etapas lúteas con respecto a la edad en la vida de una mujer en un rango de edades de entre 20 y 50 años.....	49
<b>Ilustración 32:</b> Representa los volúmenes de la segunda etapa lútea con respecto a la edad en la vida de una mujer en un rango de edades de entre 20 y 50 años. ....	50
<b>Ilustración 33:</b> Representa los volúmenes de la tercera etapa lútea con respecto a la edad en la vida de una mujer en un rango de edades de entre 20 y 50 años..	50
<b>Ilustración 34:</b> Representa los volúmenes de la cuarta y última etapa lútea con respecto a la edad en la vida de una mujer en un rango de edades de entre 20 y 50 años.....	51
<b>Ilustración 35:</b> Representa los niveles de la concentración de LH en la pituitaria a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. ....	51
<b>Ilustración 36:</b> Representa los niveles de la concentración de LH en la sangre a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. ....	52
<b>Ilustración 37:</b> Representa los niveles de la concentración de FSH en la pituitaria a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. ....	53

<b>Ilustración 38:</b> Representa los niveles de FSH en sangre durante la vida de una mujer, entre los 20 y los 50 años.....	53
<b>Ilustración 39:</b> Representa la evolución de la concentración de estradiol con respecto a la edad a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. ....	54
<b>Ilustración 40:</b> Representa la evolución de la concentración de progesterona con respecto a la edad a lo largo de la vida reproductiva de una mujer.....	54
<b>Ilustración 41:</b> Representa la evolución de la concentración de la inhibina A con respecto a la edad a lo largo de la vida reproductiva de una mujer.....	55
<b>Ilustración 42:</b> Representa la evolución de la concentración de la inhibina A con respecto a la edad a lo largo de la vida reproductiva de una mujer.....	55
<b>Ilustración 43:</b> Representa la disminución de la concentración de AMH en las mujeres con respecto a la edad, entre los 20 y los 50 años.....	56
<b>Ilustración 44:</b> Distribución e identificación de los folículos en el ovario humano.....	59
<b>Ilustración 45:</b> Muestras de los folículos no crecientes contenidos en los ovarios de 122 mujeres con edades comprendidas entre los 0 y los 51 años .....	59
<b>Ilustración 46:</b> Modelo lineal de la disminución de folículos no crecientes. El log(NGF) se representa frente a la edad en años.....	60
<b>Ilustración 47:</b> Modelo exponencial de la disminución de folículos no crecientes. El log(NGF) se representa frente a la edad en años. ....	61
<b>Ilustración 48:</b> Modelo bifásico de la disminución de folículos no crecientes. El log(NGF) se representa frente a la edad en años.....	61
<b>Ilustración 49:</b> Modelo potencial de la disminución de folículos no crecientes. El log(NGF) se representa frente a la edad en años.....	62
<b>Ilustración 50:</b> Representa los ajustes de todos los modelos a estudio con respecto a los datos experimentales.....	63
<b>Ilustración 51:</b> Representa el log (AMH) frente al límite de referencia de Sowers [Sowers et al., 2008] de 0.05 ng/ml con respecto al tiempo en años.....	65
<b>Ilustración 52:</b> Representa la pérdida progresiva de folículos primordiales con respecto al tiempo en años.....	66
<b>Ilustración 53:</b> Representa la disminución de los folículos primordiales en la reserva ovárica con el paso del tiempo en años. . ....	67
<b>Ilustración 54:</b> Representa el logaritmo de la concentración de AMH con respecto al paso del tiempo en años.....	67
<b>Ilustración 55:</b> Representa la disminución con respecto al tiempo de la reserva ovárica (log(Folículos primordiales)) y de los folículos antrales.....	69
<b>Ilustración 56:</b> Valores de la concentración de FSH en sangre a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. ....	71
<b>Ilustración 57:</b> Representa los niveles de las concentraciones de FSH en sangre los días terceros de cada ciclo a lo largo de la vida de una mujer. ....	72

<b>Ilustración 58:</b> Representa el límite de las concentraciones de FSH en sangre que anticipa una baja reserva folicular. ....	72
<b>Ilustración 59:</b> Representa la gráfica extraída del modelo que simboliza la concentración de FSH en sangre el tercer día del ciclo durante la vida reproductiva de un mujer frente a la aproximación polinómica de segundo orden de la forma $y=a_0+a_1t+a_2t^2$ .....	73
<b>Ilustración 60:</b> Representa los niveles de concentración de la hormona inhB con respecto al tiempo en años en un periodo de tiempo comprendido entre los 20 y los 50 años.....	75
<b>Ilustración 61:</b> Representa los niveles de las concentraciones de inhB en sangre los días terceros de cada ciclo a lo largo de la vida de una mujer. ....	75
<b>Ilustración 62:</b> Representa el límite de inhibina B que anticipa una baja reserva ovárica.....	76
<b>Ilustración 63:</b> Representa la cantidad de contracción de Inhibina B presente en el cuerpo de la mujer cuando se alcanza la edad de 41 años, establecida por [Broekmans et al., 2004] como de pérdida natural de la fertilidad. ....	77
<b>Ilustración 64:</b> Representa los niveles de la concentración sérica de AMH con respecto a la edad a lo largo de la vida de una mujer al añadir AMH exógeno.....	80
<b>Ilustración 65:</b> Predicción del número de folículos primordiales para mujeres a las que se les ha administrado AMH exógeno entre los 25 y los 35 años. ....	80
<b>Ilustración 66:</b> Predicción del número de folículos primarios para mujeres a las que se les ha administrado AMH exógeno entre los 25 y los 35 años. ....	81
<b>Ilustración 67:</b> Representa los años que se podría retrasar la menopausia con los dos tratamientos de AMH exógeno.....	82
<b>Ilustración 68:</b> Representa el número de folículos primarios para un tratamiento anticonceptivo de AMH con dosis de 55 ng/ml (gráfica roja), 220 ng/ml (gráfica magenta) y 1300 ng/ml (gráfica verde); todas ellas frente al perfil de folículos primarios sin tratamiento (gráfica azul).....	84
<b>Ilustración 69:</b> Predicción del número de folículos primarios para mujeres tratadas durante un año a la edad de los 35 años (figura de la izquierda) y a la de los 40 (figura de la derecha) con un antagonista de AMH que bloquea el 75% (gráfica roja) y un 95% (gráfica magenta) de la acción del AMH en la transición de los folículos primordiales a los primarios. ....	85
<b>Ilustración 70:</b> Representa la respuesta en los niveles de concentración de FSH en sangre a la administración de una dosis de un antagonista de inhibina B que reduzca su concentración en 100 pg/ml .....	86
<b>Ilustración 71:</b> Representa el volumen de folículos antrales al aplicar el tratamiento con el antagonista de InhB.....	87
<b>Ilustración 72:</b> Declaración de los parámetros como variables globales. ....	89
<b>Ilustración 73:</b> Se asignan los valores correspondientes a cada variable.....	90
<b>Ilustración 74:</b> Se introducen las condiciones iniciales y se llama a la función ddfun para los 3 grupos de edades elegidos.....	90

<b>Ilustración 75:</b> Representación gráfica de los 3 resultados obtenidos para cada variable. Los resultados para cada edad se representan de un color diferente. ....	91
<b>Ilustración 76:</b> Representación gráfica de los 3 resultados obtenidos para cada variable. Los resultados para cada edad se representan de un color diferente. ....	91
<b>Ilustración 77:</b> Representación gráfica de los 3 resultados obtenidos para cada variable. Los resultados para cada edad se representan de un color diferente. ....	92
<b>Ilustración 78:</b> Se obtienen las ecuaciones de las hormonas que intervienen en el proceso menstrual, todas ellas dependientes del resto de variables. ...	92
<b>Ilustración 79:</b> Representación gráfica de las ecuaciones auxiliares. Los resultados para cada grupo de edad se representan con un color diferente. ....	93
<b>Ilustración 80:</b> Declaración de los parámetros como variables globales. ....	93
<b>Ilustración 81:</b> Se asignan los valores correspondientes a cada variable. ....	94
<b>Ilustración 82:</b> Se muestra el proceso de resolución de la simulación. las condiciones finales de una solución para una periodo de cinco años se utilizan como condiciones iniciales del siguiente periodo. ....	94
<b>Ilustración 83:</b> Representación gráfica de los resultados de los 6 periodos obtenidos para cada variable. Los resultados para cada periodo de cinco años se representan en un color diferente. ....	95
<b>Ilustración 84:</b> Representación gráfica de los resultados de los 6 periodos obtenidos para cada variable. Los resultados para cada periodo de cinco años se representan en un color diferente. ....	95
<b>Ilustración 85:</b> Representación gráfica de los resultados de los 6 periodos obtenidos para cada variable. Los resultados para cada periodo de cinco años se representan en un color diferente. ....	96
<b>Ilustración 86:</b> Representación gráfica de los resultados de los 6 periodos obtenidos para cada variable. Los resultados para cada periodo de cinco años se representan en un color diferente. ....	96
<b>Ilustración 87:</b> Obtención de las ecuaciones de las hormonas que intervienen en el proceso menstrual, todas ellas dependientes del resto de variables. ...	97
<b>Ilustración 88:</b> Representación gráfica de las ecuaciones auxiliares. Los resultados para cada periodo de edad se representan con un color diferente. ....	97
<b>Ilustración 89:</b> Código empleado para obtener al ajuste cuadrático, los valores a los que queremos aproximar la función los introducimos en las variables X (tiempo en años) e Y (concentración de FSH en sangre). ....	98





## 1. Introducción

Es conocido desde hace tiempo que la fertilidad (la capacidad de producir descendencia) en la mujer disminuye con la edad. Esto tiene distintas implicaciones teniendo en cuenta la tendencia actual en las sociedades occidentales de posponer la natalidad.

La disponibilidad de métodos anticonceptivos desde finales de los años sesenta, junto con el crecimiento económico, han dado a las mujeres la posibilidad de mejorar su nivel de educación, favoreciendo así su incorporación al mundo laboral [Leridon, 2006]. Como resultado, se ha pospuesto considerablemente la natalidad por parte de muchas mujeres [te Velde, Pearson, 2002].

Estos cambios socioculturales, incluido un aumento de la proporción de mujeres que voluntariamente deciden no ser madres, tienen como consecuencia una alteración en la demografía de la población, que ha provocado una importante reducción en el ratio general de fertilidad (número de hijos por mujer) [Cooke and Nelson, 2011]. En muchas sociedades occidentales, especialmente en países del sur de Europa, el promedio estimado de nacimientos por familia (ratio de fertilidad) es demasiado bajo para asegurar el reemplazo de la sociedad. En particular, los ratios de fertilidad en Italia (1,33), Grecia (1,29) y España (1,32) son los más bajos de Europa [Eurostat, 2006].

Esto, sumado al elevado aumento de la longevidad media de la población, hará cambiar dramáticamente la composición demográfica de la sociedad con una clara preponderancia a personas de más de 50 años [Lutz, 2006]. Por consiguiente, estos cambios demográficos tendrán un gran impacto social y económico, al verse disminuida la base económica que sustenta a la sociedad [Broekmans et al., 2009].

Debido a la tendencia general de retrasar la maternidad, es posible que se produzca un aumento en la proporción de mujeres que fracasen en su intento de concebir en un periodo de tiempo de 12 meses, un síntoma de infertilidad femenina [Evers, 2002]. En consecuencia, un creciente número de parejas recurrirá a técnicas de reproducción asistida (ART) para lograr quedarse embarazadas. Sin embargo, estas técnicas de reproducción asistida sólo serán capaces de compensar la disminución de la fertilidad natural en un limitado grado [Leridon, 2004], dejando a muchas parejas sin hijos después de prolongadas terapias de infertilidad. Además, las ART solamente serán aplicables cuando se realicen con suficiente antelación y pudiéndose aplicar sin restricciones, aunque esto requiere elevados costes, así como altos ratios de embarazos múltiples [Habbema et al., 2009].

El proceso normal de envejecimiento reproductivo varía considerablemente entre cada mujer. Esto implica que algunas mujeres permanecen con una alta fertilidad hasta la quinta década de su vida, mientras que otras se enfrentan a la pérdida de fertilidad natural en la mitad de la década de los 30 años. El proceso de envejecimiento reproductivo femenino se basa en cambios relacionados con la edad de las funciones ováricas. La disminución del número de folículos, coincidiendo con una peor calidad de los ovocitos, dictan los cambios graduales que se producen en la regularidad del ciclo menstrual. Estos cambios están lejos de ser completamente entendidos, aunque las investigaciones recientes apuntan a factores endocrinos, genéticos y metabólicos [Broekmans et al., 2009].

Un modelo matemático que represente la regulación hormonal del ciclo menstrual a lo largo de la vida reproductiva de una mujer sería de gran utilidad para estudiar estos cambios en la ciclicidad menstrual relacionados con la edad. Dicho modelo ayudaría a identificar variaciones de parámetros que están asociados con delicadas variaciones hormonales que tienen lugar en la década de los 30 años en la vida de una mujer, de tal forma, que simulaciones del modelo podrían ayudar en las terapias hormonales, pudiendo conocer con anterioridad los resultados esperados de dicha terapia [Margolskee and Selgrade, 2013]. A su vez, estos modelos servirían para comparar los valores hormonales normales con los de un caso concreto, pudiendo detectar de esta manera síntomas de infertilidad con suficiente antelación para actuar en consecuencia.

Se han utilizado modelos con ecuaciones diferenciales para representar distintos aspectos de control hormonal del ciclo menstrual [Schlosser and Selgrade, 2000; Pasteur, 2008; Margolskee and Selgrade, 2011]. Estos modelos trabajan en una escala temporal de días y meses, y permiten estudiar casos de mujeres de distintas edades usando distintos conjuntos de parámetros. En este trabajo nos centraremos en un modelo desarrollado por Margolskee, A and Selgrade, FJ [Margolskee and Selgrade, 2013], el cual emplea un sistema de 16 ecuaciones diferenciales con retardo con un conjunto de 66 parámetros que permite representar el ciclo reproductivo en mujeres desde los 20 años hasta los 51, desde el punto de vista hormonal. Nos basaremos en dicho modelo para tratar de observar cambios hormonales a lo largo del ciclo reproductivo de las mujeres y estudiar los cambios en la fertilidad femenina desde los 20 hasta los 51 años.

## 2. Objetivos

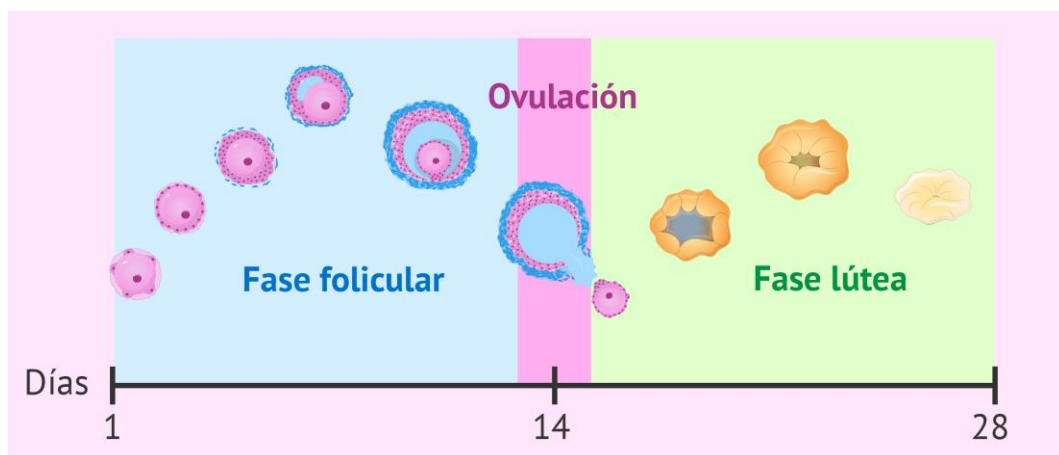
1. Estudiar el proceso biológico del ciclo reproductivo femenino, comprendiendo las funciones de las diferentes hormonas que intervienen en el proceso y su relación con las distintas etapas del desarrollo folicular.
2. Promover el espíritu científico y de investigación mediante la búsqueda y lectura de diferentes artículos intentando conseguir realizar alguna aportación que pudiera resultar de interés para futuras investigaciones.
3. Entender el modelo propuesto por [Margolskee and Selgrade, 2013], y reproducir los tratamientos experimentales desarrollados en este artículo.
4. Aprender a usar las funciones de Matlab necesarias para resolver sistemas de ecuaciones diferenciales con retardo.
5. Analizar las componentes del modelo en un par de ciclos y tratar de comprender cómo funciona la variación hormonal del ciclo menstrual en tres momentos diferentes de la vida de una mujer (a los 20, 30 y 40 años). Observar y comprender las relaciones existentes entre las distintas etapas foliculares y las hormonas representadas en este modelo.
6. Analizar las componentes del modelo a lo largo de 30 años de la vida reproductiva femenina, desde los 20 hasta los 51 años, para examinar cómo varían las hormonas que intervienen en el ciclo menstrual a lo largo de la vida de una mujer.
7. Estudiar marcadores de envejecimiento ovárico, que nos puedan servir para detectar con anterioridad una reserva ovárica baja o una mala actividad ovárica, para poder así actuar con anterioridad y no aplicar los tratamientos cuando la reserva ya es demasiado baja.
8. Investigar posibles tratamientos para aumentar la fertilidad de las mujeres a partir de la administración de dosis de ciertas hormonas o de sus antagonistas para subir o bajar sus concentraciones, respectivamente.



### 3. Contexto biológico

Normalmente, una mujer nace con entre 500000 y 700000 folículos primordiales y esta cifra disminuye debido a la atresia con un incremento del ratio de deterioro a medida que la mujer envejece [Hansen et al., 2008]. Durante la vida reproductiva de una mujer, solo un pequeño número de estos folículos se desarrollan al estado ovulatorio antes de la llegada de la menopausia, que, de media, tiene lugar a una edad alrededor de los 51 años.

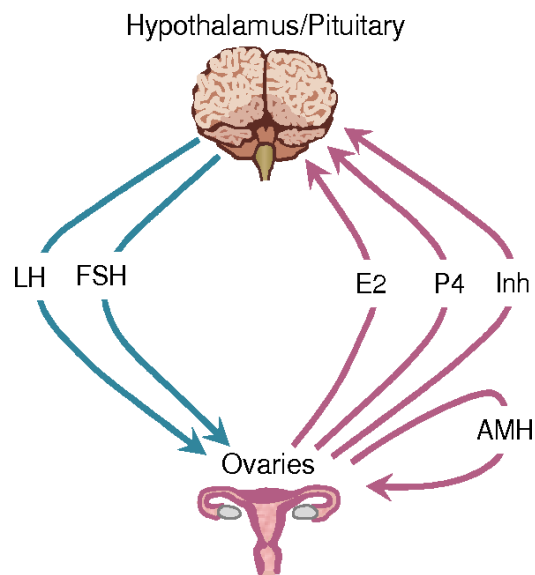
La longitud de un ciclo menstrual para una mujer adulta es de unos 28 días de media, pero puede variar en un rango comprendido entre los 25 y los 35 días [Ojeda, 1992]. El ciclo se divide en 3 fases: una primera fase folicular (de unos 14 días), la ovulación, y una fase lútea (de aproximadamente 14 días de duración (Ilustración 1).



**Ilustración 1 :** Representa las 3 fases del ciclo menstrual de una mujer adulta. En primer lugar, la fase folicular, donde un solo folículo finaliza su desarrollo soltando el óvulo, para dar lugar a la ovulación, y, por último, la fase lútea, donde, se prepara al óvulo para la siguiente etapa en caso de haber sido fecundado.

El cerebro regula el ciclo ovárico a través de las glándulas de la pituitaria y del hipotálamo. El hipotálamo produce hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual modula la secreción de las hormonas gonadotropinas FSH (Hormona Folículo Estimulante) y LH (Hormona Luteinizante) por parte de la pituitaria [Clayton et al., 1980]. Estas hormonas son secretadas en un patrón pulsátil en una escala temporal de minutos, pero como los ovarios solo responden a niveles medios diarios de concentración en sangre [Odell, 1979], el modelo utilizado rastreará niveles diarios de concentración gonadotropina en la sangre. Además, como parte de su función normal, el ovario produce estradiol ( $E_2$ ), progesterona ( $P_4$ ) e inhibina (Inh), A y B, que controlan la síntesis de la pituitaria y la liberación de las hormonas gonadotropinas a lo largo de las distintas fases del ciclo, y hormona

antimülleriana (AMH), que afecta al temprano desarrollo folicular (Ilustración 2).



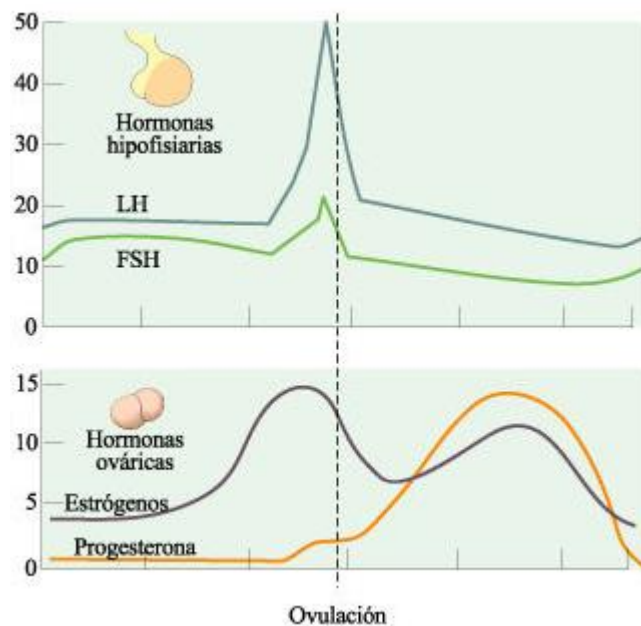
**Ilustración 2: Control hormonal del ciclo menstrual por parte del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.** Las hormonas gonadotropinas FSH (Hormona Folículo Estimulante) y LH (Hormona Luteinizante) son producidas por la pituitaria. Estradiol (E<sub>2</sub>), progesterona (P<sub>4</sub>), inhibina (Inh , A y B, y hormona antimülleriana (AMH) son producidas por los ovarios.

La fase folicular del ciclo comienza con el primer día del flujo menstrual, cuando los niveles en sangre de FSH suben y promueven el reclutamiento y crecimiento de entre 6 y 12 folículos inmaduros. A medida que estos folículos se desarrollan agregando capas de células de granulosa [Odell, 1979], la producción de E<sub>2</sub> aumenta. Durante el segundo tercio de la fase folicular, normalmente un único folículo dominante es seleccionado para continuar su desarrollo y, finalmente, para liberar su óvulo mientras que los folículos restantes comienzan a atrofiarse [Harris and Selgrade, 2014].

A medida que los ovarios avanzan en la fase folicular, el folículo dominante crece más rápidamente y produce E<sub>2</sub> en grandes cantidades. Durante los dos primeros tercios de esta fase, los niveles de LH son prácticamente constantes; pero el estradiol prepara a la pituitaria para la síntesis de gonadotropinas y, un día después de que el estradiol alcance su máximo, se produce un pico en la concentración de LH de un valor aproximado de 10 veces superior a la concentración en la primeros días de la fase folicular. Este rápido crecimiento y disminución de LH en un periodo de 5 días es necesario para la ovulación. El día del pico de LH se considera el punto medio del ciclo menstrual, y los datos hormonales suelen estar centrados en este día (Ilustración 3). El FSH también sube como consecuencia del aumento de LH, después de una disminución durante el principio de la fase folicular [Harris and Selgrade, 2014].

La ovulación ocurre el día después del aumento de LH [Ojeda, 1992] y, en consecuencia, el folículo dominante se transforma en el cuerpo lúteo, el cual, secreta hormonas en la preparación para el embarazo y se caracteriza por un incremento en el almacenamiento de grasa en las células de la teca y granulosa. La concentración de progesterona, la cual se mantiene en bajos niveles durante la fase folicular, empieza a crecer durante varios días antes de la ovulación y lo continúa haciendo en la fase lútea hasta alcanzar su punto máximo. El perfil de la inhibina es similar al de la progesterona, durante la fase lútea ambas inhiben la síntesis de FSH y LH, respectivamente, para que ningún folículo inmaduro comience a crecer [McLachlan et al., 1990].

Si el óvulo no ha sido fecundado, entonces el cuerpo lúteo comienza a disminuir su tamaño y la secreción hormonal permanece inactiva hasta el final del ciclo. La disminución del cuerpo lúteo resulta en una bajada en las concentraciones de  $P_4$  e Inh y, en consecuencia, en la eliminación de la inhibición de la síntesis de LH y de FSH. El aumento gradual de las concentraciones de FSH al final del ciclo promueve el crecimiento de una nueva tanda de folículos inmaduros e inicia el nuevo ciclo [Harris and Selgrade, 2014].



**Ilustración 3:** Representa las variaciones hormonales producidas a lo largo del ciclo menstrual, y las relaciones existentes entre las hormonas ováricas y las hipofisarias.

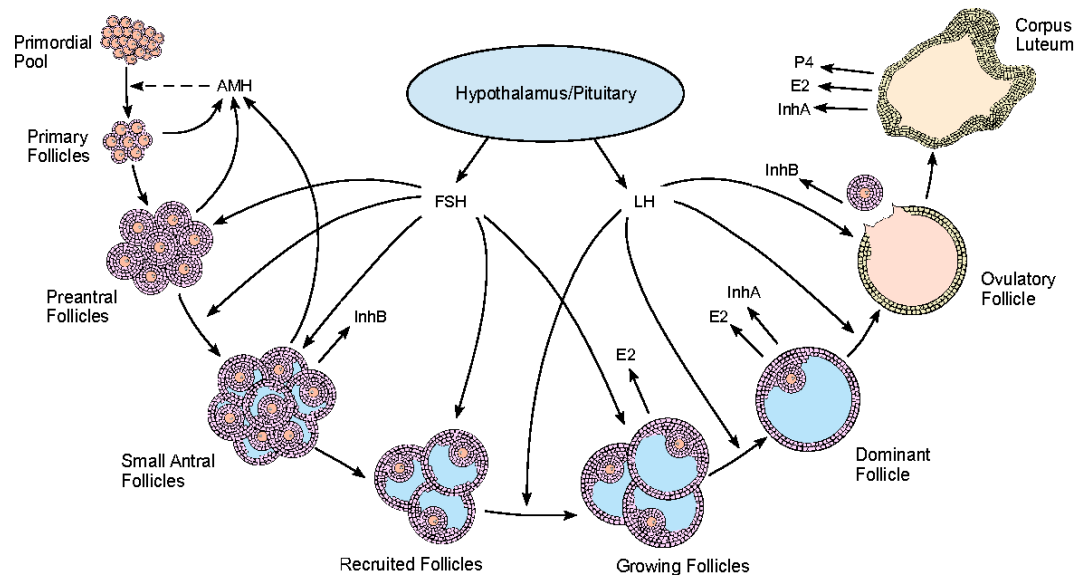




#### 4. Descripción del modelo

Las etapas foliculares en el modelo utilizado son, en orden de desarrollo, primordial (Primor), primaria (Primar), folículos preantrales (PrAnF), pequeños folículos antrales (SmAnF), folículos reclutados (ReF), folículos en crecimiento (GrF), el folículo dominante (DomF), folículo ovulatorio (OvF), y cuatro etapas lúteas (Lut<sub>1</sub> a Lut<sub>4</sub>) [Margolskee and Selgrade, 2013]. La ilustración 4 representa las etapas de desarrollo folicular, las hormonas producidas en cada etapa, y qué etapas son afectadas por las hormonas hipotalámicas LH y FSH.

Un folículo primordial consiste en un ovocito rodeado de células de granulosa escamosas y planas. Si el folículo primordial no se atrofia, pasa a la fase primaria donde las células de granulosa se convierten en cúbicas y las células de theca son reclutadas. La etapa primaria se considera como la etapa inicial de crecimiento celular. La transición desde la etapa primordial hasta la primaria es estimulada e inhibida por una serie de factores ováricos [Skinner, 2005], como la hormona antimülleriana (AMH), producida por los folículos primarios, preantrales, y pequeños antrales, que inhibe la transición desde el estado primordial al primario [Reddy et al., 2009].



**Ilustración 4:** Representa las etapas de desarrollo folicular que aparecen en el modelo utilizado. Las etapas incluidas van desde los folículos primordiales, folículos primarios, hasta el folículo ovulatorio y los cuerpos lúteos. Las flechas entre las etapas representan la transición desde un tipo de folículo hasta el siguiente. Las flechas señalando hacia fuera de los folículos representan las hormonas secretadas por esos folículos. Las hormonas FSH y LH son producidas por el hipotálamo/pituitaria. Las flechas apuntando desde el FSH y el LH representan los efectos de estas hormonas en el crecimiento y la transición de los folículos. La flecha que sale del AMH indica el rol inhibitorio que esta tiene sobre la transición del estado primordial al primario.

### a. Ecuaciones diferenciales del modelo

La primera etapa ovárica representada en el modelo, la etapa primordial (Primor), representa el grupo primordial de folículos. La ecuación diferencial para esta etapa es un solo término que representa la tasa de disminución del grupo primordial de folículos, y es directamente proporcional a Primor e inversamente proporcional a Primor y a AMH, lo cual representa el papel inhibitorio del AMH en la transición de la etapa primordial a la primaria (S1).

$$\frac{d}{dt} Primor = - \frac{r_1 Primor}{1 + c_{prm} Primor + c_{AMH} AMH} \quad (S1)$$

En la segunda ecuación (S2), el término de disminución de S1 aparece como el crecimiento del número de folículos primarios. Además, el factor  $r_{surv}$  representa la tasa de supervivencia en la transición de los folículos primordiales a los primarios, es decir, la fracción de folículos primordiales que se pierden debido a la atresia antes de convertirse en primarios.

$$\frac{d}{dt} Primar = r_{surv} \frac{r_1 Primor}{1 + c_{prm} Primor + c_{AMH} AMH} - r_2 Primar \quad (S2)$$

La etapa primaria es seguida por las etapas PrAnF y SmAnF (ecuaciones S3 y S4), que representan los folículos preantrales, y los pequeños folículos antrales, respectivamente. Estas etapas, y las siguientes de crecimiento folicular, representan volúmenes en lugar de números de folículos, por esta razón, en la ecuación S3 se multiplica al término de Primar por un parámetro (vol2) que simboliza el volumen medio por folículo preantral. Durante el crecimiento de folículo hasta la etapa final de liberación del óvulo, el folículo en desarrollo adquiere receptores de FSH, y su crecimiento comienza a ser dependiente de las hormonas gonadotropinas, esto se representa en el término negativo de S3 y en el positivo de S4.

$$\frac{d}{dt} PrAnF = vol2 \cdot r_2 \cdot Primar - r_3 \frac{FSH^\alpha}{Km_{F1}^\alpha + FSH^\alpha} PrAnF \quad (S3)$$

$$\frac{d}{dt} SmAnF = r_3 \frac{FSH^\alpha}{Km_{F1}^\alpha + FSH^\alpha} PrAnF + \left[ r_4 \frac{FSH^\beta}{Km_{F2}^\beta + FSH^\beta} - r_5 \right] SmAnF \quad (S4)$$

Al comienzo del ciclo mensual de una mujer, de 6 a 12 folículos son sacados del grupo de los folículos antrales para crecer bajo la influencia del FSH y del LH con la oportunidad de alcanzar la etapa ovulatoria (Ilustración 4). El crecimiento de los folículos reclutados (ReF) depende de los pequeños folículos antrales (SmAnF) y de que el FSH alcance un umbral de fase folicular temprana (S5). La hormona antimülleriana (AMH) disminuye la sensibilidad de los folículos antrales tardíos al FSH (S6), jugando un papel importante en la selección del folículo dominante [Visser et al, 2006]. Normalmente un solo

folículo es seleccionado para ser el dominante y liberar su óvulo en respuesta al aumento de LH. La ovulación y la luteinización transforman al folículo dominante en un cuerpo lúteo que produce progesterona ( $P_4$ ) para preparar al endometrio para el embarazo. Si la fecundación no ocurre, el cuerpo lúteo retrocede, aparece la menstruación y un aumento de los niveles de FSH anuncia el comienzo del nuevo ciclo. Las variables de estado en las ecuaciones S5 hasta S12 representan los volúmenes de 8 etapas distintas durante las fases folicular y lútea del ciclo [Harris-Clark et al., 2003].

ReF, GrF y DomF representan los folículos reclutados, los folículos crecientes y el folículo dominante o preovulatorio, respectivamente. Ov representa la etapa ovulatoria y  $Lut_i$ ,  $i=1,\dots,4$ , simbolizan las cuatro etapas lúteas.

$$\frac{d}{dt} ReF = r_5 SmAnF + \left[ c_1 \frac{FSH^Y}{Km_{F3}^Y + FSH^Y} - c_2 LH^\delta \right] ReF \quad (S5)$$

$$\frac{d}{dt} GrF = c_2 LH^\delta ReF + \left[ c_3 \frac{FSH}{1 + \frac{AMH}{Ki_{AMH}}} - c_4 LH \right] GrF \quad (S6)$$

$$\frac{d}{dt} DomF = c_4 LH \cdot GrF - c_5 LH^\omega DomF \quad (S7)$$

$$\frac{d}{dt} Ov = c_5 LH^\omega DomF + c_6 LH \cdot DomF - c_7 Ov \quad (S8)$$

$$\frac{d}{dt} Lut_1 = c_7 Ov - k_1 Lut_1 \quad (S9)$$

$$\frac{d}{dt} Lut_2 = k_1 Lut_1 - k_2 Lut_2 \quad (S10)$$

$$\frac{d}{dt} Lut_3 = k_2 Lut_2 - k_3 Lut_3 \quad (S11)$$

$$\frac{d}{dt} Lut_4 = k_3 Lut_3 - k_4 Lut_4 \quad (S12)$$

Como la eliminación de las hormonas ováricas de la sangre se produce en una rápida escala temporal, se asume en el modelo utilizado que los niveles en sangre de  $E_2$ ,  $P_4$ ,  $InhA$ ,  $InhB$  y  $AMH$  se encuentran en un estado casi estacionario [Keener, Sneyd, 2009]. De esta forma, las concentraciones de estas hormonas ováricas se consideran proporcionales a los volúmenes de las correspondientes etapas del ciclo. Se obtienen dichas concentraciones mediante las siguientes ecuaciones auxiliares (A1 hasta A5).

$$E_2 = e_0 + e_1 GrF + e_2 DomF + e_3 Lut_4 \quad (A1)$$

$$P_4 = p_0 + p_1 Lut_3 + p_2 Lut_4 \quad (A2)$$

$$InhA = h_0 + h_1 DomF + h_2 Lut_2 + h_3 Lut_3 \quad (A3)$$

$$InhB = j_0 + j_1 SmAnF + j_2 Ov \quad (A4)$$

$$AMH = a_1 Primar + a_2 PrAnF + a_3 SmAnF \quad (A5)$$

Las hormonas ováricas regulan la síntesis y liberación de FSH y de LH por parte del hipotálamo y la pituitaria, como se refleja en las ecuaciones diferenciales S13 hasta S16. Las variables de estado  $RP_{LH}$  y  $RP_{FSH}$  representan la cantidad de estas hormonas en la pituitaria, mientras que LH y FSH representan concentraciones en sangre.

Diferentes estudios [Liu and Yen, 1983] indican que el LH presenta una respuesta bifásica con el estradiol ( $E_2$ ), es decir, con bajas concentraciones de  $E_2$  se inhibe la concentración sérica de LH, mientras que con altas concentraciones de  $E_2$  se estimula. Esto se ve representado en el modelo de tal forma que el efecto de  $E_2$  en la síntesis de LH es diferente al efecto que tiene en la liberación de LH [Schlosser and Selgrade, 2000] (S13). Por otra parte, la progesterona ( $P_4$ ) inhibe la síntesis de LH pero favorece su liberación [Schlosser and Selgrade, 2000], el término de liberación aparece en S13 como negativo y en S14 como positivo.

Las ecuaciones S15 y S16 para el FSH son similares, excepto porque la síntesis se ve inhibida por  $InhA$  y por  $InhB$ . Debido a que la síntesis de hormonas es bioquímicamente más complicada que su liberación, los parámetros de retardo  $d_E$ ,  $d_P$ ,  $d_{InhA}$ ,  $d_{InhB}$  se tienen en cuenta únicamente para los términos de síntesis de las hormonas, y describen los periodos de tiempo entre los cambios de nivel sérico de  $E_2$ ,  $P_4$ ,  $InhA$  e  $InhB$  y los consecuentes cambios en las tasas de síntesis de LH y FSH [Margolskee and Selgrade, 2013].

$$\frac{d}{dt} RP_{LH} = \frac{V_{0,LH} + \frac{V_{1,LH} E_2^8 (t-d_E)}{K m_{LH}^8 + E_2^8 (t-d_E)}}{1 + P_4 (t-d_P) / K_{i_{LH,P}}} - \frac{k_{LH} [1 + c_{LH,P} P_4] RP_{LH}}{1 + c_{LH,E} E_2} \quad (S13)$$

$$\frac{d}{dt} LH = \frac{1}{v} \frac{k_{LH} [1 + c_{LH,P} P_4] RP_{LH}}{1 + c_{LH,E} E_2} - c l_{LH} LH \quad (S14)$$

$$\frac{d}{dt} RP_{FSH} = \frac{V_{FSH}}{1 + \frac{InhA(t-d_{InhA})}{K_{i_{FSH,InhA}} + \frac{InhB(t-d_{InhB})}{K_{i_{FSH,InhB}}}} - \frac{k_{FSH} [1 + c_{FSH,P} P_4] RP_{FSH}}{1 + c_{FSH,E} E_2^2} \quad (S15)$$

$$\frac{d}{dt} FSH = \frac{1}{v} \frac{k_{FSH} [1 + c_{FSH,P} P_4] RP_{FSH}}{1 + c_{FSH,E} E_2^2} - c l_{FSH} FSH \quad (S16)$$

**b. Condiciones iniciales y parámetros**

El modelo cuenta con un total de 64 parámetros, que se han optimizado para que los resultados obtenidos representen lo más fielmente posible a la realidad. Estos parámetros se reflejan en las siguientes tablas (Tabla 1 a 5) [Margolskee and Selgrade, 2013].

Eq. (S1)-(S2)		Eq. (A5)	
$c_{AMH}$	$= 0.226 \pm 0.187$ mL/ng	$a_1$	$= 0.0437 \pm 0.00463$ ng/(mL follicle)
$c_{prm}$	$= 1.31E-05 \pm 2.49E-06$ follicle <sup>-1</sup>	$a_2$	$= 0^*$
$r_{surv}$	$= 0.014^*$	$a_3$	$= 0^*$
$r_1$	$= 0.00102 \pm 0.000178$ day <sup>-1</sup>		
$r_2$	$= 0.00694^*$ day <sup>-1</sup>		

**Tabla 1: Parámetros optimizados para las ecuaciones S1, S2 y A5. Este conjunto de parámetros se obtuvo minimizando la suma de los cuadrados de los residuos (SSR) de log(Primor+Primar) con respecto a log(Hansen<sub>data</sub>) [Hansen et al., 2008], y de AMH=a<sub>1</sub> \* Primar respecto a AMH<sub>data</sub> [Hagen et al., 2010]. Los parámetros a<sub>2</sub> y a<sub>3</sub> fueron fijados en 0 para evitar correlaciones durante la optimización.**

Eq. (S3)-(S12)			
$vol2$	$= 0.500^*$ mm <sup>3</sup>	$c_1$	$= 0.918 \pm 0.0188$ day <sup>-1</sup>
$Km_{F1}$	$= 9.82 \pm 0.306$ IU/L	$c_2$	$= 0.0575 \pm 0.000499$ (L/IU) <sup>δ</sup> /day
$Km_{F2}$	$= 10.4^*$ IU/L	$c_3$	$= 0.0241 \pm 0.00172$ L/(day IU)
$Km_{F3}$	$= 5.08 \pm 0.355$ IU/L	$c_4$	$= 0.0307 \pm 0.00299$ L/(day IU)
$Ki_{AMH}$	$= 20.7 \pm 1.37$ ng/mL	$c_5$	$= 0.198^*$ (L/IU) <sup>ω</sup> /day
$α$	$= 29.1 \pm 2$	$c_6$	$= 0.00519 \pm 5.28E-05$ L/(day IU)
$β$	$= 2.06 \pm 0.125$	$c_7$	$= 0.686 \pm 0.0489$ day <sup>-1</sup>
$γ$	$= 2.95 \pm 0.137$	$k_1$	$= 0.416 \pm 0.0258$ day <sup>-1</sup>
$δ$	$= 0.999 \pm 0.0245$	$k_2$	$= 0.405 \pm 0.0181$ day <sup>-1</sup>
$ω$	$= 0.363 \pm 0.0142$	$k_3$	$= 0.551 \pm 0.0218$ day <sup>-1</sup>
$r_3$	$= 0.759 \pm 0.0657$ day <sup>-1</sup>	$k_4$	$= 0.903 \pm 0.0351$ day <sup>-1</sup>
$r_4$	$= 2.23 \pm 0.0967$ L/(day IU)		
$r_5$	$= 1.21 \pm 0.0487$ day <sup>-1</sup>		

**Tabla 2: Parámetros optimizados para las ecuaciones desde S3 hasta S12. Esta tabla de valores se obtuvo minimizando la suma de los cuadrados de los residuos entre LH, FSH, E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>, Inh A e InhB y los datos de Welt et al. [Welt et al., 1999].**

Eq. (S13)-(S16)			
$V_{0,LH}$	$= 343 \pm 16.4$ IU/day	$V_{FSH}$	$= 616 \pm 11.9$ IU/day
$V_{1,LH}$	$= 8110^*$ IU/day	$Ki_{FSH,InhA}$	$= 2.58^*$ IU/mL
$Km_{LH}$	$= 247 \pm 4.75$ pg/mL	$Ki_{FSH,InhB}$	$= 120^*$ pg/mL
$Ki_{LHP}$	$= 155 \pm 17.1$ ng/mL	$k_{FSH}$	$= 1.04 \pm 0.103$ day <sup>-1</sup>
$k_{LH}$	$= 1.01 \pm 0.0709$ day <sup>-1</sup>	$cl_{FSH}$	$= 8.21^*$ day <sup>-1</sup>
$cl_{LH}$	$= 14.0^*$ day <sup>-1</sup>	$c_{FSH,P}$	$= 130 \pm 8.61$ mL/ng
$c_{LHP}$	$= 1.10 \pm 0.101$ mL/ng	$c_{FSH,E}$	$= 0.00525 \pm 0.00058$ mL <sup>2</sup> /pg <sup>2</sup>
$c_{LHE}$	$= 0.00398 \pm 7.59E-05$ mL/pg	$d_{InhA}$	$= 1.38 \pm 0.0852$ days
$d_E$	$= 0.187 \pm 0.0457$ days	$d_{InhB}$	$= 0^*$ days
$d_P$	$= 2.00 \pm 0.249$ days	$v$	$= 2.5^*$ L

**Tabla 3: Parámetros de las ecuaciones S13 a S16. Algunos de estos valores fueron obtenidos de fuentes biológicas [Kohler et al., 1968; Cobel et al., 1969], mientras que otros (\*s) fueron fijados durante la optimización para evitar correlaciones.**

Eq. (A1)-(A4)			
$e_0 = 30$	pg/mL	$h_0 = 0$	
$e_1 = 0.04$	pg/(mL mm <sup>3</sup> )	$h_1 = 0.0035$	IU/(mL mm <sup>3</sup> )
$e_2 = 0.065$	pg/(mL mm <sup>3</sup> )	$h_2 = 0.0021$	IU/(mL mm <sup>3</sup> )
$e_3 = 0.1$	pg/(mL mm <sup>3</sup> )	$h_3 = 0.0021$	IU/(mL mm <sup>3</sup> )
$p_0 = 0$	ng/(mL mm <sup>3</sup> )	$j_0 = 15$	pg/mL
$p_1 = 0.0085$	ng/(mL mm <sup>3</sup> )	$j_1 = 20.2$	pg/(mL mm <sup>3</sup> )
$p_2 = 0$	ng/(mL mm <sup>3</sup> )	$j_2 = 0.0138$	pg/(mL mm <sup>3</sup> )

**Tabla 4:** Parámetros para las ecuaciones A1 a A4. Estos parámetros fueron obtenidos utilizando magnitudes biológicamente apropiadas para las variables de estado folicular, y estimando los valores que consiguieran una mejor aproximación a los datos para mujeres jóvenes de Welt et al.. [Welt et al., 1999].

	Age 20	Age 30	Age 40
<i>Primor</i>	265000	108000	19000
<i>Primar</i>	100	72.5	27.6
<i>PrAnF</i>	1.15	0.712	0.237
<i>SmAnF</i>	3.98	3.21	1.46
<i>ReF</i>	40.4	37.9	33.2
<i>GrF</i>	53.1	52.9	55.9
<i>DomF</i>	23.3	23.0	24.3
<i>Ov</i>	16.0	15.6	16.3
<i>Lut<sub>1</sub></i>	91.3	88.9	89.9
<i>Lut<sub>2</sub></i>	320	313	312
<i>Lut<sub>3</sub></i>	438	429	426
<i>Lut<sub>4</sub></i>	362	355	352
<i>RP<sub>LH</sub></i>	78.5	79.5	80.0
<i>LH</i>	9.05	9.05	9.05
<i>RP<sub>FSH</sub></i>	12.0	12.7	14.4
<i>FSH</i>	11.0	11.6	13.1

**Tabla 5:** Condiciones iniciales utilizadas para resolver el modelo a las edades de 20, 30 y 40 años. Centrando el pico de LH en el día 14, el valor de la nuevo etapa en el día 1 es el que se ha tomado como condición inicial de esa etapa.

## 5. Solución numérica de ecuaciones diferenciales con retardo

### a. Ecuaciones diferenciales con retardo

Las ecuaciones diferenciales con retardo son aquellas en que la variación con el tiempo de la variable de estado  $x$  depende en cada instante  $t$  no sólo del valor de  $x(t)$ , sino también de los valores de  $x$  en instantes anteriores. Es decir, una ecuación diferencial con retardo es aquella en la que, en la expresión del estado, aparece el estado en uno o varios instantes.

De esta forma, la forma general de una ecuación diferencial con retardo será

$$x'(t) = f(t, x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_n)).$$

Un problema de valor inicial que contenga retardos requiere más información que su problema análogo sin retardo. El caso más sencillo sería aquel en el que solamente aparece un retardo

$$x'(t) = f(t, x(t), x(t - \tau)).$$

Para un sistema diferencial ordinario, una única solución está determinada por una condición inicial en un tiempo inicial  $t_0$ . Para un sistema que incluye un retardo, una solución requiere información en un intervalo entero de la forma  $[t_0 - \tau, t_0]$ . Ahora para conocer la razón de cambio en  $t_0$  necesitamos saber que sucede en  $x(t_0)$  y en  $x(t_0 - \tau)$ , y para  $x'(t_0 + \varepsilon)$ , necesitamos conocer toda la zona entre  $x(t_0 + \varepsilon)$  y  $x(t_0 + \varepsilon - \tau)$ .

Así, con el fin de darle sentido al problema de valor inicial, se necesita dar una función o historia inicial, es decir, los valores de  $x(t)$  para el intervalo  $[-\tau, 0]$ . Cada una de estas funciones iniciales determina una única solución de la ecuación diferencial con retardo.

El uso de las ecuaciones diferenciales con retardo discreto tiene un amplio campo de aplicación. En general, no es posible encontrar de manera analítica la solución, por lo que debe hacerse uso de métodos numéricos y de recursos computacionales para calcular una aproximación.

En el sistema de 16 ecuaciones diferenciales utilizado en el modelo que estamos considerando, aparecen 4 retardos distribuidos en dos ocasiones, aunque uno de ellos ( $d_{InhB}$ ) se fija como 0 para ajustar mejor la optimización, por lo que nos quedan 3 retardos distribuidos en 2 ecuaciones:

$$\frac{d}{dt} RP_{LH} = \frac{V_{0,LH} + \frac{V_{1,LH} E_2^8 (t-d_E)}{K m_{LH}^8 + E_2^8 (t-d_E)}}{1 + P_4 (t-d_P) / K_{LH,P}} - \frac{k_{LH} [1 + c_{LH,P} P_4] RP_{LH}}{1 + c_{LH,E} E_2} \quad (S13)$$

$$\frac{d}{dt} RP_{FSH} = \frac{V_{FSH}}{1 + \frac{InhA(t-d_{InhA})}{K_{FSH,InhA}} + \frac{InhB(t-d_{InhB})}{K_{FSH,InhB}}} - \frac{k_{FSH}[1+c_{FSH,P_4}]RP_{FSH}}{1+c_{FSH,E}E_2^2} \quad (S15)$$

### **b. Funciones de Matlab para la resolución numérica**

Los cálculos numéricos han sido desarrollados utilizando la versión de Matlab R2014a en un ordenador equipado con Intel Core i7 con 4 GB de RAM.

Las ecuaciones diferenciales con retardo se han resuelto usando la función de Matlab `dde23` para resolver ecuaciones diferenciales con retardos constantes. Esta función utiliza el método Runge-Kutta (2,3) para realizar una integración de paso variable. Para resolver las dos primeras ecuaciones desacopladas del resto de ecuaciones, que forman un sistema más sencillo sin retardos, se emplea la función de Matlab `ode23`.

Cuando se resuelve el sistema para un tiempo de 2 o 3 ciclos, se emplean las condiciones iniciales reflejadas en la Tabla 5 para las distintas décadas de la vida de una mujer. Sin embargo, cuando se quiere obtener la evolución de los resultados desde los 20 hasta los 50 años, como los tiempos de cálculos se vuelven excesivamente grandes al tener un tiempo de cálculo tan amplio, se divide el periodo de 30 años en pequeños periodos de 5 años, poniendo como condiciones iniciales de un periodo los valores finales del periodo anterior. Esto nos permite obtener gráficas que representan la evolución de las variables a lo largo de la vida de una mujer sin necesidad de un gran tiempo ni de una gran potencia de cálculo.



## 6. Resultados de la solución numérica del sistema de 16 ecuaciones diferenciales con retardo

A continuación, presentamos los resultados obtenidos, tanto para un solo ciclo como para el periodo comprendido entre los 20 y los 50 años de edad de la vida de una mujer.

### a. Ciclos mensuales de las etapas y hormonas foliculares

Las ecuaciones S3 a S16 se resuelven para cualquier edad utilizando los parámetros y las condiciones iniciales mostradas anteriormente, en esta simulación se representan los ciclos en 3 edades diferentes, a los 20 años en rojo, a los 30 en verde y a los 40 en azul. El código de Matlab utilizado para esta simulación viene reflejado en el Apartado 9 a Código para 2 ciclos reproductivos.

Las etapas primordiales y primarias no se representan en este apartado, pues solo tiene sentido mostrar su evolución en un largo periodo de tiempo.

Al representar las dos siguientes etapas foliculares, la de los folículos preantrales (Ilustración 5), y la de los pequeños folículos antrales (Ilustración 6), se aprecia una disminución del volumen de folículos con la edad a lo largo de todo el ciclo menstrual; esta disminución no es muy pronunciada entre los 20 y los 30 años, sin embargo, sí que se hace muy evidente en la década de los 40 años, cuando la reserva ovárica de la mujer comienza a agotarse.

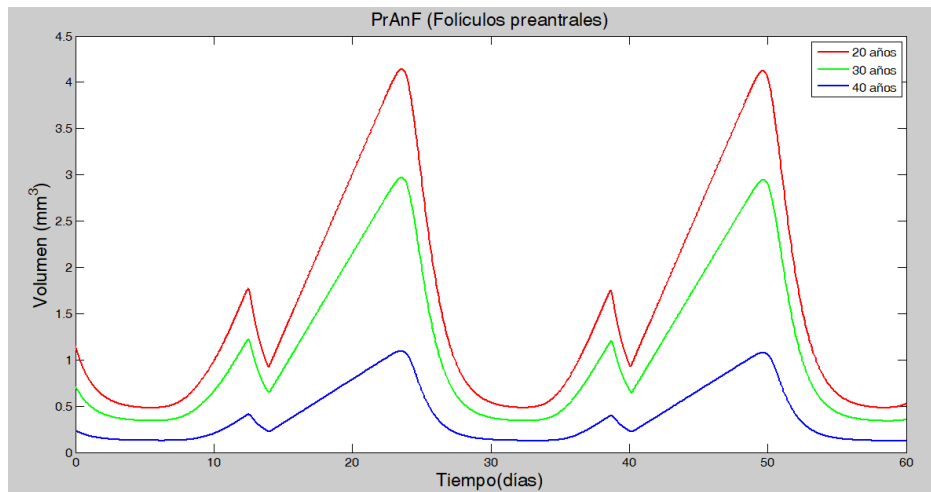
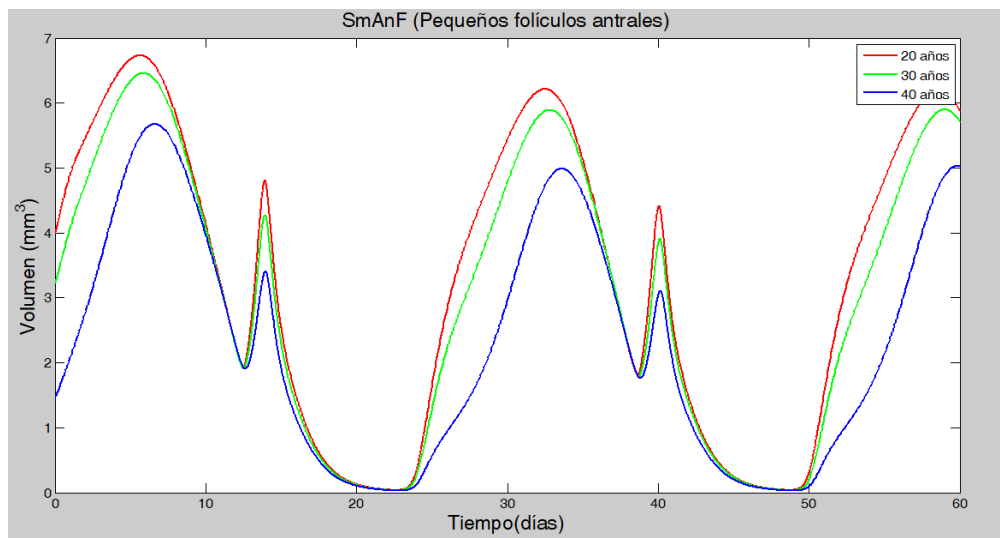


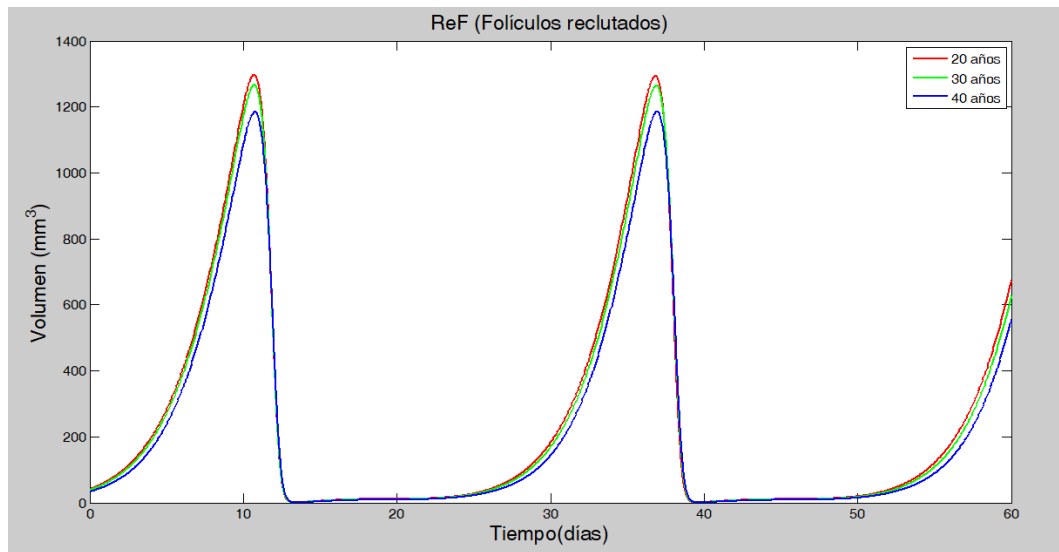
Ilustración 5: Representa el volumen de folículos preantrales en las décadas de los 20, 30 y 40 años. Se observan como el volumen de folículos decrece significativamente con la edad.



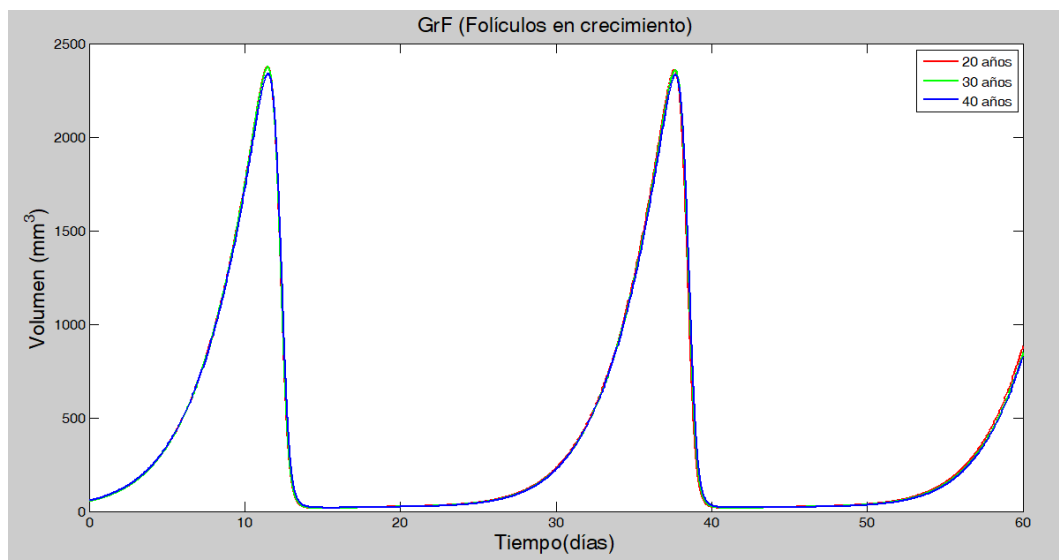
**Ilustración 6:** Representa el volumen de pequeños folículos antrales en las décadas de los 20, 30 y 40 años de la vida de una mujer. Se aprecia como existe una disminución del volumen al aumentar la edad, que se hace más pronunciada en la década de los 40.

Las siguientes etapas de la fase folicular del ciclo consisten en un aumento de los folículos reclutados (Ilustración 7), de los folículos en crecimiento (Ilustración 8), y de los folículos dominantes (Ilustración 9), todos ellos representados en volumen, en la parte final de la fase folicular (primeros 14 días del ciclo). Este crecimiento de los folículos inmaduros se explica por los valores elevados de FSH en los primeros días del ciclo (Ilustración 18).

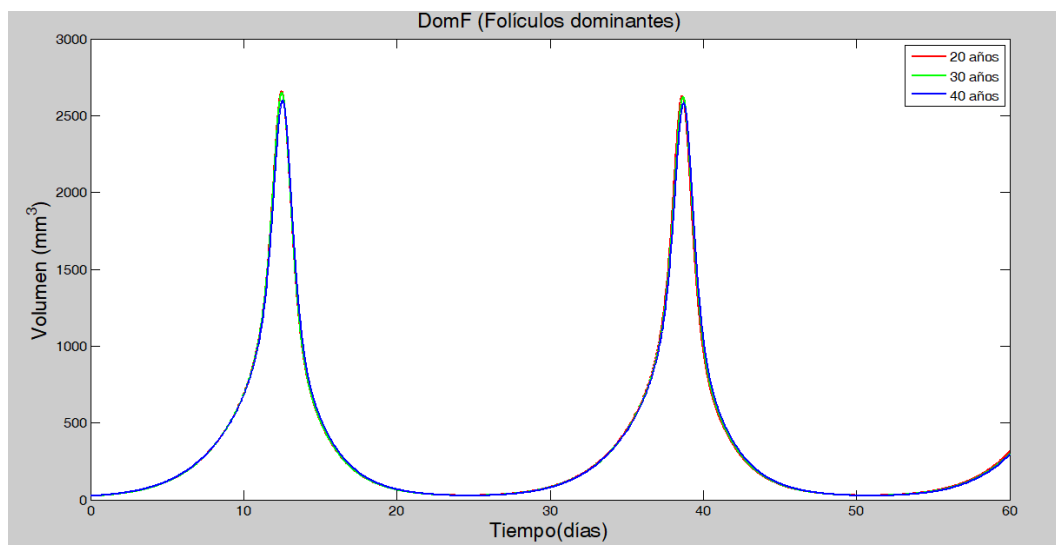
Sí que se observa una ligera disminución con respecto a la edad en el pico de los folículos reclutados, pero el volumen de los folículos en crecimiento y de los folículos dominantes se mantiene constante con respecto a la edad.



**Ilustración 7:** Representa el volumen de folículos reclutados en dos ciclos de mujeres de 20, 30 y 40 años. El pico de folículos reclutados se produce en el último tercio de la fase folicular (primeros 14 días del ciclo), como respuesta a un aumento de los niveles de estradiol.



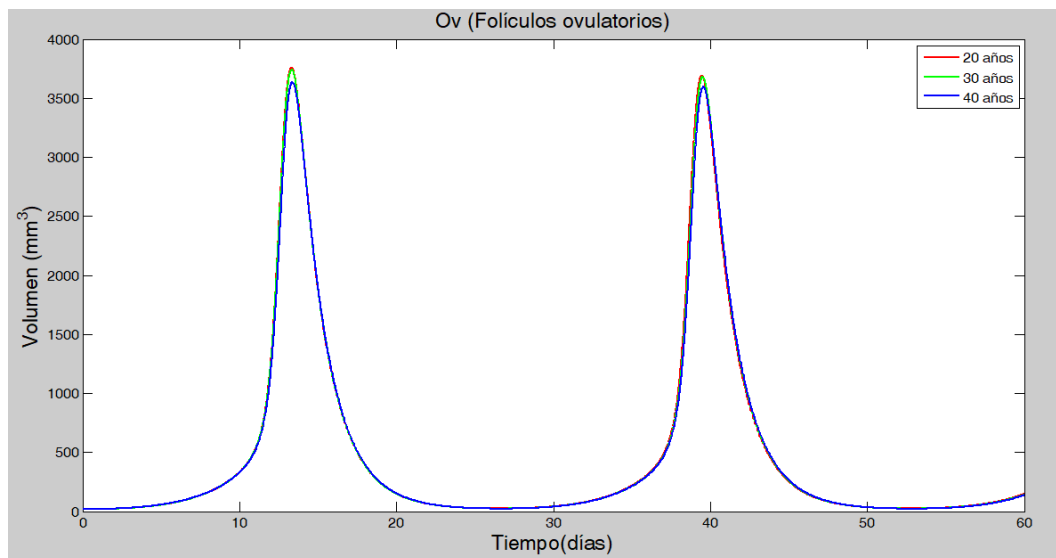
**Ilustración 8:** Representa el volumen de los folículos en crecimiento durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años. El pico de folículos en crecimiento se produce simultáneamente al de los folículos reclutados, poco antes de terminar la fase folicular del ciclo.



**Ilustración 9:** Representa el volumen de folículos dominantes frente al tiempo en días durante 60 días de la vida de mujeres de 20, 30 y 40 años. No se aprecia ninguna diferencia notable entre los tres grupos de edades. El pico en el volumen de folículos dominantes se produce después del pico de los folículos crecientes.

La siguiente etapa consiste en la ovulación (Ilustración 10), que se produce como consecuencia de un pico en la concentración de LH (Ilustración 16), que hace que esta hormona alcance valores superiores a 10 veces los valores en los que se mantenía en la fase folicular del ciclo. Este pico en el LH es producido además por el aumento en la concentración de estradiol (Ilustración 19), que aumenta debido al crecimiento del folículo dominante (Ilustración 9); de tal forma que un día después de que el estradiol alcance su valor máximo, se produce el pico de LH, que da lugar a la ovulación. Este pico de LH también produce un aumento en la concentración en sangre de FSH (Ilustración 18), que había disminuido durante la parte final de la fase folicular.

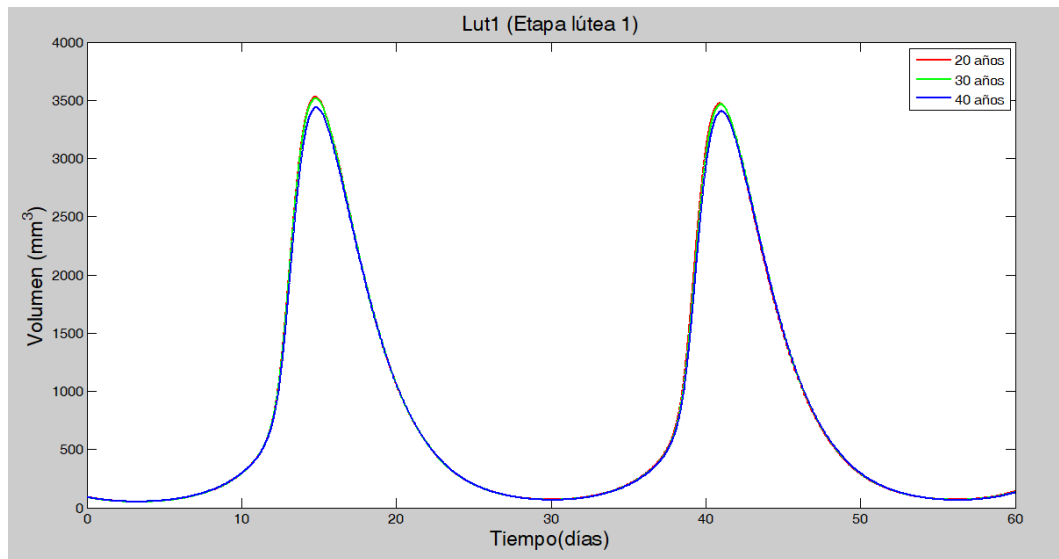
No se aprecian grandes cambios en los volúmenes de folículos ovulatorios al aumentar la edad.



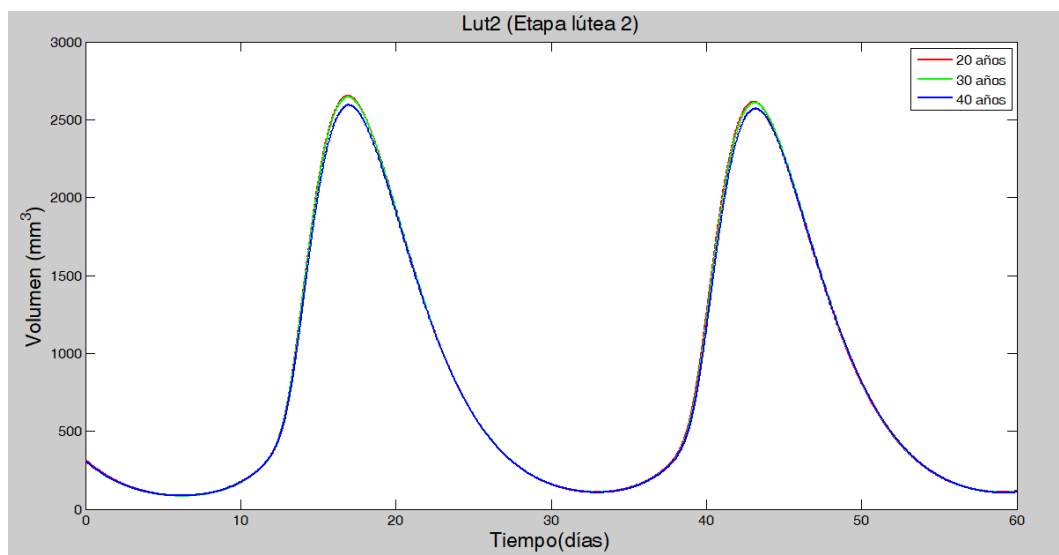
**Ilustración 10:** Representa el volumen de los folículos ovulatorios durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años. Se observa que el pico en dicho volumen se produce en el punto medio de cada ciclo (día 14); no se aprecian cambios en el volumen con respecto a la edad.

Tras la ovulación comienza la etapa lútea (Ilustraciones 11 a 14), donde el volumen lúteo aumenta desde un valor prácticamente nulo hasta alcanzar su máximo. La concentración de progesterona (Ilustración 20), que ya comenzó a crecer varios días antes de la ovulación, los sigue haciendo hasta alcanzar su máximo en la fase lútea, de forma similar se comporta la inhibina A (Ilustración 21), ambas con la labor de inhibir la síntesis de FSH y de LH durante la fase lútea, para evitar que ningún folículo inmaduro comience a crecer.

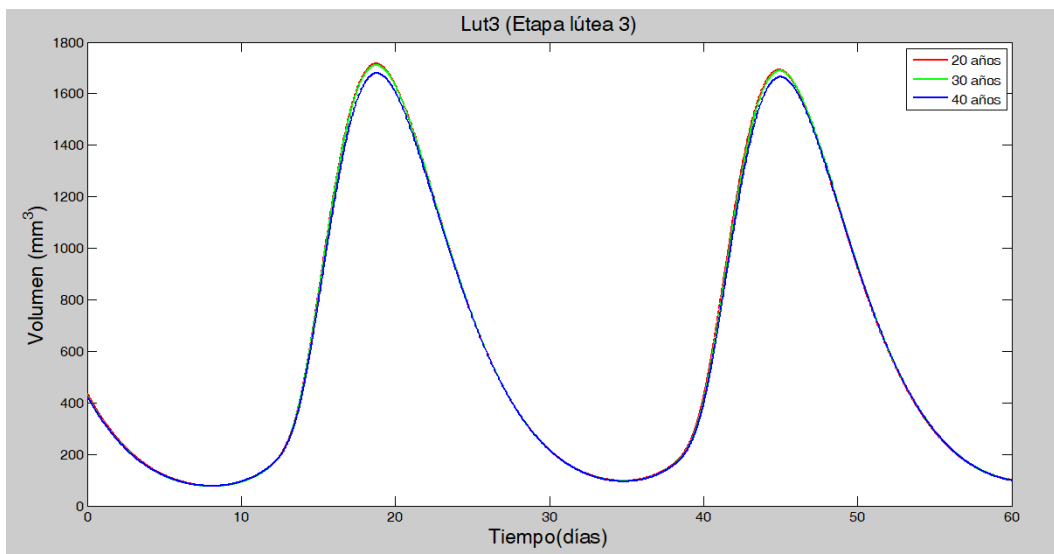
Los volúmenes de las etapas lúteas se mantienen constantes respecto a la edad.



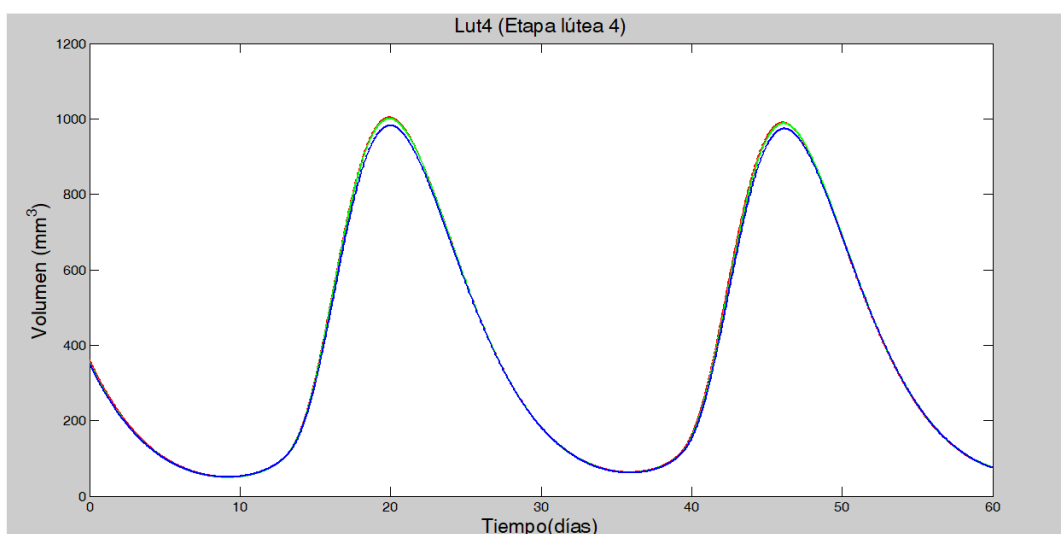
**Ilustración 11:** Representa la primera de las etapas lúteas de mujeres de 20, 30 y 40 años a lo largo de 60 días. El pico de esta primera etapa se produce justo después de la ovulación, sin apreciarse cambios en los valores de los volúmenes con respecto a la edad.



**Ilustración 12:** Representa la segunda de las etapas lúteas de mujeres de 20, 30 y 40 años a lo largo de 60 días. El pico de esta segunda etapa se produce justo después del de la primera etapa, sin apreciarse cambios en los valores de los volúmenes con respecto a la edad.



**Ilustración 13:** Representa la tercera de las etapas lúteas de mujeres de 20, 30 y 40 años a lo largo de 60 días. El pico de esta tercera etapa se produce justo después del de la segunda etapa, sin apreciarse cambios en los valores de los volúmenes con respecto a la edad.

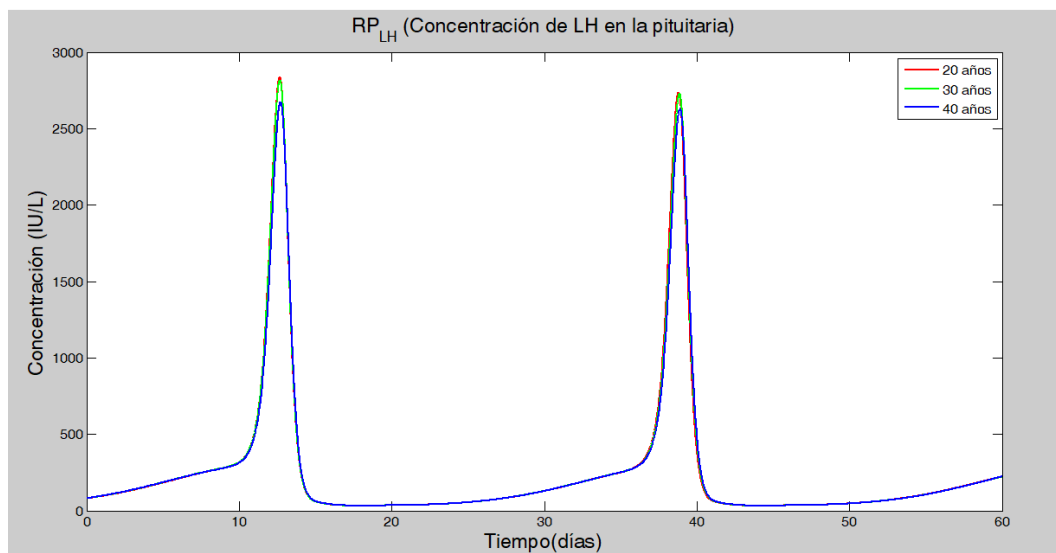


**Ilustración 14:** Representa la cuarta y última de las etapas lúteas de mujeres de 20, 30 y 40 años a lo largo de 60 días. El pico de esta última etapa se produce justo después del de la tercera etapa, sin apreciarse cambios en los valores de los volúmenes con respecto a la edad.

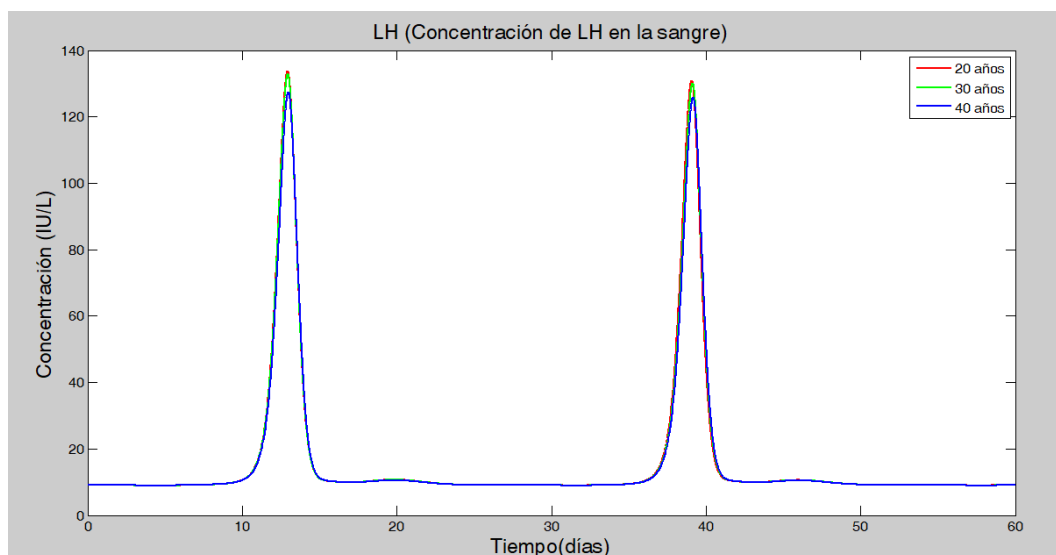
A continuación se representa la variación de los valores hormonales que se producen a lo largo de dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años.

En primer lugar, vemos representadas los niveles de concentración de LH en la pituitaria (Ilustración 15) y en sangre (Ilustración 16), podemos observar cómo se produce un pico en ambos valores en el punto medio de cada ciclo, coincidiendo con la ovulación, mientras que se mantienen

constantes y próximos a cero el resto del tiempo. Este aumento en las concentraciones de LH tiene su causa en el aumento de los niveles de estradiol (Ilustración 19), a su vez, la razón de que los niveles de esta hormona disminuyan después de la ovulación es el aumento de progesterona que se produce en la fase lútea del ciclo menstrual (Ilustración 20).



**Ilustración 15:** Representa los niveles de concentración de la hormona luteinizante (LH) en la pituitaria, el pico de estos niveles se produce en el punto medio del ciclo, un día después del pico de estradiol. La diferencia de concentraciones con respecto a la edad es mínima, disminuyendo ligeramente el valor de la concentración en el punto más alto.



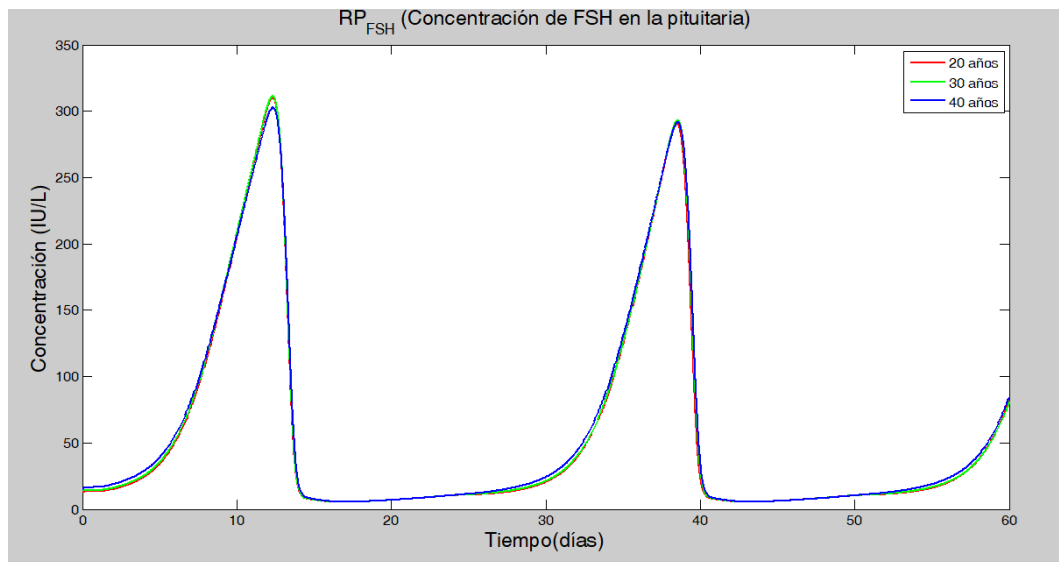
**Ilustración 16:** Representa los niveles de concentración de la hormona luteinizante (LH) en la sangre, el pico de estos niveles se produce en el punto medio del ciclo, un día después del pico de estradiol. La diferencia de concentraciones con respecto a la edad es mínima, disminuyendo ligeramente el valor de la concentración en el punto más alto.

Con respecto a la concentración de la hormona folículo estimulante (FSH) en la pituitaria (Ilustración 17), observamos que, al igual que el LH, se

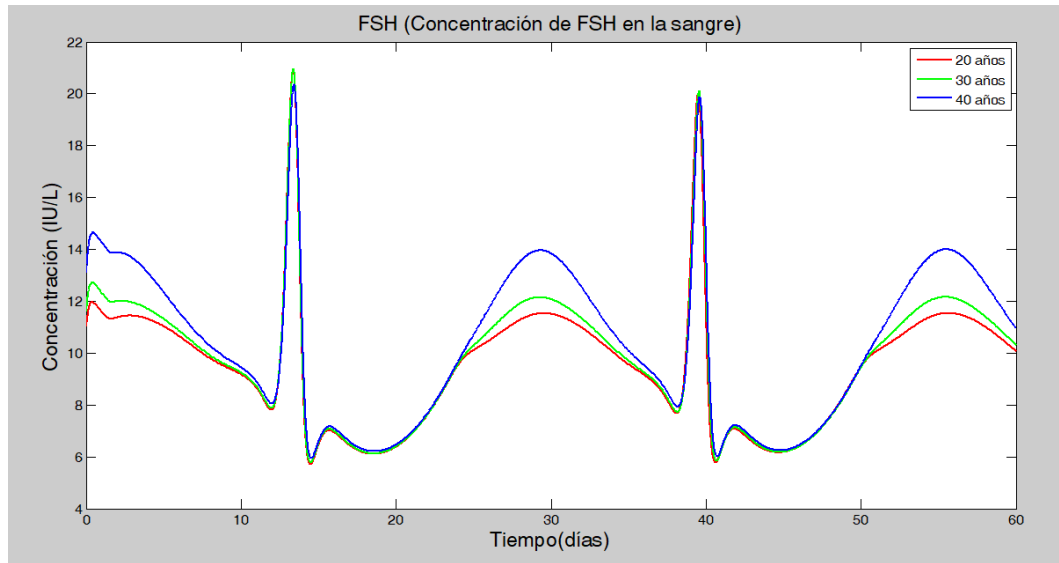


ve claramente influida por el aumento de estradiol (Ilustración 19), en los primeros días de la fase folicular del ciclo, alcanzando su valor máximo poco después del pico de estradiol. Durante la fase lútea el valor de la concentración vuelve a ser prácticamente nulo debido a la acción inhibitoria que la inhibina A (Ilustración 21), tiene sobre él.

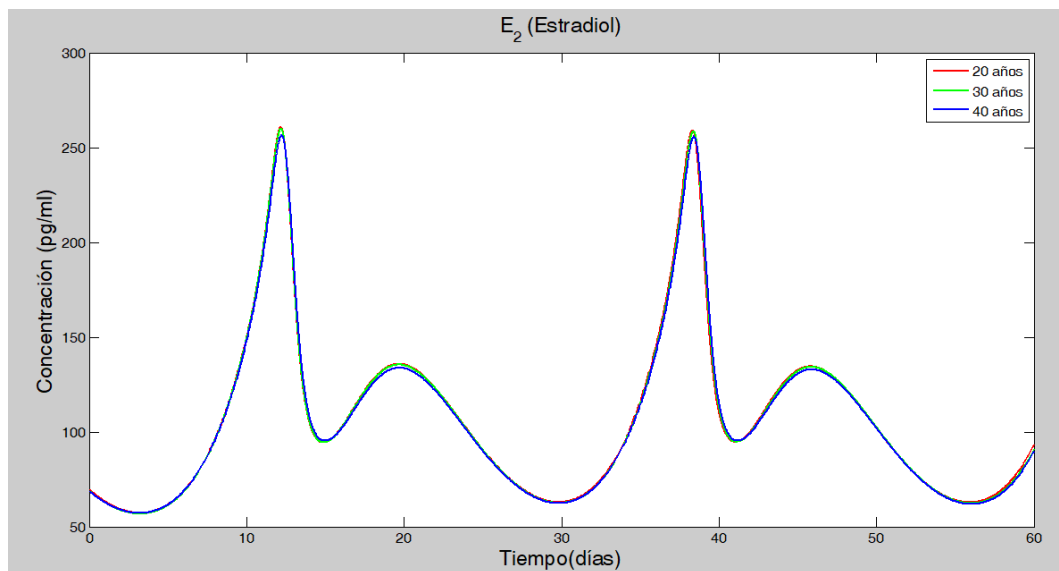
A su vez, la concentración del FSH en la sangre (Ilustración 18), comienza el ciclo disminuyendo su valor durante la fase folicular, pero se ve incrementado como consecuencia del aumento en la concentración de LH (Ilustración 16). Después, en la fase lútea, su valor baja drásticamente debido al incremento del InhB (Ilustración 22), que inhibe la síntesis de FSH; por último como la inhibina B disminuye al final del ciclo, se produce un aumento gradual en los valores de la concentración de FSH en sangre, dando lugar al crecimiento de una nueva tanda de folículos inmaduros iniciando así el nuevo ciclo.



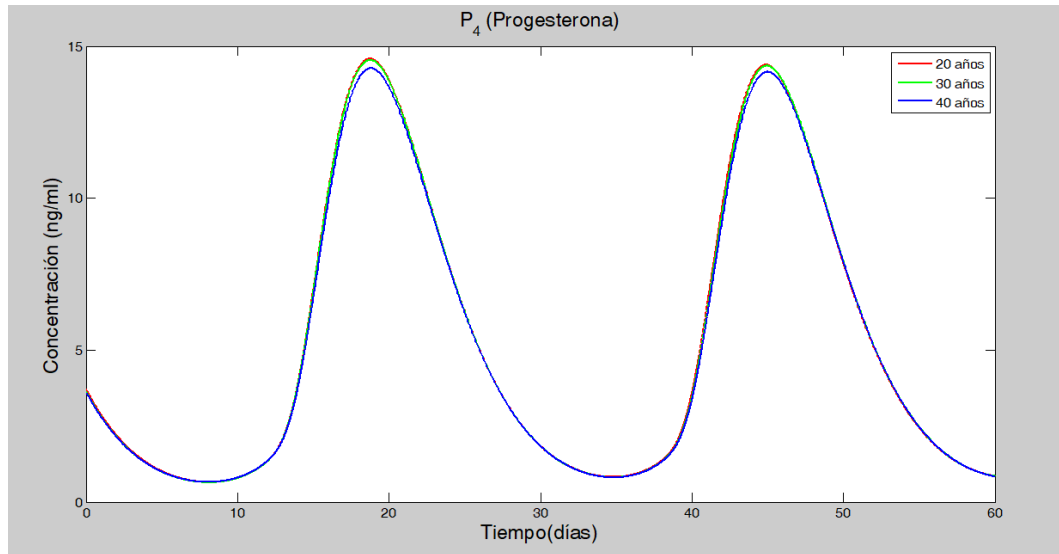
**Ilustración 17:** Representa la concentración de FSH en la pituitaria respecto al tiempo en días. Se observa que los valores se mantienen constantes con respecto a la edad.



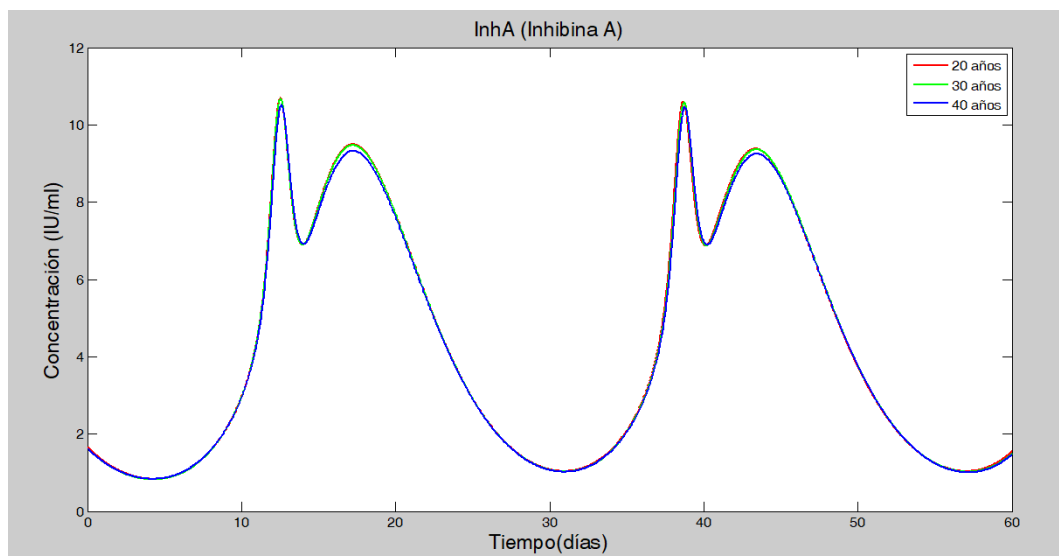
**Ilustración 18:** Representa la concentración de FSH en la sangre respecto al tiempo en días. Se observa que los valores se mantienen constantes con respecto a la edad en todo el ciclo a excepción de los primeros días de la fase folicular, donde la concentración es mayor cuanto mayor es la edad de la mujer.



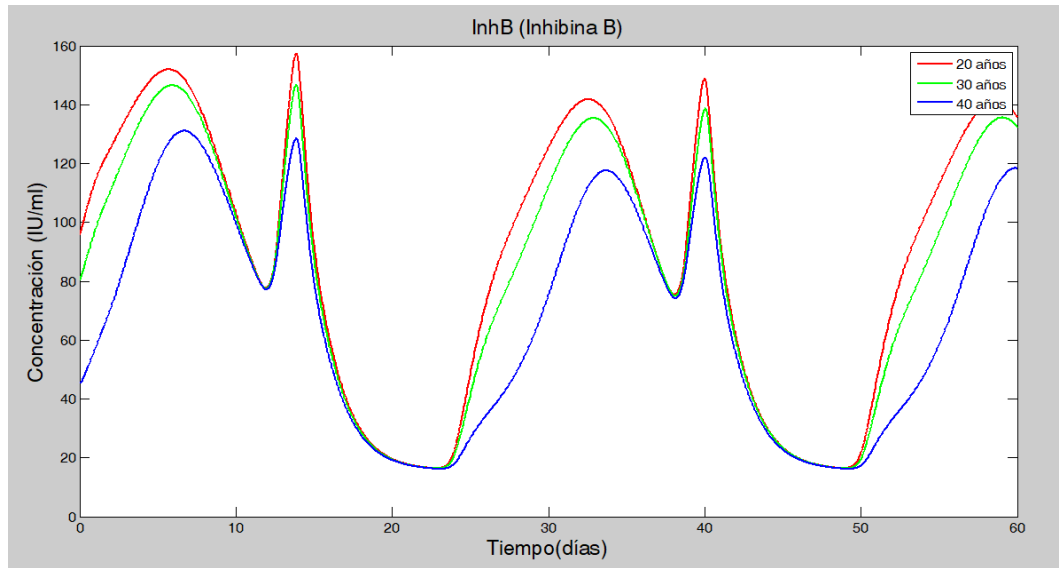
**Ilustración 19:** Representa la concentración de estradiol durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años de edad. Los valores de la concentración se mantienen constantes con respecto a la edad.



**Ilustración 20:** Representa la concentración de progesterona durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años de edad. Los valores de la concentración se mantienen constantes con respecto a la edad.



**Ilustración 21:** Representa la concentración de inhibina A durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años de edad. Los valores de la concentración se mantienen constantes con respecto a la edad.

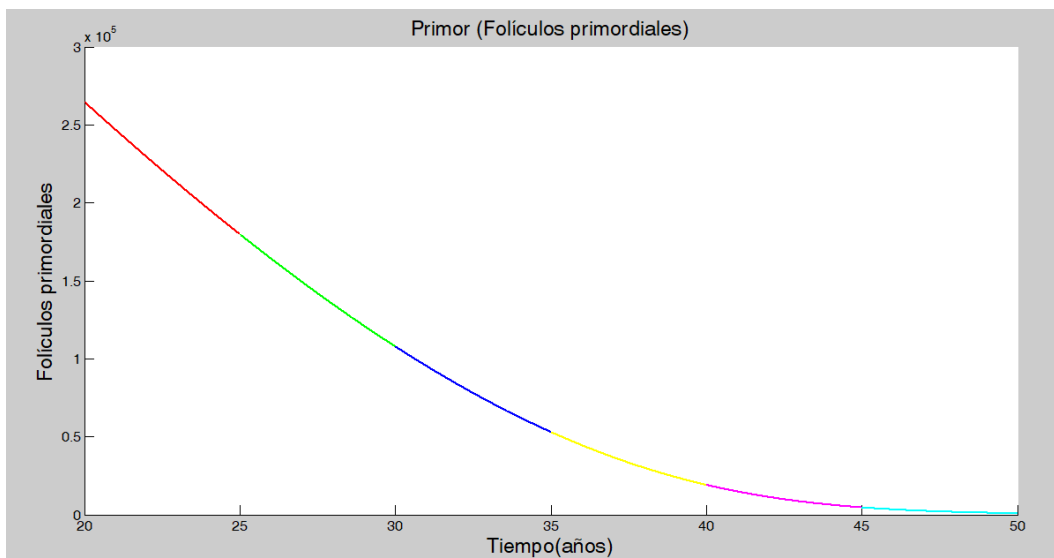


**Ilustración 22:** Representa la concentración de inhibina B durante dos ciclos menstruales en mujeres de 20, 30 y 40 años de edad. Se observa que los valores de la concentración disminuyen con respecto a la edad.

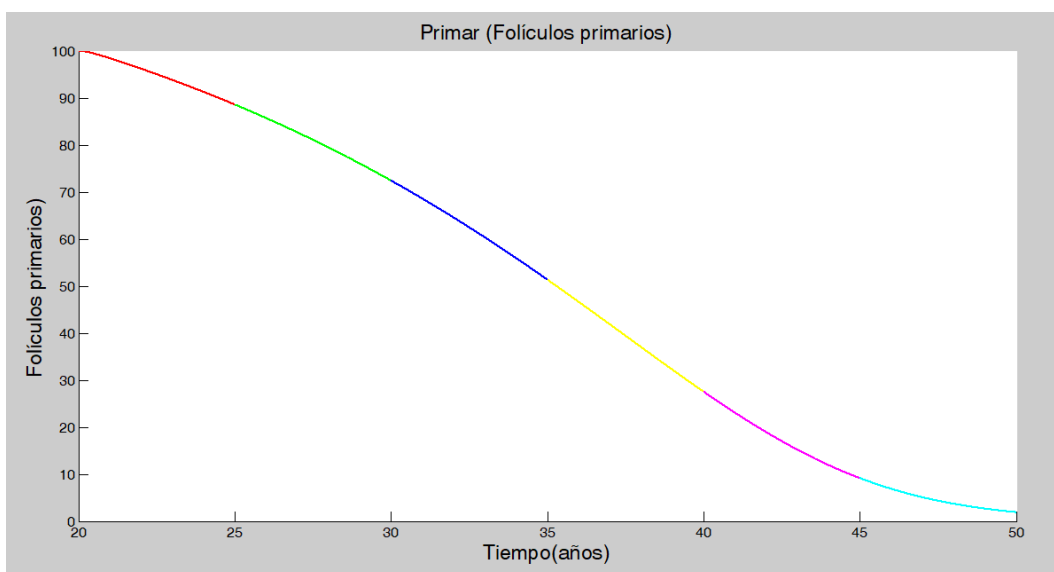
### **b. Resultados desde los 20 a los 50 años**

A continuación, se muestran los resultados obtenidos para la simulación realizada a lo largo de toda la vida reproductiva de una mujer. Para obtener estos resultados se ha producido a ejecutar el modelo en periodos de 5 años (debido a que los tiempos de computación requeridos para periodos mayores eran exageradamente grandes), de tal forma que las condiciones iniciales de un periodo se corresponden con los valores finales del periodo anterior. Para poder ver las gráficas con mayor claridad, se ha optado por representar cada bloque de 5 años de un color diferente. El código de Matlab empleado en esta resolución se puede encontrar en el Apartado 9 b Código 20-50 años.

En primer lugar, en las gráficas de las dos primeras etapas del desarrollo folicular, la de los folículos primordiales (Ilustración 23) y la de los folículos primarios (Ilustración 24), se observa cómo se produce una disminución constante a lo largo de los 30 años en que se realiza la simulación, haciéndose más pronunciada al acercarse a la edad de los 40 años, cuando las reservas foliculares de ambos grupos comienzan a escasear.



**Ilustración 23:** Representa la disminución en la reserva ovárica de folículos primordiales con respecto a la edad en años. Esta disminución se hace más pronunciada al avanzar la edad, llegando al límite de los 25000 folículos a una edad aproximada de 38 años.

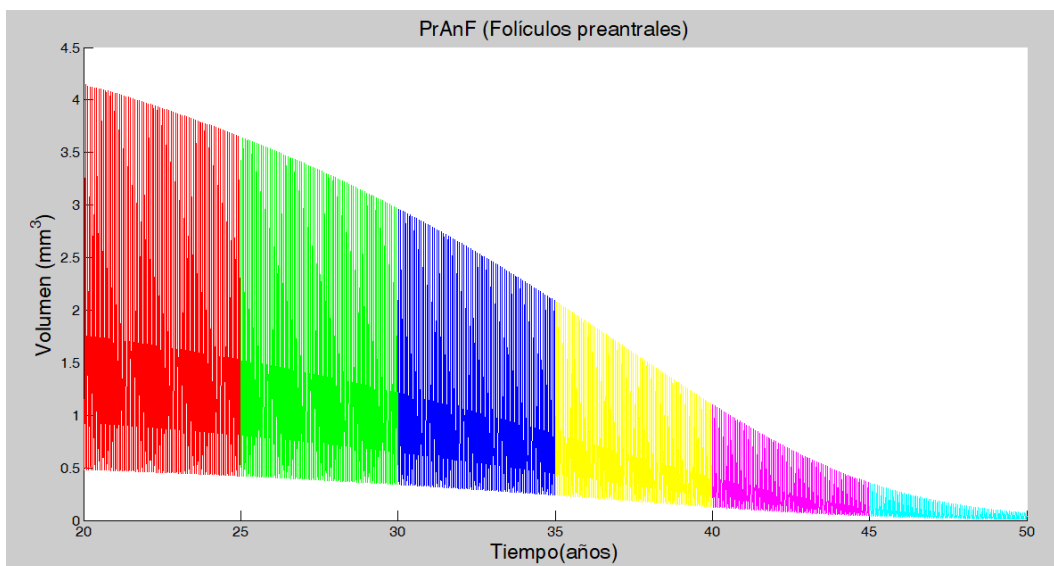


**Ilustración 24:** Representa la disminución en el número de folículos primarios a lo largo de la vida reproductiva de una mujer.

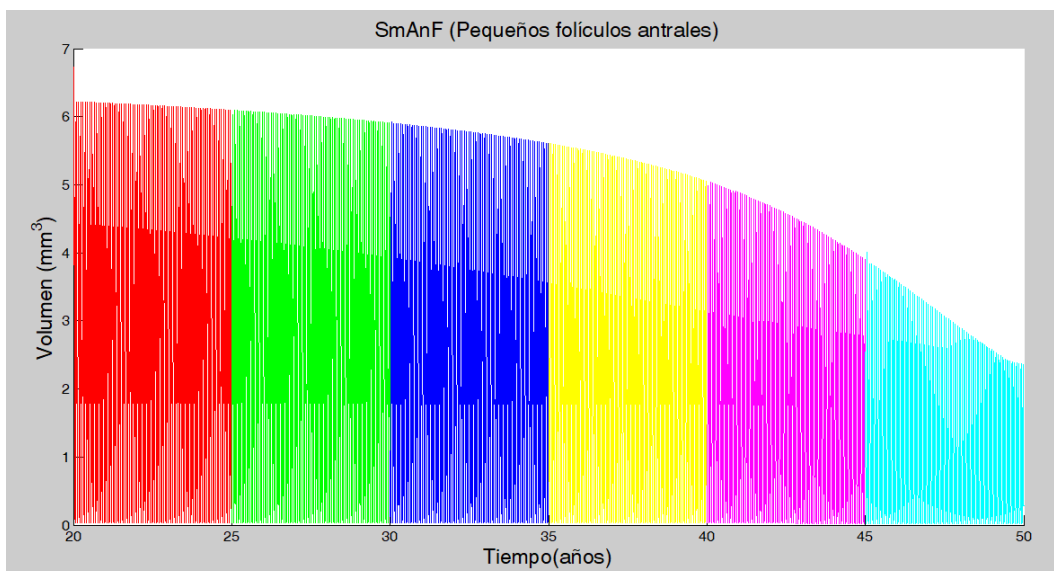
En las etapas correspondientes a los folículos antrales, que son aquellos que comienzan a crecer al principio de cada ciclo para, posteriormente, que solamente uno de ellos pueda completar la ovulación, también se observa una disminución con respecto a la edad, que es más pronunciada en los folículos preantrales (Ilustración 25), pero también se puede observar en los pequeños folículos antrales (Ilustración 26).

Esta disminución se explica debido a que al ser la reserva ovárica folicular cada vez más pequeña, se debe intentar que el porcentaje de

folículos atrofiados, es decir, que empiezan a crecer pero no completan su crecimiento, sea lo más pequeño posible para alargar el máximo número de años posibles la fertilidad de la mujer, por ello cada vez se eligen menos folículos antrales.



**Ilustración 25:** Representa el volumen de folículos preantrales a lo largo de la vida de una mujer, se observa cómo este volumen disminuye con la edad, llegando a valores mínimos a partir de los 45 años, donde la fertilidad de la mujer se comienza a acabar.

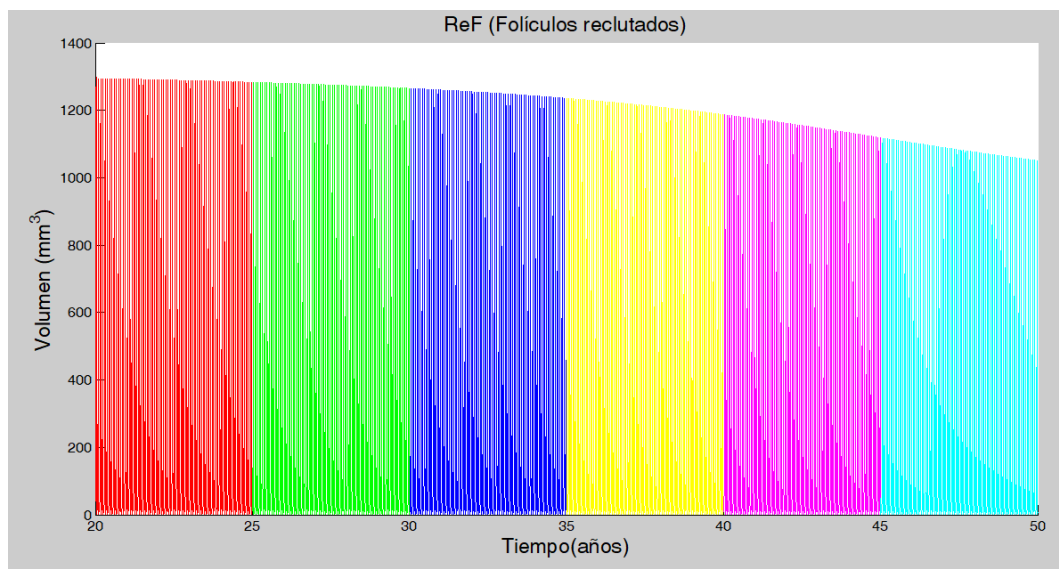


**Ilustración 26:** Representa el volumen de pequeños folículos antrales a lo largo de la vida de una mujer, se observa cómo este volumen disminuye con la edad, pero a menos velocidad que los folículos preantrales.

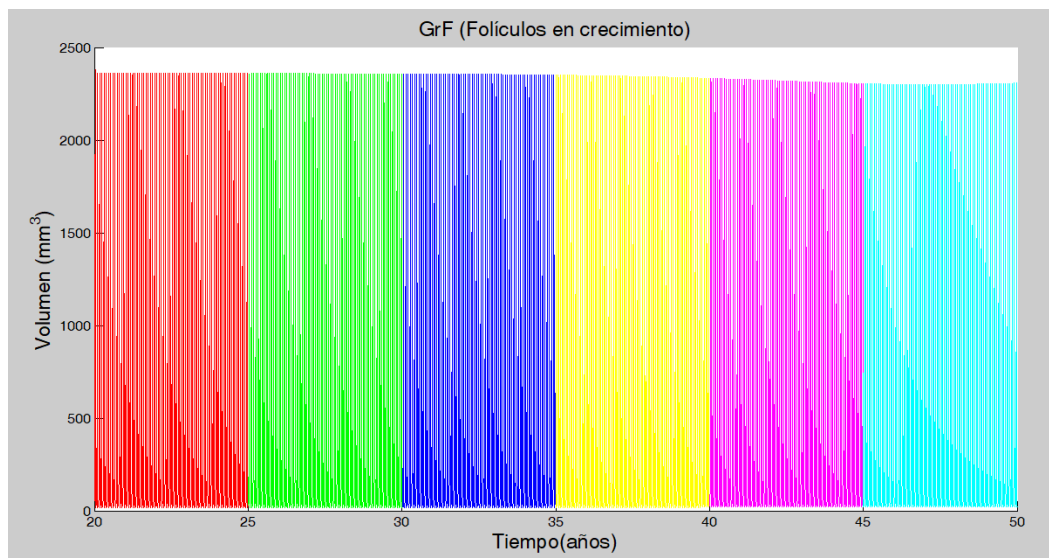
En las siguientes etapas, tanto las últimas de la fase folicular del ciclo, los folículos reclutados (Ilustración 27), los folículos crecientes (Ilustración 28) y los folículos dominantes (Ilustración 29), como en la fase ovulatoria

(Ilustración 30), y como en las cuatro etapas de la fase lútea (Ilustraciones 31 a 34), los niveles de los volúmenes permanecen constantes presentando una ligera disminución a partir de los 40 años. Esto tiene su explicación en que al aumentar la edad de la mujer lo que empieza a escasear es la reserva ovárica, pero el resto del proceso se sigue realizando de forma normal, siempre y cuando la mujer no presente otros problemas reproductivos; de esta forma, solo cuando la reserva folicular alcanza valores límite (a partir de los 40 años), el resto del proceso se resiente, disminuyendo los volúmenes en todas las etapas.

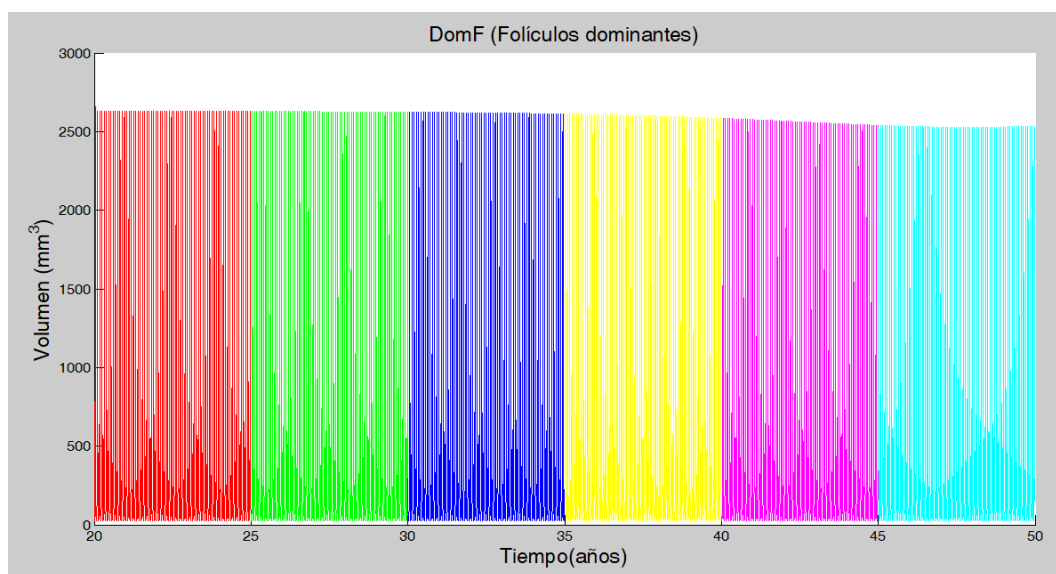
Con respecto a las etapas lúteas, se observa una disminución del volumen a medida que se avanza en la fase lútea, es decir, el volumen de la primera etapa es mayor que el de la segunda, y así sucesivamente.



**Ilustración 27:** Representa el volumen de folículos reclutados a lo largo de la vida de una mujer. Se observa como este volumen disminuye discretamente desde los 20 años, haciéndose más pronunciada esta disminución a partir de los 40 años.

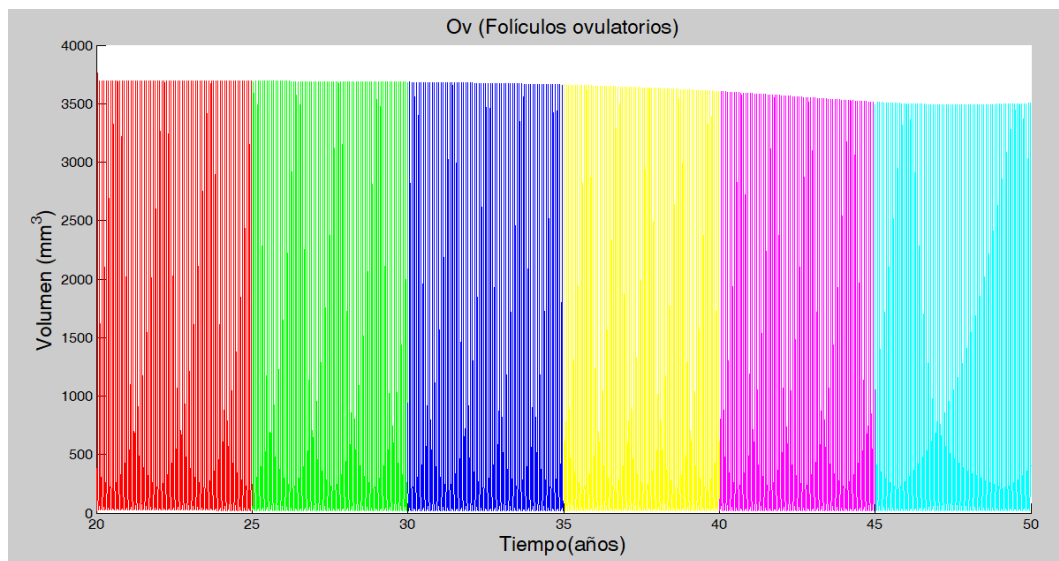


**Ilustración 28:** Representa el volumen de folículos en crecimiento a lo largo de la vida de una mujer en un periodo comprendido entre los 20 y los 50 años de edad. No se aprecian cambios en el volumen de este grupo folicular con respecto a la edad.

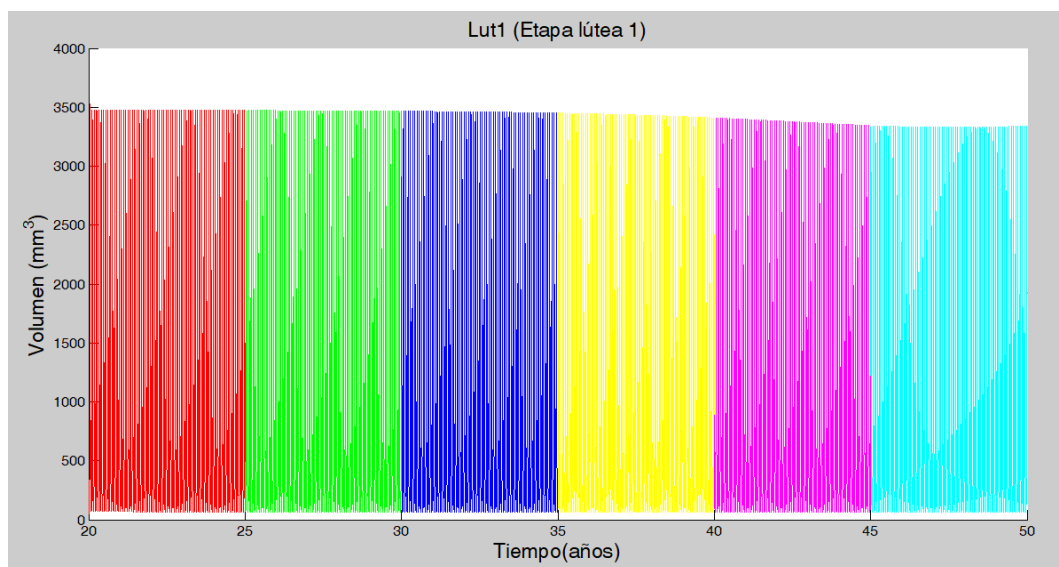


**Ilustración 29:** Representa el volumen de folículos dominantes a lo largo de la vida de una mujer en un periodo comprendido entre los 20 y los 50 años de edad. No se aprecian cambios en el volumen de este grupo folicular con respecto a la edad, debido a que los folículos dominantes son independientes de la reserva ovárica restante, siempre que se produzca el ciclo menstrual habrá un volumen similar de este grupo de folículos.

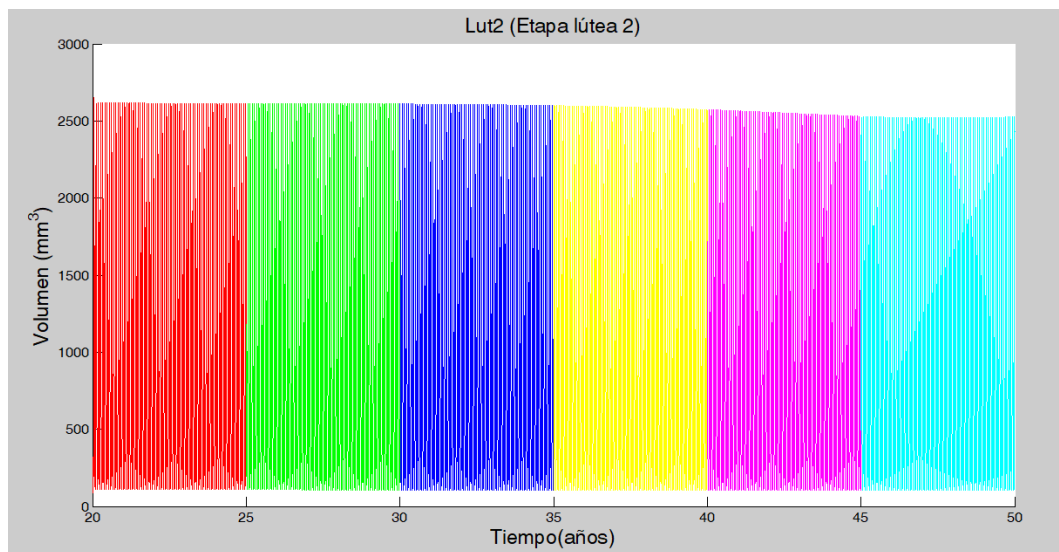




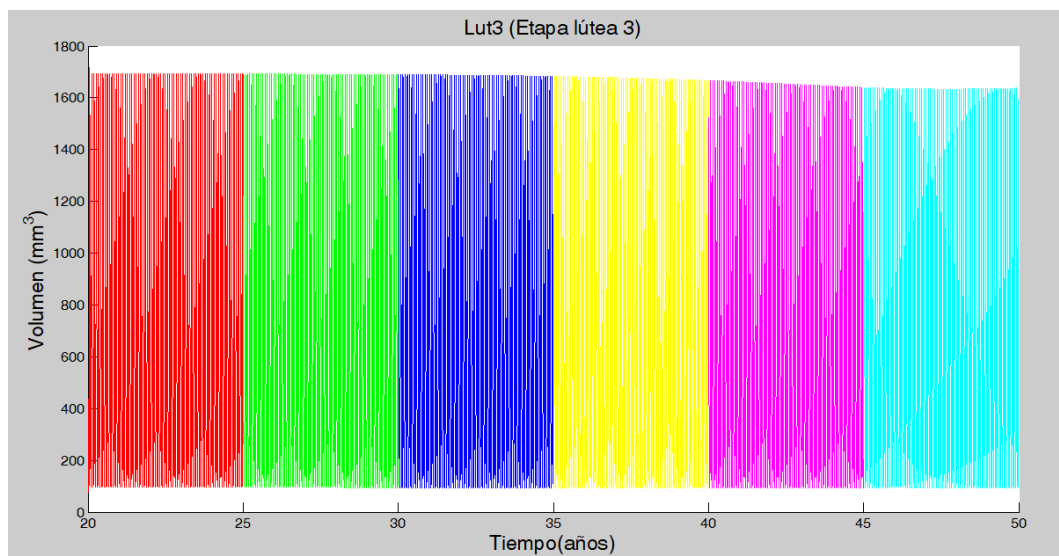
**Ilustración 30:** Representa el volumen de folículos ovulatorios a lo largo de la vida de una mujer entre los 20 y los 50 años de edad. No se aprecian cambios en el volumen de este grupo folicular con respecto a la edad, debido a que, al igual que los folículos dominantes, el proceso de liberación del óvulo es independiente de la reserva ovárica restante.



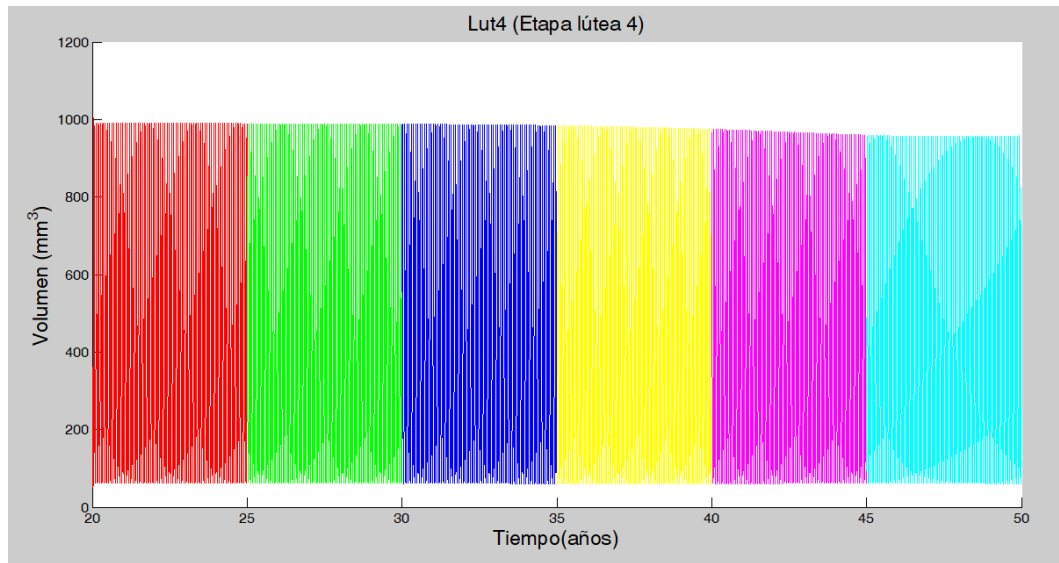
**Ilustración 31:** Representa los volúmenes de la primera de las etapas lúteas con respecto a la edad en la vida de una mujer en un rango de edades de entre 20 y 50 años. Este volumen permanece prácticamente constante a lo largo de los 30 años en que se realiza la simulación. Por tanto, podemos decir, que el volumen lúteo es independiente de la reserva ovárica folicular restante.



**Ilustración 32:** Representa los volúmenes de la segunda etapa lútea con respecto a la edad en la vida de una mujer en un rango de edades de entre 20 y 50 años. Este volumen permanece prácticamente constante a lo largo de los 30 años en que se realiza la simulación. Por tanto, podemos decir, que el volumen lúteo es independiente de la reserva ovárica folicular restante.

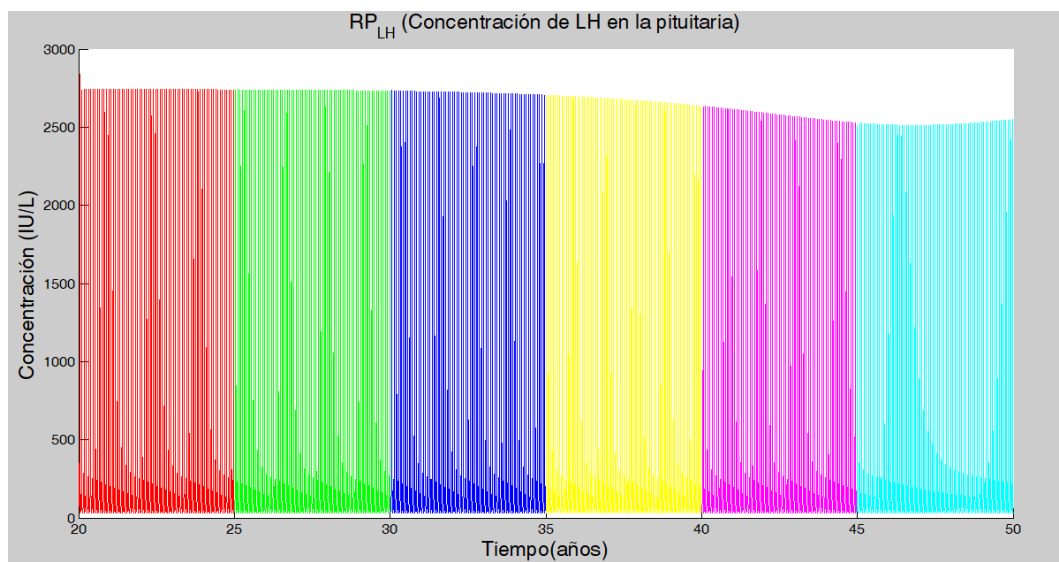


**Ilustración 33:** Representa los volúmenes de la tercera etapa lútea con respecto a la edad en la vida de una mujer en un rango de edades de entre 20 y 50 años. Este volumen permanece prácticamente constante a lo largo de los 30 años en que se realiza la simulación. Por tanto, podemos decir, que el volumen lúteo es independiente de la reserva ovárica folicular restante.

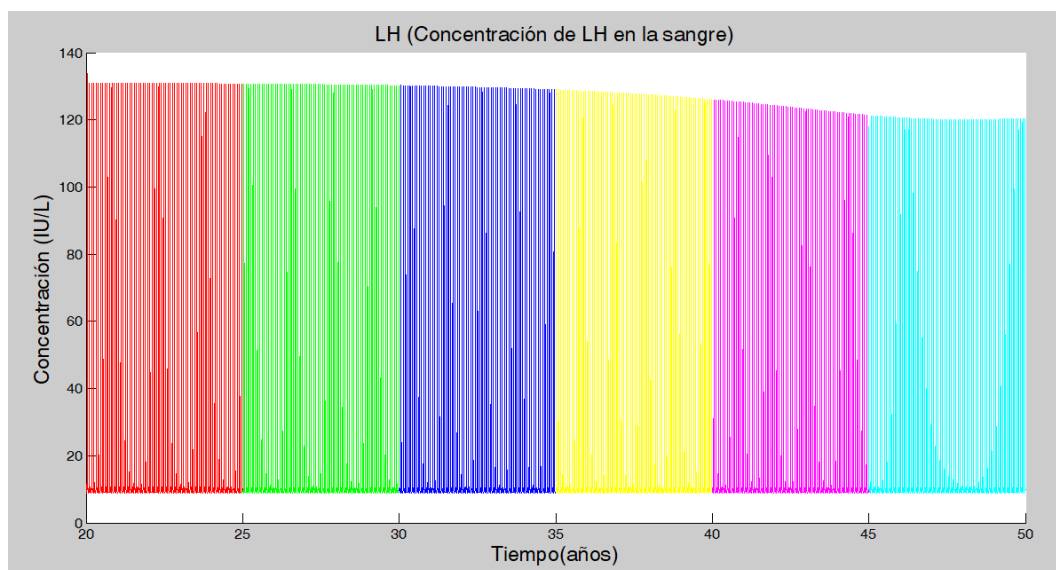


**Ilustración 34:** Representa los volúmenes de la cuarta y última etapa lútea con respecto a la edad en la vida de una mujer en un rango de edades de entre 20 y 50 años. Este volumen permanece prácticamente constante a lo largo de los 30 años en que se realiza la simulación. Por tanto, podemos decir, que el volumen lúteo es independiente de la reserva ovárica folicular restante.

Con respecto a los niveles de concentración de LH en la pituitaria (Ilustración 35) y en la sangre (Ilustración 36), se observa que siguen una tendencia similar a las gráficas anteriores, de forma que el pico de LH producido a mitad del ciclo mantiene un valor constante a lo largo de la vida de la mujer, solo disminuyendo ligeramente cuando la reserva folicular alcanza valores límites.



**Ilustración 35:** Representa los niveles de la concentración de LH en la pituitaria a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. Estos valores se mantienen constantes durante los 30 años en que se realiza la simulación, solamente disminuyendo ligeramente a partir de los 40 años, cuando la reserva ovárica comienza a agotarse, y, con ella, la capacidad fértil de la mujer.



**Ilustración 36:** Representa los niveles de la concentración de LH en la sangre a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. Estos valores se mantienen constantes durante los 30 años en que se realiza la simulación, solamente disminuyendo ligeramente a partir de los 40 años, cuando la reserva ovárica comienza a agotarse, y, con ella, la capacidad fértil de la mujer.

Con los niveles de concentración de FSH en la pituitaria (Ilustración 37) pasa algo similar a los casos anteriores, aunque en este caso, tras mantenerse en niveles constantes durante 25 años (de los 20 a los 45) la concentración aumenta sus valores a partir de los 45 años.

Sin embargo, con los niveles de FSH en sangre (Ilustración 38), aunque mantienen constante el valor del pico producido como consecuencia del pico de LH, sí que permiten observar una evolución de los valores que se producen en el comienzo de la etapa folicular del ciclo (en el día 3 aproximadamente), estos valores son cada vez más grandes debido a que, al haber menos folículos en la reserva ovárica primordial, hace falta más cantidad de FSH para promover el crecimiento de unos pocos de ellos.

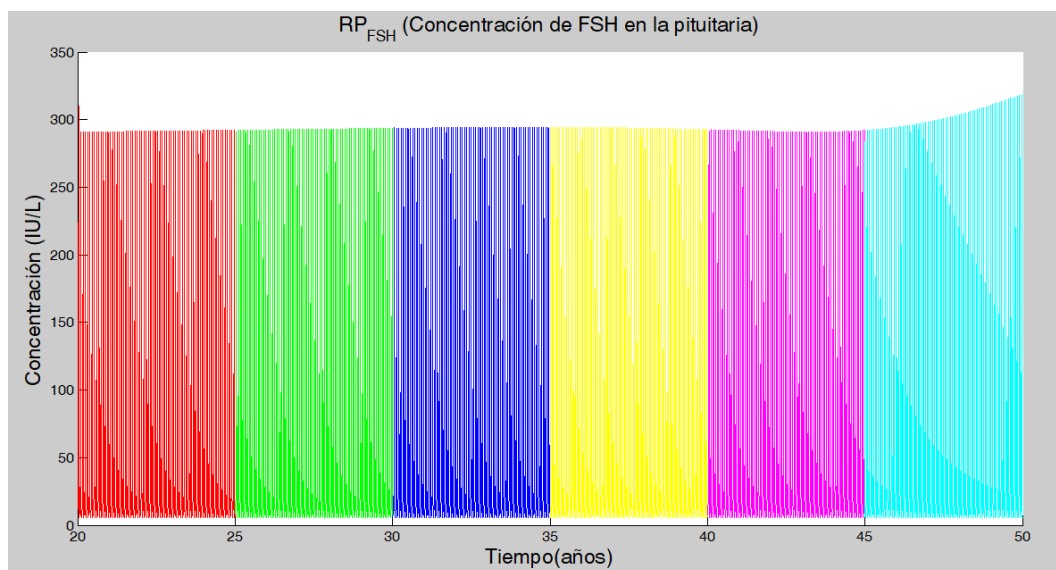


Ilustración 37: Representa los niveles de la concentración de FSH en la pituitaria a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. Estos valores se mantienen constantes durante toda la simulación hasta alcanzar los 45 años, a partir de entonces aumentan ligeramente.

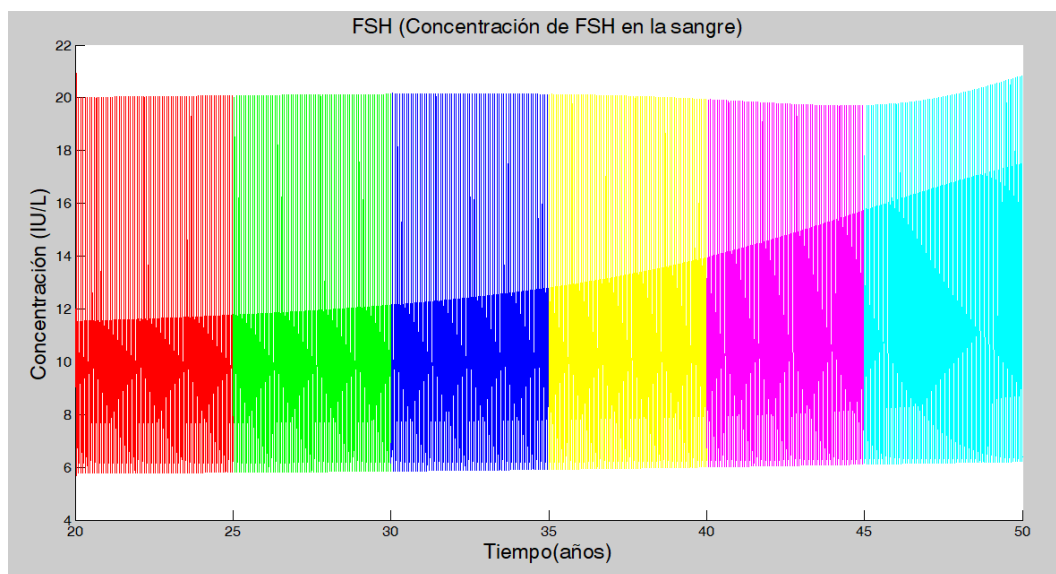
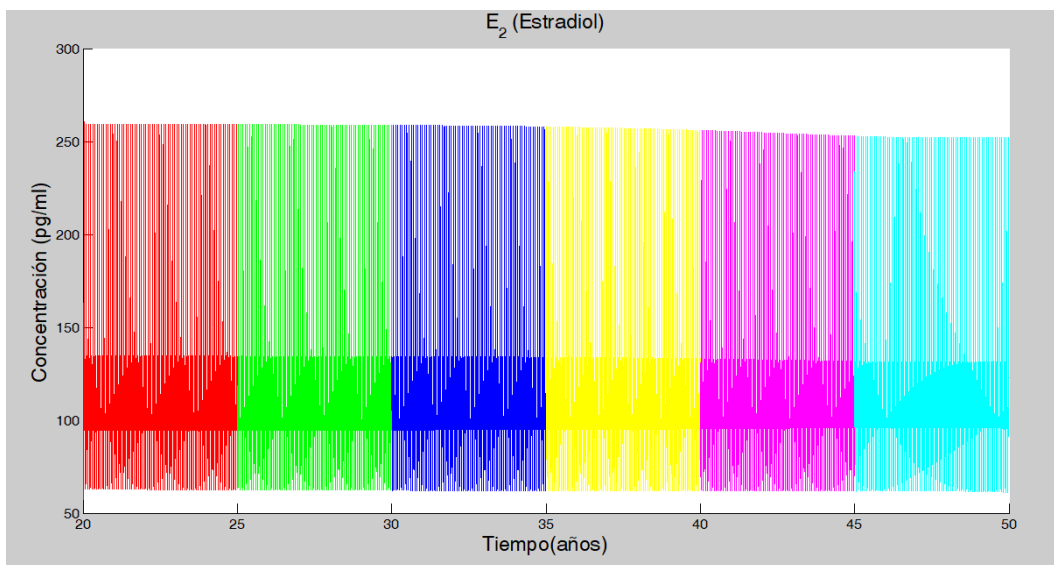


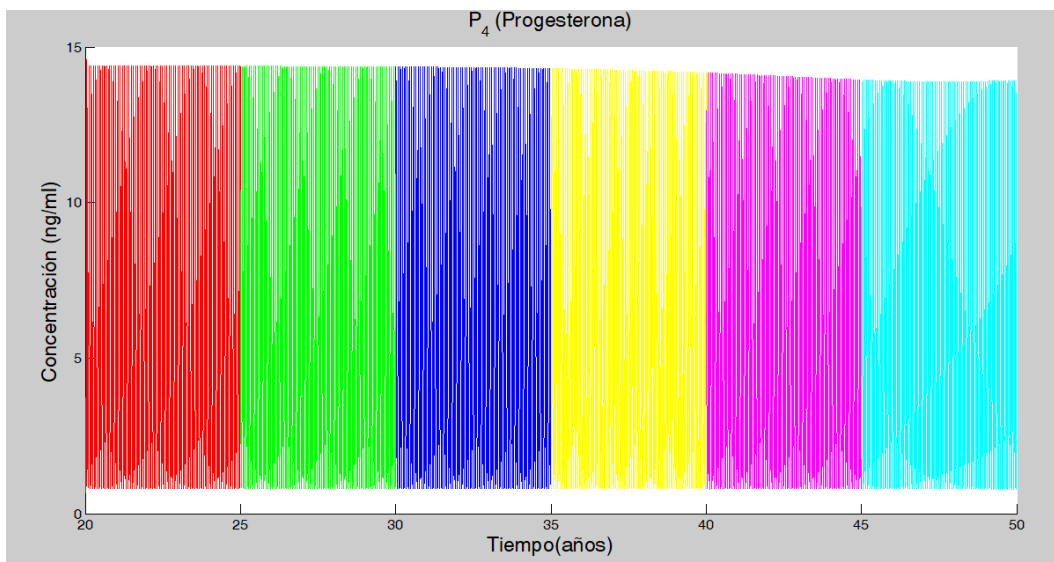
Ilustración 38: Representa los niveles de FSH en sangre durante la vida de una mujer, entre los 20 y los 50 años. El pico máximo se mantiene constante durante los 30 años de la simulación, sin embargo, el valor que presenta el tercer día de cada ciclo aumenta progresivamente con la edad a medida que se va agotando la reserva folicular.

En las siguientes gráficas representando las hormonas estradiol (Ilustración 39) y progesterona (Ilustración 40) se observa que las concentraciones se mantienen constantes en los 30 años de la simulación en todos los puntos del ciclo menstrual. Lo mismo ocurre con la inhibina A (Ilustración 41).

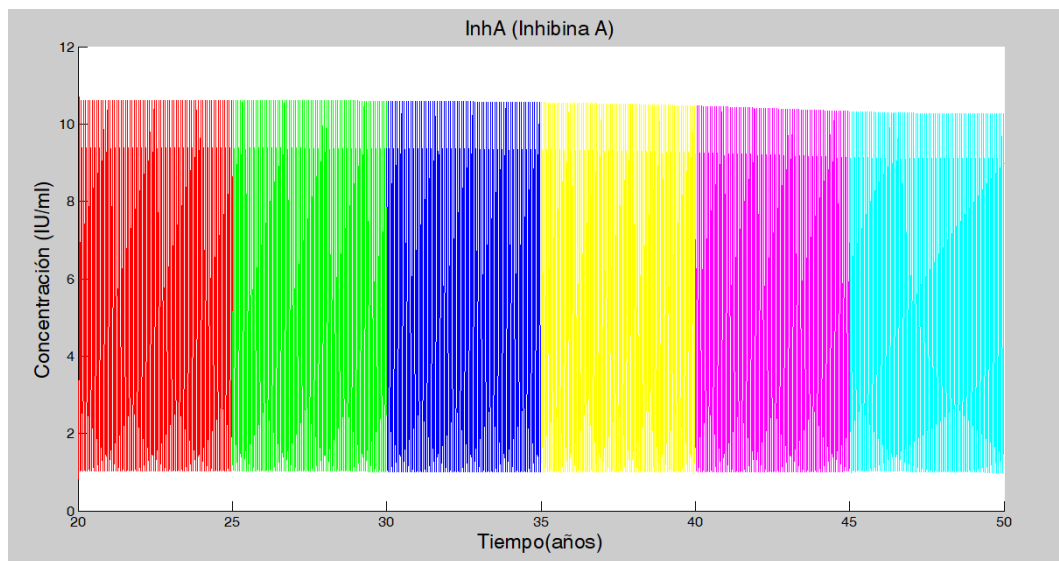
Con la inhibina B (Ilustración 42) sí que se observa una dependencia con respecto a la edad, disminuyendo cada vez más su valor a medida que se agotan los folículos primordiales. Se aprecia una relación con la gráfica de la concentración de FSH en sangre (Ilustración 38), ya que la inhibina B tiene una acción inhibitoria sobre el FSH.



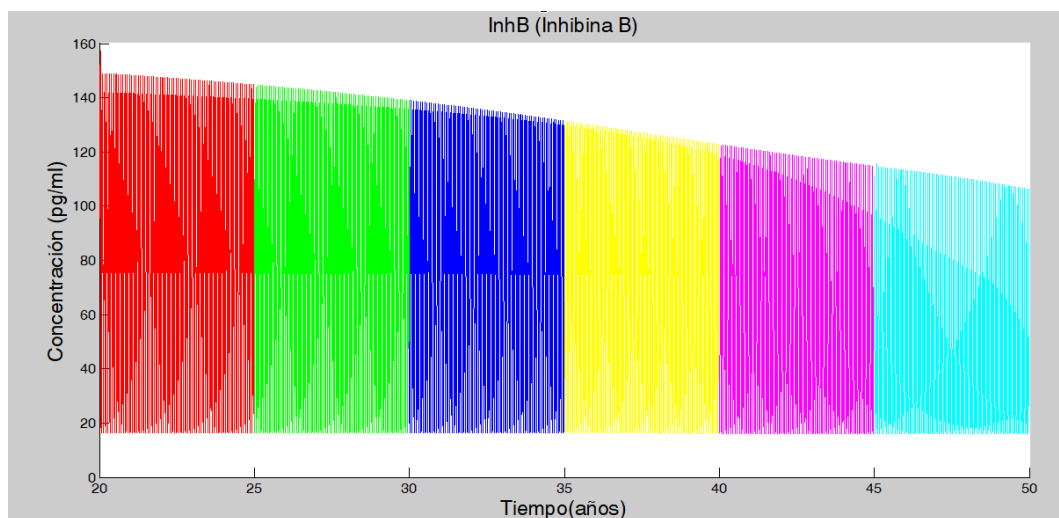
**Ilustración 39:** Representa la evolución de la concentración de estradiol con respecto a la edad a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. Los valores se mantienen constantes con el tiempo, tanto en el pico superior como en el intermedio.



**Ilustración 40:** Representa la evolución de la concentración de progesterona con respecto a la edad a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. Al igual que con el estradiol, las concentraciones se mantienen constantes en el tiempo.



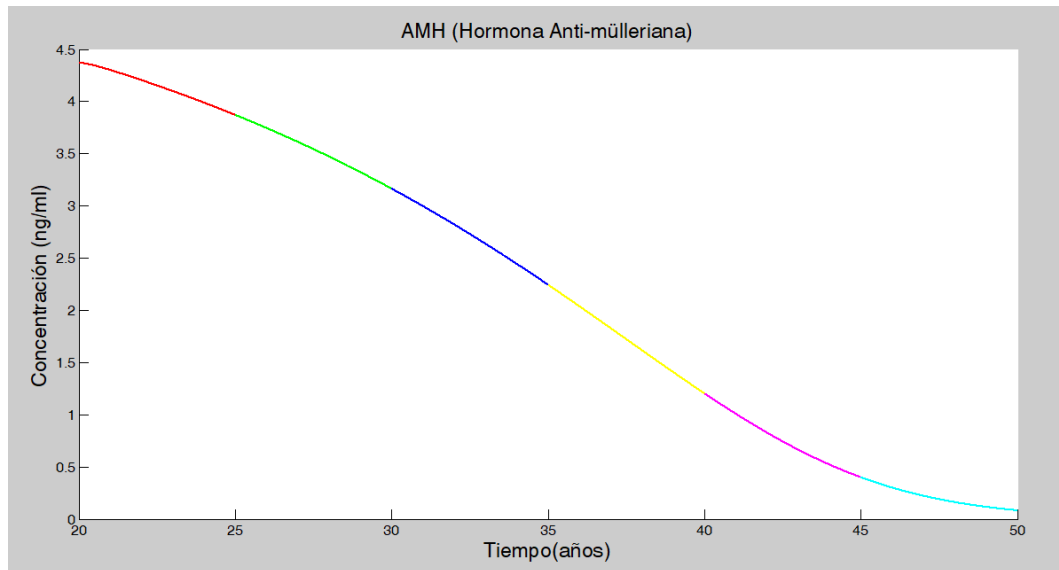
**Ilustración 41:** Representa la evolución de la concentración de la inhibina A con respecto a la edad a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. Al igual que con el estradiol y la progesterona, las concentraciones se mantienen constantes en el tiempo.



**Ilustración 42:** Representa la evolución de la concentración de la inhibina B con respecto a la edad a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. Se observa una disminución de las concentraciones al aumentar la edad, esta disminución es la que provoca que la concentración de FSH en sangre sea cada vez mayor.

Por último, en la gráfica de la concentración de la hormona anti-mülleriana (Ilustración 43) se observa una disminución continua a lo largo de los 30 años de la simulación, que se hace más pronunciada a medida que se agota la reserva folicular. La función del AMH es inhibir el reclutamiento folicular, para evitar que el FSH reclute a demasiados folículos, se observa que a medida que hay menos folículos en la reserva, los niveles de AMH bajan porque ya no hay tantos folículos a los que proteger, de igual manera, esto

provoca el aumento de FSH en las fases tardías de fertilidad en la mujer (Ilustración 38).



**Ilustración 43:** Representa la disminución de la concentración de AMH en las mujeres con respecto a la edad, entre los 20 y los 50 años. Se observa como a medida que disminuye el número de folículos primordiales en la reserva ovárica, el AMH decrece más rápidamente, pues ya no necesita inhibir el reclutamiento folicular llevado a cabo gracias al FSH.



## 7. Marcadores del envejecimiento ovárico

El envejecimiento reproductivo en las mujeres es un proceso continuo que comienza antes del nacimiento y se extiende a través de la transición a la menopausia. El principal mecanismo detrás de este proceso reside en el agotamiento de grupo ovárico de folículos no crecientes (NGFs) [Hansen et al., 2008].

El sistema reproductivo femenino envejece de tal forma que falla a una edad relativamente joven ( $51 \pm 8$  años de media). Aunque la menopausia es en sí un punto final fácilmente reconocible para la vida reproductiva, las disfunciones debidas al envejecimiento reproductivo empiezan años antes. El pico de fertilidad en la vida de una mujer ocurre alrededor de los 25 años, después de esto tiene lugar una disminución general de la fertilidad que aumenta severamente a partir de los 35 años de edad [Menken et al., 1986].

El amplio rango de edad en el que ocurre la menopausia natural nos señala que hay una gran variación en el proceso de envejecimiento reproductivo en las mujeres. No se sabe con certeza si esta variación biológica se debe al número inicial de NGFs, o, sin embargo, se debe a las diferentes tasas de disminución de estos NGFs. Un claro síntoma de que el número de NGFs restantes ha caído por debajo de un límite crítico es la llegada de la perimenopausia [Richardson et al., 1987]. Clínicamente, está demostrado que cuando una mujer alcanza la perimenopausia, su fertilidad está severamente comprometida [Santoro et al., 1996]. En ese punto del proceso de envejecimiento reproductivo, las opciones de tratamiento son limitadas debido a la resistencia ovárica a las gonadotropinas exógenas y a la aneuploidía de la mayor parte de los ovocitos restantes.

Por esta razón es importante contar con un modelo fiable que nos permita detectar los primeros síntomas de envejecimiento ovárico para poder actuar con anticipación y tener cierta seguridad de que los tratamientos hormonales vayan a ser efectivos.

Los marcadores biológicos son necesarios para proporcionar un marco ovárico para el comienzo y el fin de la transición a la menopausia. Estos marcadores indican la proximidad al periodo menstrual final (FMP), y contribuyen a la toma de decisiones médicas [Sowers et al., 2008].

A continuación, presentamos una lista de los marcadores que pueden ser estudiados con este modelo y que permiten anticiparse y detectar con anterioridad si nos acercamos al FMP:

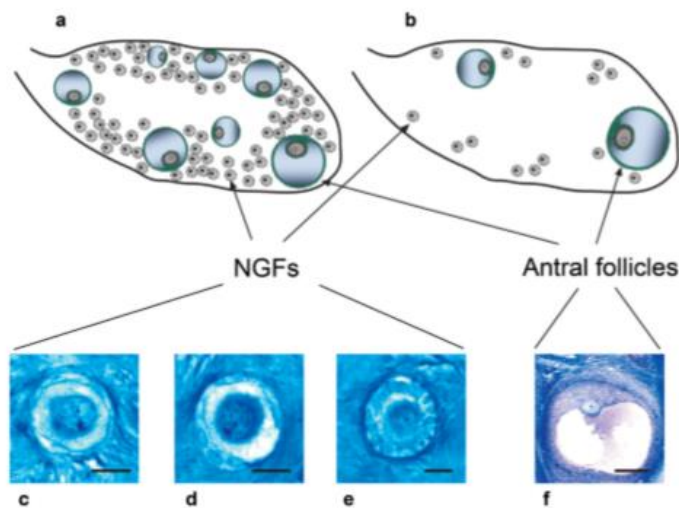
### a. NGFs

Como se ha comentado anteriormente, la principal causa y consecuencia del envejecimiento reproductivo de las mujeres es la progresiva pérdida de los folículos situados en la reserva ovárica antes de pasar a etapas de desarrollo, es por eso importante que conozcamos cómo funciona esa disminución del número de folículos para poder predecir en qué momento se llegará a un límite irreversible donde se puede considerar a la mujer infértil.

La población de folículos no crecientes (NGFs) consiste en folículos primordiales, intermedios y primarios (Ilustración 44). Los folículos primordiales pueden ser definidos como aquellos que contienen una sola capa de células de granulosa planas; los folículos intermedios son aquellos con una sola capa de células de granulosa con al menos una célula de granulosa cúbica y otra plana; y los folículos primarios contienen una sola capa de células de granulosa cúbicas sin ninguna plana [Hansen et al., 2008].

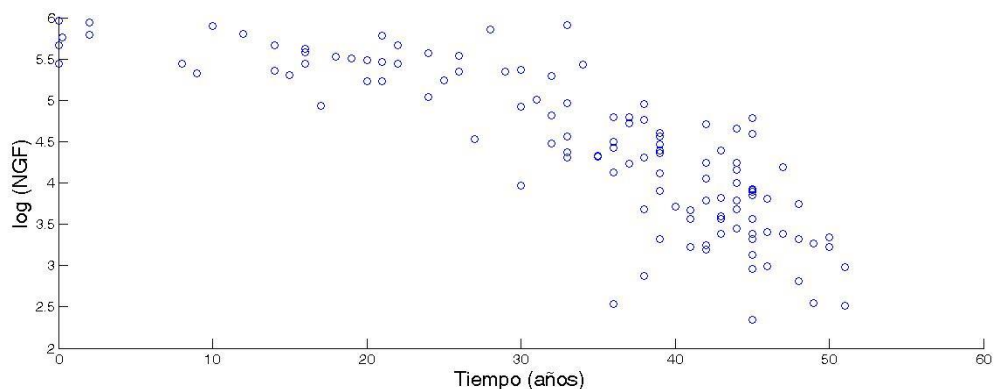
Estudios previos sugieren que la dotación inicial de NGFs en las mujeres es de aproximadamente entre 500000 y 1000000 folículos totales en el nacimiento [Forabosco et al., 1991]. Mediante una combinación entre el reclutamiento hacia el desarrollo del folículo dominante y la atresia o la ovulación, la reserva de NGFs se agota [Block, 1952]. Cuando el número de NGFs cae por debajo de un límite crítico (aproximadamente de 1000-1100 folículos), la ovulación cesa y aparece la menopausia [Faddy et al., 1992].

Los modelos matemáticos del descenso de folículos no crecientes hechos hasta la fecha sugieren que la tasa de disminución es exponencial o bifásica, con una pronunciada aceleración a la edad de 38 años aproximadamente, cuando quedan unos 25000 NGFs [Faddy et al., 1992]. Como biológicamente es inverosímil una repentina aceleración en el agotamiento folicular, los modelos matemáticos más recientes han sido propuestos con la misma idea pero suavizando la curva de regresión [Faddy and Gosden, 1996; Faddy, 2000]. Sin embargo, estos modelos o contienen dos diferentes tasas de disminución (Faddy and Gosden, 1996), o incluyen constantes que están continuamente cambiando (Faddy, 2000). Más recientemente [Hansen et al., 2008], han obtenido una aproximación a los datos reales mediante una función de potencia simple, en la cual se basa el modelo utilizado en nuestro trabajo para la obtención de los valores de los parámetros.



**Ilustración 44:** Distribución e identificación de los folículos en el ovario humano: Ilustración de los folículos no crecientes (NGFs) y de los folículos antrales en el ovario de una mujer “joven” (a) y “mayor” (b). Los NGFs se dividen en folículos primordiales (c, diam=20  $\mu\text{m}$ ), intermedios (d, diam= 20  $\mu\text{m}$ ) y primarios (e, diam= 20  $\mu\text{m}$ ). Este grupo de NGFs suele ser representativo de la reserva ovárica. Una vez que la teca interna se diferencia en los folículos preantrales, estos se vuelven sensibles a las hormonas gonadotropinas y se considera que el folículo ha entrado en la fase de crecimiento. Los folículos antrales (f, diam= 50  $\mu\text{m}$ ) representan un estado más avanzado del desarrollo folicular. Un grupo de folículos antrales es reclutado en las etapas foliculares iniciales en respuesta a un aumento de los niveles gonadotropinos. En la mayoría de ciclos, un único folículo alcanza la ovulación, y el resto del grupo sufre atresia.

El estudio realizado por Hansen [Hansen et al., 2008], busca la relación entre la disminución del número de NGFs en el ovario de una mujer y su edad. Para ello, determinan el número de folículos no crecientes en los ovarios de 122 mujeres, con edades comprendidas entre los 0 y los 51 años, usando técnicas de estereología modernas. Para nuestro análisis, solo utilizaremos 118 de estos 122 datos, eliminando los casos con 0 folículos que producen inestabilidades al aplicar el logaritmo. Estos datos son los que aparecen en la Ilustración 45, convertidos a escala logarítmica.



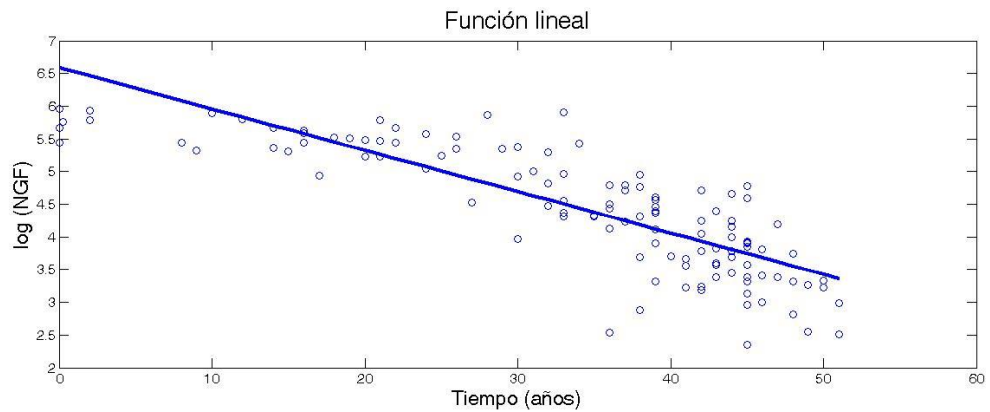
**Ilustración 45:** Muestras de los folículos no crecientes contenidos en los ovarios de 122 mujeres con edades comprendidas entre los 0 y los 51 años.

A continuación, se muestran las funciones que durante los últimos años se han utilizado para modelizar y prever los datos reales:

En primer lugar, analizamos un modelo lineal (Ilustración 46), que se corresponde con la siguiente función

$$\log(NGF) = 6.583749 - 0.0632146 \times (\text{edad en años}).$$

Este modelo predice un número de 3834864 folículos en el nacimiento y 2290 NGFs restante al alcanzar la edad media de la menopausia (51 años). Presenta un ajuste bastante pobre a los datos, con un coeficiente de correlación ( $R^2$ ) de 0.61799 y una suma de errores cuadrados (SSE) de 34.9093

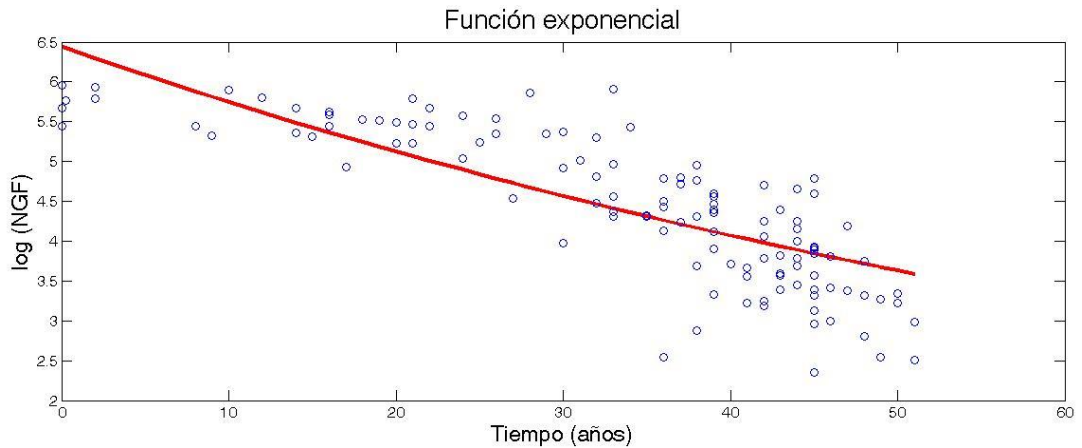


**Ilustración 46: Modelo lineal de la disminución de folículos no crecientes. El log(NGF) se representa frente a la edad en años.**

Ahora se analiza un modelo exponencial (Ilustración 47), que sigue la siguiente función

$$\log(NGF) = 6.4399 \times e^{(-0.011467 \times (\text{edad en años}))}.$$

En este caso, el modelo empleado predice que en el nacimiento habrá 2754228 NGFs de media, llegando 3881 a la edad de la menopausia. Presenta un ajuste incluso ligeramente peor que el caso anterior, con  $R^2 = 0.60365$  ;  $SSE = 38.3047$ .

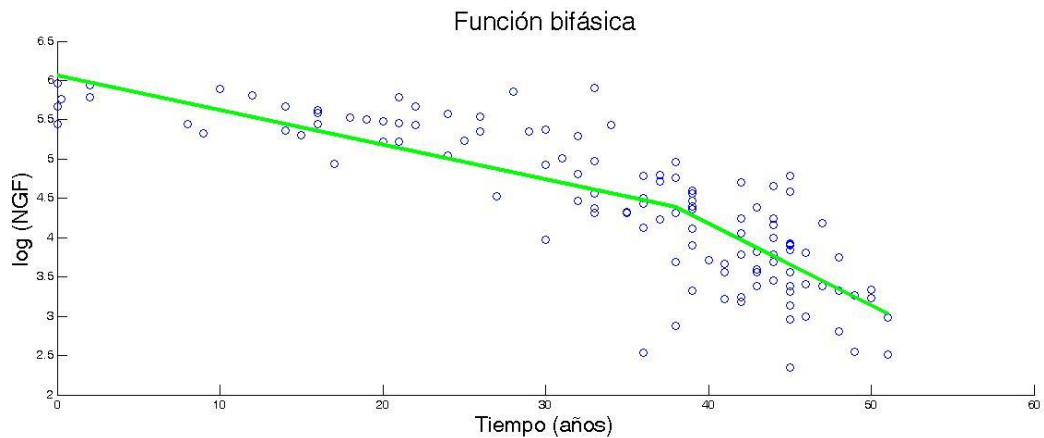


**Ilustración 47: Modelo exponencial de la disminución de folículos no crecientes. El log(NGF) se representa frente a la edad en años.**

En tercer lugar, se analiza un modelo bifásico (Ilustración 48). Visualmente, esta función se ajusta mejor a los datos que las anteriores, dicho modelo se corresponde con las siguientes funciones:

$$\log(NGF) = 6.05999 - 0.04394 \times (\text{edad en años}) \quad \text{entre 0 y 38 años}$$

$$\log(NGF) = 8.366125 - 0.104634 \times (\text{edad en años}) \quad \text{entre 38 y 51 años}$$



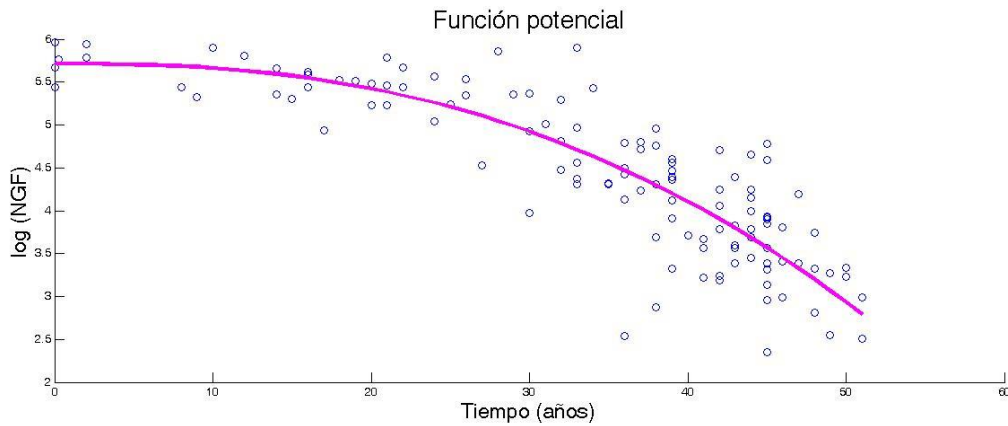
**Ilustración 48: Modelo bifásico de la disminución de folículos no crecientes. El log(NGF) se representa frente a la edad en años.**

Este modelo predice un número de 1148127 folículos en el nacimiento, 24548 NGFs al comenzar la pérdida acelerada de folículos a los 38 años y 1071 folículos restantes al alcanzar la edad media de la menopausia (51 años). Presenta un ajuste de algo mejor que los casos anteriores  $R^2 = 0.68872$  ;  $SSE = 31.4063$ .

Por último, estudiamos el ajuste obtenido empleando una función potencial simple ( $y = ax^b + c$ ), donde a y b son constantes (Ilustración 49).

Este modelo implica que los folículos disminuyen más rápido al aumentar la edad. Los parámetros utilizados son los obtenidos por Hansen [Hansen et al., 2008].

$$\log(NGF) = (-0.00019) \times (edad \text{ en años})^{2.452} + 5.717$$



**Ilustración 49: Modelo potencial de la disminución de folículos no crecientes. El log(NGF) se representa frente a la edad en años.**

Para acabar, este modelo predice un número de 521194 folículos en el nacimiento, y 758 restantes al llegar la menopausia. Presenta un ajuste notablemente superior a los anteriores  $R^2 = 0.78166$  ;  $SSE = 27.7879$ .

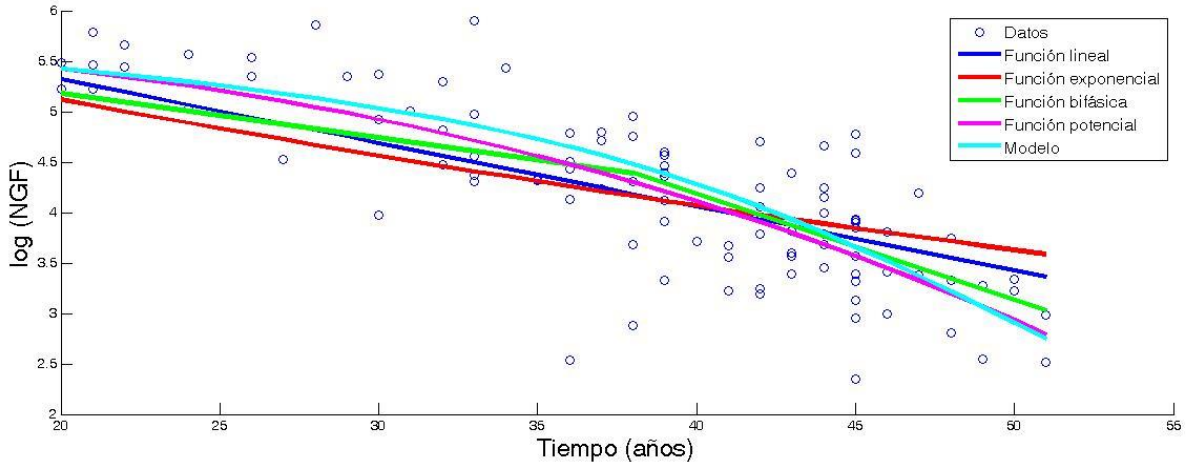
Para resumir, incluimos los resultados obtenidos de los ajustes en los 4 casos en la siguiente tabla (Tabla 6), donde podemos ver como el mejor ajuste se obtiene con la función potencial, seguido de la función bifásica, y, por último, la función lineal y la exponencial en ese orden.

	Coefficiente de correlación ( $R^2$ )	Suma de errores cuadrados (SSE)
Función lineal	0.61799	34.9093
Función exponencial	0.60365	38.3047
Función bifásica	0.68872	31.4063
Función potencial	0.78166	27.7879

**Tabla 6: Coeficientes de correlación y sumas de los errores al cuadrado de los 4 modelos estudiados con respecto a los datos obtenidos experimentalmente.**

A continuación, queremos observar cómo de bueno es el ajuste realizado por nuestro modelo, para ello, como el modelo empleado solo

abarca las edades comprendidas entre los 20 y los 51 años, representamos los modelos estudiados anteriormente, junto con nuestro modelo de estudio, en este intervalo de tiempo (Ilustración 50):



**Ilustración 50:** Representa los ajustes de todos los modelos a estudio con respecto a los datos experimentales.

Los ajustes obtenidos en este intervalo de tiempo se representan en la siguiente tabla (Tabla 7):

	Coefficiente de correlación ( $R^2$ )	Suma de errores cuadrados (SSE)
Función lineal	0.62660	29.5550
Función exponencial	0.63518	34.6965
Función bifásica	0.65678	29.9313
Función potencial	0.65601	26.8303
Modelo	0.67136	28.7545

**Tabla 7:** Coeficientes de correlación y sumas de los errores al cuadrado de los 5 modelos estudiados con respecto a los datos obtenidos experimentalmente, en un rango de edades comprendido entre los 20 y los 51 años.

Vemos que en este periodo de tiempo los modelos que mejor se ajustan a los datos experimentales son el de la función potencial (con la mínima suma de errores cuadrados) y nuestro modelo (con el mayor coeficiente de correlación). Por lo que podemos afirmar que el modelo empleado se ajusta de manera suficientemente buena a los datos reales.

## b. AMH

En las mujeres, la hormona anti-mülleriana (AMH), se produce en las células de granulosa de los folículos ováricos [Vigier et al., 1984] y se trata de uno de los marcadores de envejecimiento ovárico más claros, ya que refleja la transición de los folículos primordiales restantes a los folículos crecientes [Durlinger et al., 1999]. Como el AMH es producido únicamente por los folículos ováricos en crecimiento, los niveles séricos de AMH pueden representar un marcador de la reserva ovárica, representando la cantidad de folículos ováricos restantes [Te Velde and Pearson, 2002] y del envejecimiento reproductivo.

El trabajo realizado por Sowers et al. [Sowers et al., 2008], con un estudio longitudinal de 50 mujeres premenopáusicas, con medidas anuales durante 6 años de las concentraciones de AMH antes de alcanzar la menopausia, refleja una disminución de los perfiles de log AMH hacia valores por debajo del límite de detección (0.05 ng/ml) en un tiempo de 5 años antes del periodo menstrual final (FMP). Esto, junto con una comprensión del papel biológico del AMH en el reclutamiento de ovocitos indica que la observación de los niveles tan bajos de AMH podría reflejar el inicio endocrino de la transición hacia la menopausia en las mujeres.

La justificación para el valor predictivo que tiene el AMH sobre tiempo hasta el FMP radica en la disminución relacionada con la edad del número de folículos [de Vet et al., 2002] y en aquellos procesos en los que los folículos primordiales restantes pasan a ser folículos en crecimiento [Durlinger et al., 1999].

El concepto del envejecimiento ovárico se basa en que los momentos en los cuales se producen los eventos reproductivos, incluyendo la transición de la regularidad del ciclo menstrual hacia la irregularidad, y finalmente, hasta la menopausia [te Velde, 1998], son impuestos por la disminución en la cantidad y la calidad de los folículos restantes. Durante los años previos al FMP, los ovocitos sufren una tasa de pérdida acelerada hasta que la reserva de ovocitos se agota prácticamente. Faddy et al. [Faddy et al., 1992; Faddy and Gosden, 1996] llegaron a la conclusión de que esta pérdida acelerada comienza cuando el número total de ovocitos alcanza la cifra de 25000 aproximadamente, lo que significa que, de media, las mujeres alcanzan este límite a una edad de 37-38 años. En la menopausia, el número de ovocitos disminuye hasta unos centenares [te Velde, 1998].

Utilizando nuestro modelo de estudio, y tomando como límite de referencia el establecido por Sowers [Sowers et al., 2008] de 0.05 ng/ml, representamos en la Ilustración 51 el log (AMH) y el límite de 0.05 ng/ml.

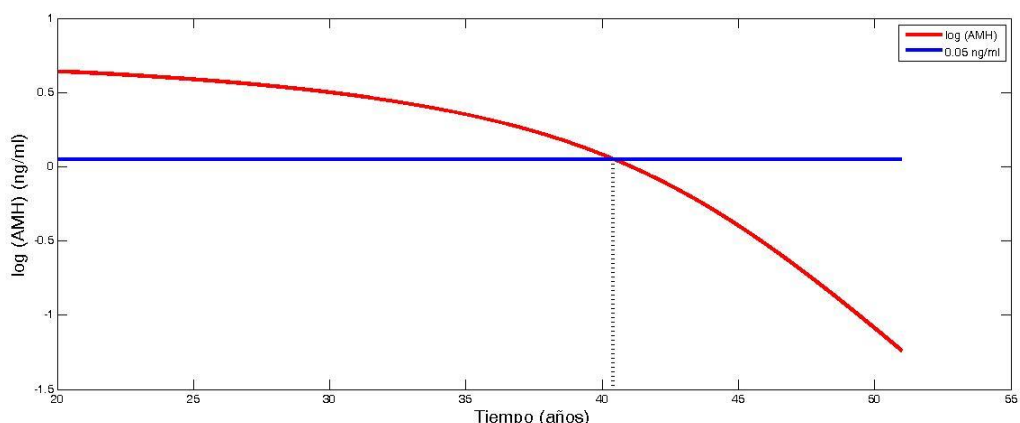


Vemos que se alcanza este límite a una edad de 40 años y medio (40.42 años), es decir, un par de años más tarde de lo que obtuvo Faddy en sus estudios [Faddy et al., 1992; Faddy and Gosden, 1996].

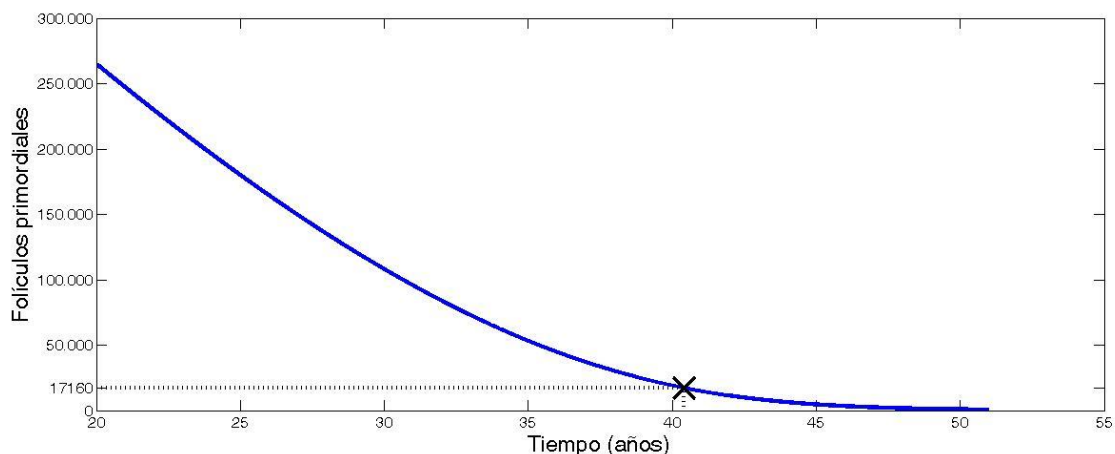
A continuación, representamos en la Ilustración 52, el número de folículos primordiales que quedarán a esa edad de 40.42 años, y obtenemos 17160 folículos, que es una cifra inferior a los 25000 a los que comenzaría a producirse la rápida disminución de ellos.

De esta forma, tendríamos en nuestro modelo un marcador del envejecimiento ovárico, aunque algo tardío, pues nos indicaría que hemos entrado en la fase de rápida pérdida de ovocitos cuando ya se han perdido una cantidad considerable de estos.

Este marcador nos permitiría anticipar que el número de folículos primordiales restantes es bajo cuando el logaritmo de la concentración de AMH de una determinada mujer es inferior a 0.05 ng/ml.



**Ilustración 51:** Representa el log (AMH) frente al límite de referencia de Sowers [Sowers et al., 2008] de 0.05 ng/ml con respecto al tiempo en años. Observamos que ambas gráficas se cortan a una edad de 40.42 años.

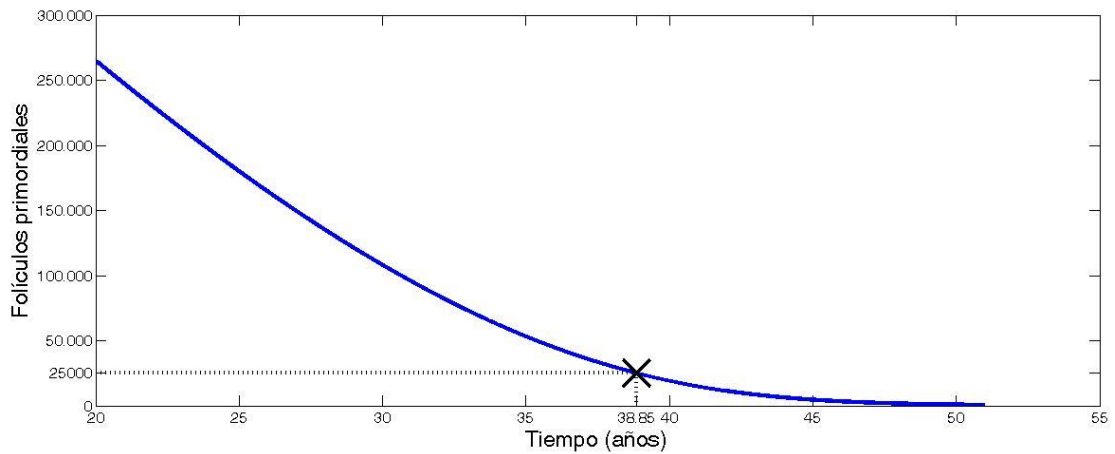


**Ilustración 52: Representa la pérdida progresiva de folículos primordiales con respecto al tiempo en años. A una edad de 40.42 años, que es a la que se alcanzaría el límite de Sowers en nuestro modelo, quedarían 17160 folículos primordiales en la reserva ovárica.**

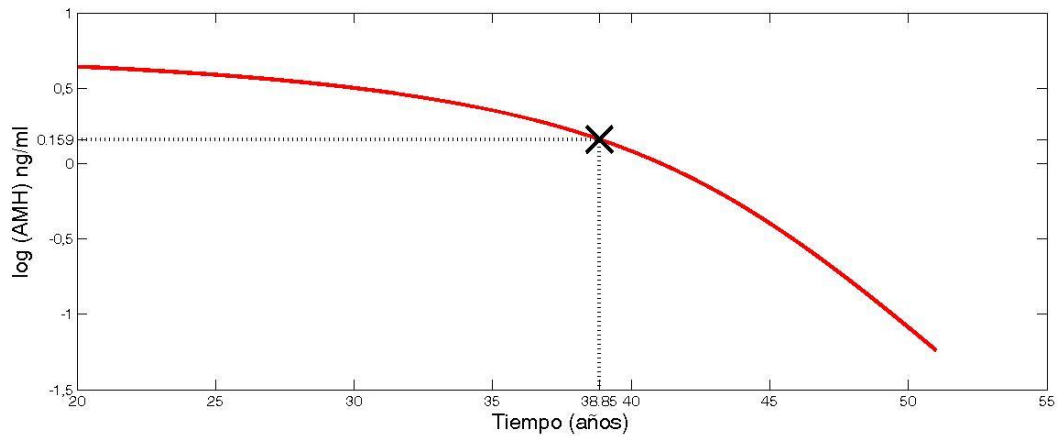
A continuación, buscamos un marcador que nos permita detectar con mayor anterioridad el comienzo de la pérdida acelerada de ovocitos. Para ellos realizamos el proceso contrario, tomamos como referencia los 25000 folículos primordiales que señaló Faddy, y buscamos el valor de  $\log(\text{AMH})$  que se corresponda con ese número de folículos.

En primer lugar, en la Ilustración 53, buscamos la edad según nuestro modelo en la que se alcanza el límite de los 25000 folículos primordiales, obteniendo una edad de 38.85 años, más cercana a lo que establecía Faddy [Faddy et al., 1992; Faddy and Gosden, 1996].

Por último, en la Ilustración 54, buscamos el valor de  $\log(\text{AMH})$  para la edad de 38.85 años, obteniendo una concentración de 0.159 ng/ml. Este marcador, por tanto, sería más restrictivo y nos permitiría detectar de forma más anticipada el comienzo de la pérdida acelerada de ovocitos. Es decir, en el caso individual de una mujer en que se obtenga una medida de  $\log(\text{AMH})$  inferior a 0.159 ng/ml, estaríamos en condiciones de afirmar que ha comenzado a perder ovocitos de manera rápida, por tanto, esto se debería tener en cuenta a la hora de aplicar algún tratamiento para prolongar la fertilidad.



**Ilustración 53:** Representa la disminución de los folículos primordiales en la reserva ovárica con el paso del tiempo en años. Buscamos la edad a la que quedarán 25000 folículos en la reserva, obteniendo una edad de 38.85 años.



**Ilustración 54:** Representa el logaritmo de la concentración de AMH con respecto al paso del tiempo en años. A la edad de 38.85 años obtenemos una concentración de 0.159 ng/ml, que marcaría el límite de entrada a la fase de pérdida acelerada de ovocitos.

### c. Folículos antrales

Como ya se ha visto en los apartados anteriores, es sabido que el número de folículos primordiales decrece desde la infancia hasta la edad adulta, dejando a los ovarios casi desprovistos de folículos cuando aparece la menopausia [Faddy et al., 1992]. De igual manera, el número de folículos que entran en la fase de crecimiento hacia las etapas antrales de desarrollo decrece con la edad [Scheffer et al., 1999].

El número de folículos primordiales en el ovario tiene relación con el número de folículos en crecimiento [Gougeon, 1984]. Es conocido que la disminución de folículos primordiales en la reserva ovárica lleva a un descenso del tamaño del grupo de folículos antrales. En los tratamientos de infertilidad, este fenómeno se manifiesta como una reducción del número de folículos dominantes que se desarrollan en respuesta a altas dosis de hormonas gonadotropinas externas [Jacobs et al., 1990].

A diferencia de la calidad de los ovocitos, otra característica importante del envejecimiento ovárico, la evaluación del tamaño del grupo de folículos antrales es factible mediante el uso de ultrasonidos (US). Estudios recientes han demostrado que con el equipamiento de US moderno, se pueden visualizar los folículos antrales de más de 2 mm mediante el uso de un transductor transvaginal. De esta forma, las ecografías transvaginales proporcionan una medición precisa y reproducible del número total de folículos antrales a lo largo del ciclo menstrual con una variabilidad intraobservador favorable [Pache et al., 1990].

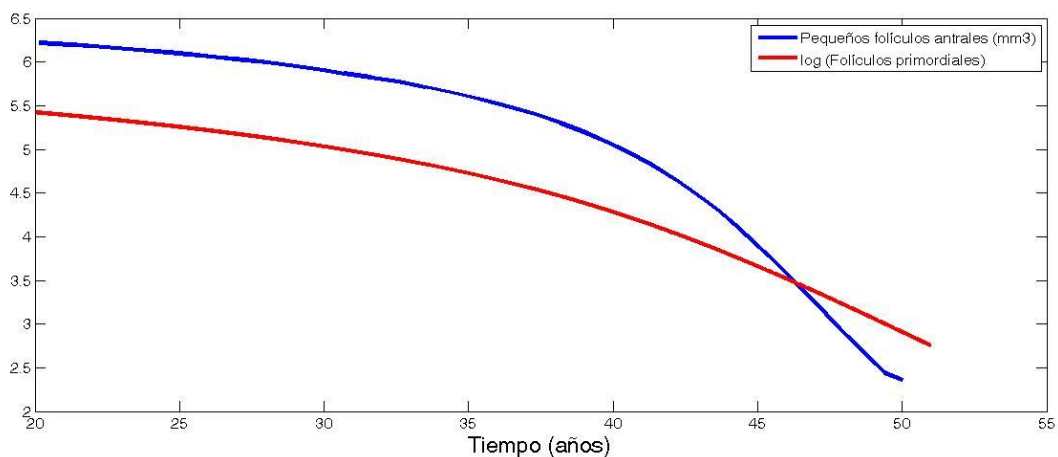
Por todo lo anterior, podemos considerar que la disminución del número de folículos antrales con respecto a la edad es un buen marcador de la pérdida de potencial reproductivo, es decir, del envejecimiento ovárico y reproductivo.

Comparamos con nuestro modelo el volumen de pequeños folículos antrales con respecto a los folículos primordiales, en su forma logarítmica ( $\log(\text{Primor})$ ) (Ilustración 55).

Observamos una clara analogía entre ambas gráficas hasta una edad límite de 39 años. En ese periodo ambas gráficas decrecen a la misma velocidad, manteniendo constante la diferencia entre ellas; concretamente, obtenemos que en ese rango entre los 20 y los 39 años el volumen de pequeños folículos antrales disminuye un 16.34% con una pendiente de -0.05358, mientras que el logaritmo de los folículos primordiales disminuye un 19.19% con una pendiente de -0.05476.

A partir de los 39 años las gráficas se separan, las tasas de disminución de ambas aumentan, pero el incremento es menor en los folículos primordiales que en los pequeños folículos antrales, de forma que los folículos antrales disminuyen un 53.038% en volumen, con una pendiente de -0.2641, y el logaritmo de los folículos primordiales lo hace en un 31.6% con una pendiente de -0.133, prácticamente la mitad. Traduciendo esto a números absolutos de folículos primordiales tendríamos que en ese periodo entre los 39 y los 50 años, la reserva ovárica pasaría de tener unos 24000 folículos primordiales a alrededor de 1000, es decir, disminuiría en un 95.8%, por tanto, aunque en la Ilustración 55 disminuya con más velocidad el número de folículos antrales que el logaritmo de los folículos primordiales, en una escala lineal disminuirán mucho más rápido los folículos primordiales.

Esto puede ser explicado por el hecho de que la proporción de folículos que abandonan el grupo de folículos primordiales para desarrollarse folículos antrales y folículos crecientes se incrementa al avanzar la edad, como se ha demostrado en primates [Gougeon, 1996] y en ratones [Gosden et al., 1989]. Como el número total de folículos primordiales en la reserva ovárica disminuye con la edad, el número de folículos que entran en la fase de crecimiento para convertirse en folículos antrales disminuye en un grado bastante menor. Desde el punto de vista de la fecundidad, esto puede ser entendido como un mecanismo de supervivencia [Scheffer et al., 1999].



**Ilustración 55:** Representa la disminución con respecto al tiempo de la reserva ovárica (log(Folículos primordiales)) y de los folículos antrales. Se observa que hasta una edad de 39 años, ambas gráficas decrecen con la misma celeridad, mientras que a partir de los 39 años las gráficas se separan. Si pasamos el logaritmo a una escala lineal, obtendremos que los folículos primordiales decrecen con una mayor velocidad que los folículos antrales.

En resumen, podemos asumir que el volumen de folículos antrales observado mediante las ecografías transvaginales reflejan el número restante de folículos primordiales en la reserva ovárica. Ya que ambos grupos

disminuyen con el paso de los años a una misma velocidad hasta alcanzar los 39 años.

Aunque la variación en el número de folículos antrales dentro de un grupo de edad parece ser alta, especialmente a partir de los 40 años, [Scheffer et al., 1999], estudios demuestran que el recuento de folículos podría ayudar a pronosticar la probabilidad de embarazo en parejas con ciertos problemas de fertilidad o el resultado de procedimientos de reproducción asistida. En un estudio en pacientes de fecundación in vitro (IVF), se observó que el número de pequeños folículos antrales (2-5 mm) predecían el resultado del tratamiento (número de ovocitos recuperados) mejor que el volumen ovárico o la edad [Tomas et al., 1997].

#### d. FSH

La hormona folículo estimulante es una de las hormonas gonadotropinas junto con la hormona luteinizante. Ambas son liberadas por la glándula pituitaria al torrente sanguíneo. Esta hormona folículo estimulante es una de las hormonas esenciales en el desarrollo puberal tanto en mujeres como en hombres. En las mujeres, esta hormona estimula el crecimiento de los folículos ováricos hasta que uno es elegido para liberar su óvulo. La producción y liberación de FSH está regulada por los niveles de diversas hormonas producidas en los ovarios.

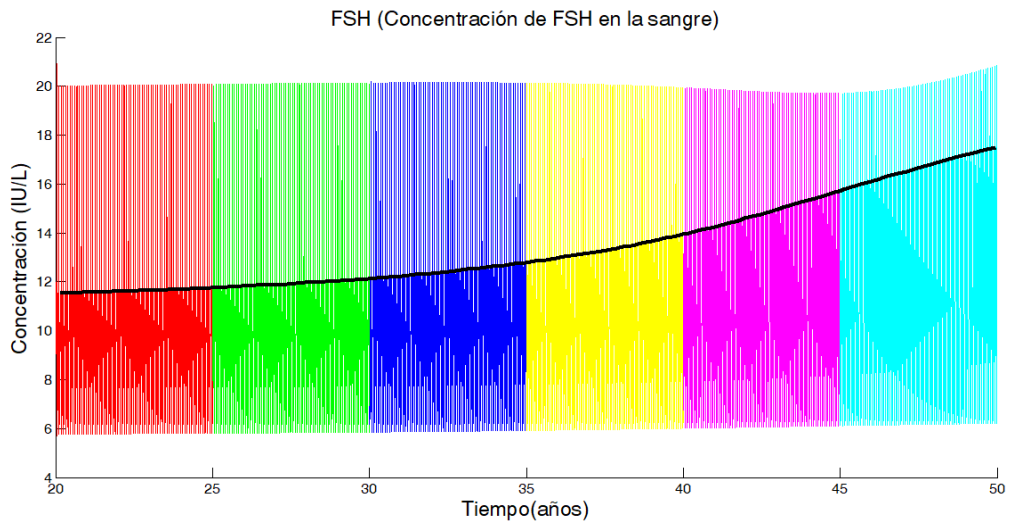
Cuando los niveles de la hormona folículo estimulante se alejan de los normales, es síntoma de que está ocurriendo algún problema en el proceso reproductivo. Habitualmente, valores elevados de la hormona folículo estimulante son señal de un mal funcionamiento del ovario. Del mismo modo, una escasez de esta hormona lleva a un desarrollo incompleto en la pubertad y a una función ovárica pobre. En esta situación los folículos ováricos no crecen correctamente y no se llega a liberar el óvulo, lo que termina provocando infertilidad.

Por otra parte, los niveles de FSH también comienzan a crecer de forma natural en las mujeres al acercarse el periodo de la menopausia, reflejándose en una reducción de la función ovárica y en una disminución de la producción de estrógeno y progesterona. Al haber menos folículos primordiales en los ovarios, la cantidad de FSH para hacerlos crecer y seleccionar uno es mayor.

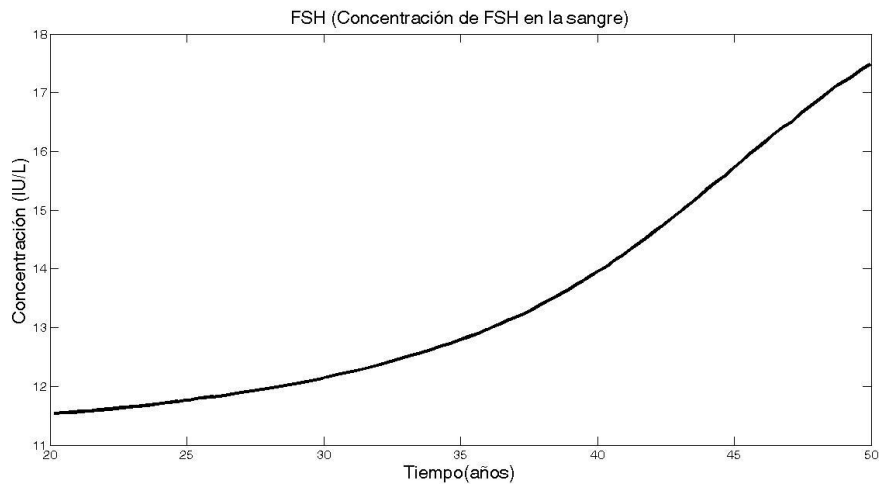
Este aumento de los niveles de la hormona folículo estimulante se puede observar en los niveles basales del tercer día de cada ciclo, que es cuando se produce el aumento de la concentración de FSH para promover el crecimiento de los folículos.

De esta forma, estos niveles basales del tercer día de cada ciclo pueden ayudar a predecir de forma anticipada la disminución y el agotamiento de la reserva ovárica, así como predecir las probabilidades de embarazo al utilizar algún medio de reproducción asistida.

Con este objetivo analizamos la gráfica (Ilustración 56) obtenida con nuestro modelo, donde vemos la evolución de los niveles de concentración de FSH en sangre a lo largo de la vida de una mujer. Observamos que los niveles máximos de la gráfica se mantienen constantes, sin embargo, los niveles basales del tercer día de cada ciclo van aumentando progresivamente con la edad, de forma que alcanza valores límites. En la Ilustración 57, separamos estos valores del tercer día, obteniendo una gráfica en la que se observa a simple vista que la pendiente de la función va siendo cada vez mayor a medida que avanza la edad.

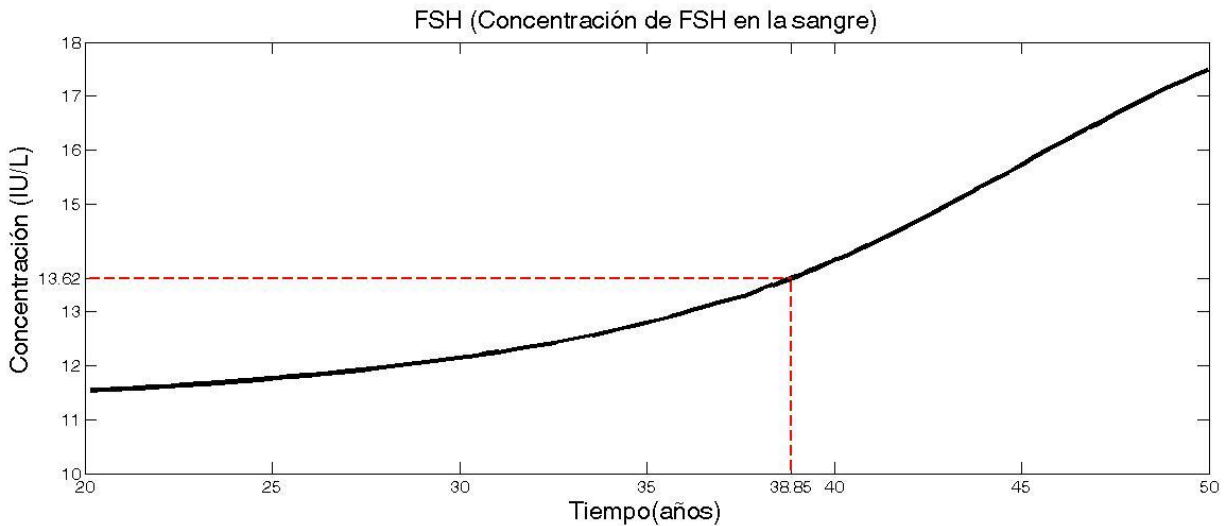


**Ilustración 56: Valores de la concentración de FSH en sangre a lo largo de la vida reproductiva de una mujer. Se observa como los niveles en los días intermedios del ciclo aumentan con la edad hasta llegar a límites máximos a partir de la década de los 40 años.**



**Ilustración 57:** Representa los niveles de las concentraciones de FSH en sangre los días terceros de cada ciclo a lo largo de la vida de una mujer.

Si tomamos como referencia de que la reserva ovárica se está comenzando a agotar los 25000 folículos primordiales restantes [Faddy et al., 1992], buscamos qué concentración de FSH se corresponde con ese número de folículos primordiales en la reserva. Nuestro modelo nos dice que se alcanza ese límite en la reserva ovárica a una edad de 38.85 años, por lo tanto, observamos qué cantidad de FSH hay a esa edad (Ilustración 58), obteniendo una concentración de 13.62 IU/L, por tanto, podemos tomar como un marcador de una reserva ovárica baja la concentración de FSH cuando ésta supere el límite de los 13.62 IU/L.



**Ilustración 58:** Cuando la reserva ovárica de folículos primordiales alcanza un valor límite de 25000 folículos es señal de que el fin del periodo fértil de la mujer se acerca, nuestro modelo predice que este límite se alcanza a los 38.85 años de edad. Podemos saber si hemos sobrepasado este límite si nos fijamos en los niveles de concentración de FSH en sangre, siendo indicativos de que la reserva ovárica comienza a agotarse cuando superan los 13.62 IU/L.



A continuación buscamos una función que se ajuste a la gráfica anterior (Ilustración 57), para ello utilizamos una aproximación polinómica de segundo orden buscando obtener una función de la forma

$$y = a_0 + a_1t + a_2t^2.$$

Empleando el código que aparece en el Anexo 3, obtenemos los siguientes parámetros

$$a_0 = 16.0523,$$

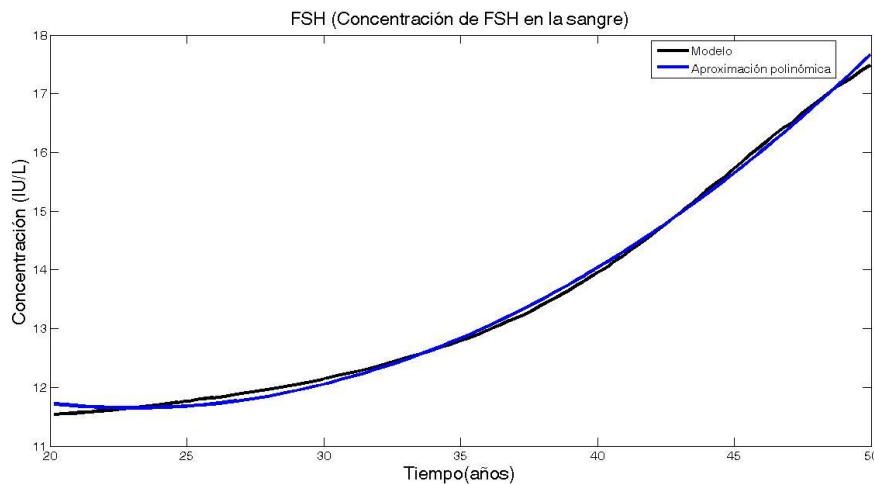
$$a_1 = -0.3821,$$

$$a_2 = 0.0083.$$

De tal forma que tenemos la siguiente función

$$\text{Conc FSH} = 16.0523 - 0.3821 \times (\text{tiempo en años}) + 0.0083 \times (\text{tiempo en años})^2$$

Representamos la función obtenida junto con la gráfica extraída del modelo (Ilustración 59), obteniendo un coeficiente de correlación de 0.9989, por lo que estamos en disposición de afirmar que el ajuste es bueno, siendo capaces de representar numéricamente el aumento progresivo de los niveles basales de FSH en los días terceros de cada ciclo menstrual.



**Ilustración 59:** Representa la gráfica extraída del modelo que simboliza la concentración de FSH en sangre el tercer día del ciclo durante la vida reproductiva de un mujer frente a la aproximación polinómica de segundo orden de la forma  $y=a_0+a_1 t+a_2 t^2$ .

De esta forma, obtenemos una estimación numérica de los valores normales de FSH en sangre a lo largo de la vida de una mujer. Esto puede ser de utilidad para determinar si los valores de una determinada mujer se corresponden con los que debería de tener a su edad, y, si están más altos de lo que le correspondería, nos permitiría predecir una reserva ovárica baja.

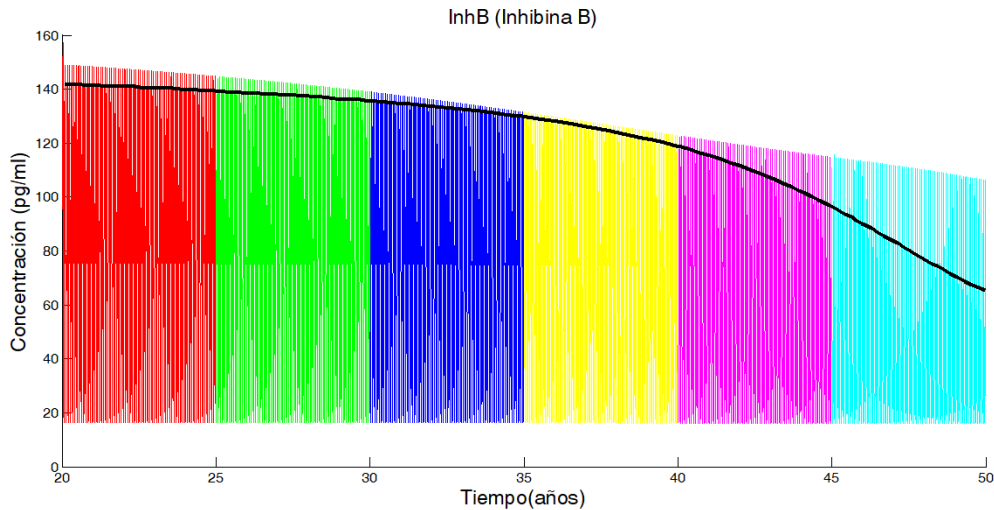
Por ejemplo, si en una mujer se miden los niveles de FSH en sangre el tercer día de su ciclo menstrual, gracias a la función polinómica podemos obtener matemáticamente la edad con la que se corresponderían dichos niveles, resolviendo la ecuación de segundo grado correspondiente, para establecer si dicha mujer se encuentra en un proceso de envejecimiento reproductivo más o menos avanzado del que le correspondería a su edad.

### e. Inh B

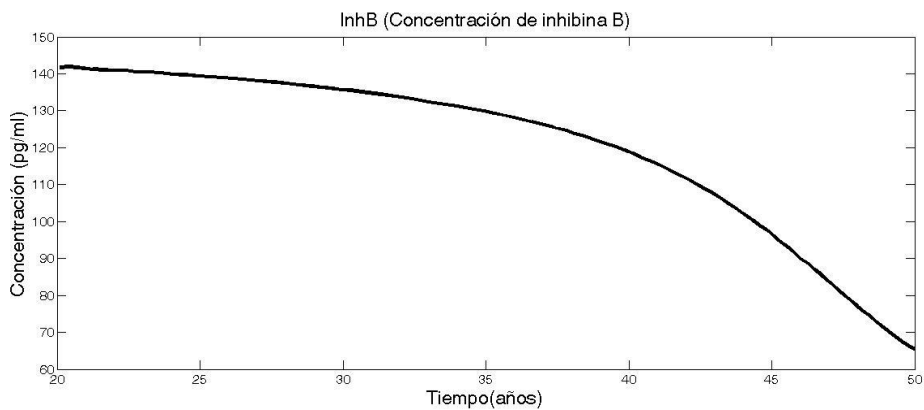
Las inhibinas son polipéptidos diméricos, que incluyen inhibina A e inhibina B. Ambas son productos de las células de la granulosa [Groome et al., 1996], siendo la inhibina B secretada predominantemente durante la fase folicular [Hall et al., 1999] por los folículos antrales en desarrollo. La inhibina B tiene capacidad para inhibir la síntesis de FSH, también tiene funciones paracrinas que influyen en la foliculogénesis del ovario [Findlay et al., 2000].

Se considera que la inhibina B puede proporcionar una evaluación directa de la reserva ovárica porque está principalmente producida por los folículos antrales sensibles al FSH. Al aproximarse a la edad de la menopausia, un descenso en la secreción de inhB, como resultado de una reducción del número de folículos con la edad, está asociado con el aumento de los niveles de FSH y con la disminución de la calidad de los ovocitos y de la fertilidad [Hall et al., 1999]. Estudios realizados a pacientes de tratamientos de fecundación in vitro han concluido que existe una asociación entre una respuesta ovárica disminuida y bajas tasas de embarazo y niveles bajos de inhibina B [Bancsi et al., 2002].

Analizando las gráficas obtenidas de la concentración de inhibina B con respecto al tiempo (Ilustración 60), vemos que se produce una disminución progresiva al aumentar la edad, tanto en los niveles de concentración máximos de cada ciclo, como en los obtenidos en el día 3 de la fase folicular de cada ciclo menstrual a lo largo de la vida de la mujer. En la Ilustración 61 separamos los valores de las concentraciones de los terceros días obteniendo una gráfica separada del resto de valores.

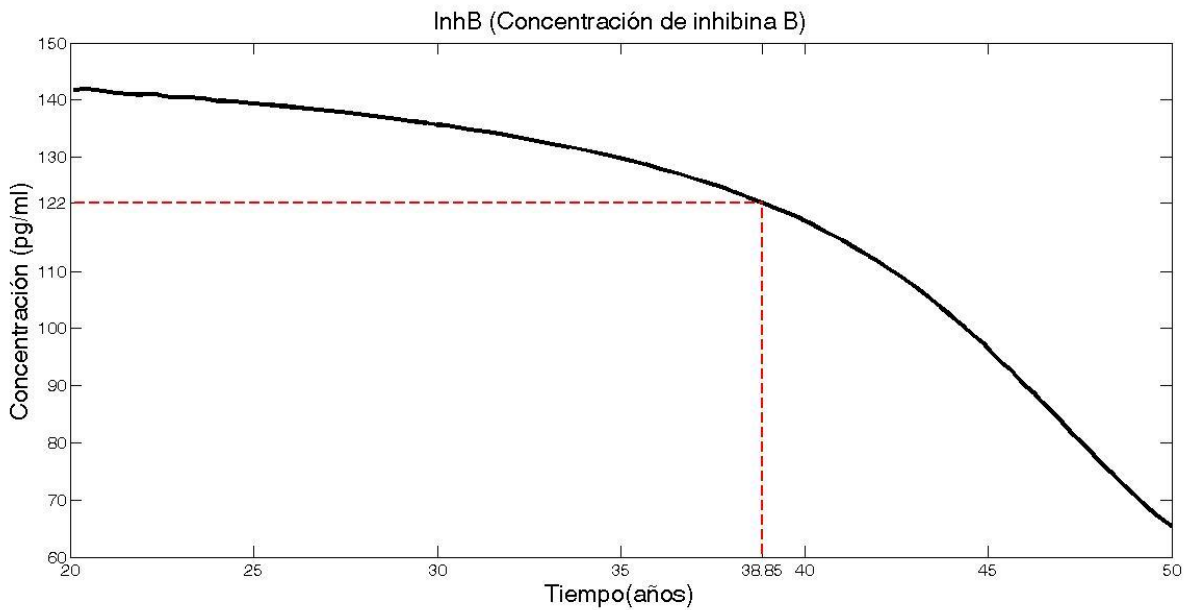


**Ilustración 60:** Representa los niveles de concentración de la hormona inhB con respecto al tiempo en años en un periodo de tiempo comprendido entre los 20 y los 50 años. Se observa como los niveles del tercer día de cada ciclo (línea negra) decrecen con respecto a la edad, haciéndose más pronunciada esta disminución al acercarse a la menopausia.



**Ilustración 61:** Representa los niveles de las concentraciones de inhB en sangre los días terceros de cada ciclo a lo largo de la vida de una mujer.

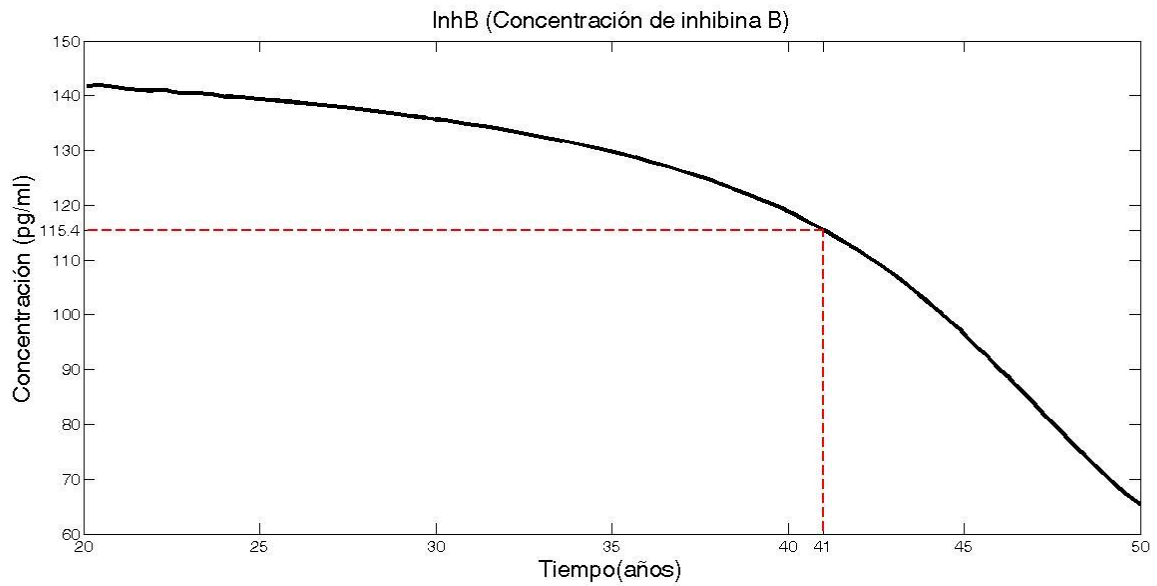
Al igual que hemos realizado anteriormente con el FSH, siguiendo el límite establecido por [Faddy et al., 1992] de 25000 folículos primordiales restantes como el comienzo de la pérdida de la fertilidad, que, según nuestro modelo, se alcanza a los 38.85 años. De esta forma, buscamos los niveles de inhB que nos indican que hemos alcanzado ese límite de envejecimiento ovárico (Ilustración 62), obteniendo una concentración límite de 122 pg/ml, por debajo de la cual, estamos entrando en un periodo de agotamiento de la reserva ovárica.



**Ilustración 62:** Cuando la reserva ovárica de folículos primordiales alcanza un valor límite de 25000 folículos es señal de que el fin del periodo fértil de la mujer se acerca, nuestro modelo predice que este límite se alcanza a los 38.85 años de edad. Podemos utilizar la concentración de inhibina B como marcador de que hemos comenzado el periodo de envejecimiento reproductivo, siendo el límite de concentración de 122 pg/ml

Algunos estudios señalan que la inhibina B es un mejor indicador de la actividad ovárica que de la reserva ovárica, debido a su relación directa con los folículos crecientes [Gougeon A, 1984]. De este modo, tratamos de buscar un valor del inhB que nos indique a qué nivel se encuentra el envejecimiento ovárico.

Para ello tomamos como edad de referencia en el envejecimiento reproductivo la establecida por [Broekmans et al., 2004] como la edad promedio a la que las mujeres tienen su último hijo (41 años) y, por tanto, la edad a la que se perdería naturalmente la fertilidad. En la simulación (Ilustración 63), obtenemos que esa edad se corresponde con una concentración de inhB de 115.4; o, lo que es lo mismo, a una disminución del 18.5% sobre la concentración inicial. Por tanto, si se quiere llevar acabo algún tratamiento para favorecer la fertilidad, éste debería cuando los niveles de inhibina B son superiores a 115.4 pg/ml, pues este sería el límite que nos indicaría una actividad ovárica insuficiente.



**Ilustración 63:** Representa la cantidad de contracción de Inhibina B presente en el cuerpo de la mujer cuando se alcanza la edad de 41 años, establecida por [Broekmans et al., 2004] como de pérdida natural de la fertilidad. A esta edad se le corresponde con 115.4 pg/ml de inhB de acorde a nuestro modelo, es decir, con una disminución del 18.5% sobre la concentración inicial.

Es reseñable que en el periodo de tiempo entre el comienzo y el final de la simulación (30 años comprendidos entre las edades de 20 y 50) la concentración de inhibina B disminuye desde 141.7 pg/ml hasta 65.4 pg/ml, es decir, en 76 pg/ml. De esta disminución, el 35% (26,3 pg/ml) se produce en el 70% del tiempo total (desde los 20 a los 41 años), mientras que el 65% restante (50 pg/ml) se produce en el 30% del tiempo (entre los 41 y los 50 años). Es decir, es importante detectar el límite establecido con suficiente antelación porque de otro modo la disminución se produce de forma muy acelerada, y, con ella, el envejecimiento ovárico, pudiendo ser demasiado tarde para actuar con eficacia.



## 8. Experimentos con posibles tratamientos

### a. Tratamiento con AMH

El rol que el AMH tiene en la transición del estado primordial al primario sugiere numerosos usos de esta hormona anti-mülleriana para tratamientos de fertilidad, para retrasar la menopausia o como método anticonceptivo. De tal forma que AMH o un agonista del AMH podría ser suministrado a mujeres premenopáusicas para ralentizar la pérdida de folículos primordiales de la reserva ovárica y poder retrasar la pérdida de fertilidad [Broekmans et al., 2009].

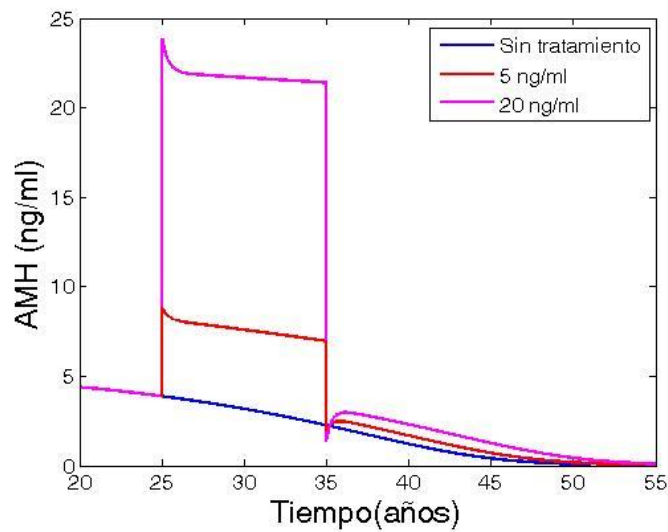
El tratamiento con AMH podría realizarse para retrasar la menopausia en mujeres que están posponiendo el momento de quedarse embarazadas y temen la pérdida de fertilidad debida a la edad, por el decrecimiento de la reserva ovárica. Esto, llevado al extremo, podría resultar en un uso anticonceptivo del AMH si la transición del estado primordial al primario se frena lo suficiente y el número de folículos crecientes no es suficientemente grande para producir la ovulación. Por otro lado, un antagonista de AMH podría ser administrado a mujeres que están intentando quedarse embarazadas pero tienen dificultades debido a un disminuido número de folículos antrales. Esto podría ser un breve tratamiento de fertilidad y podría ser combinado con otros tratamientos existentes como la administración de FSH [Margolskee and Selgrade, 2013].

Seguidamente se muestran los tres tratamientos comentados anteriormente, basados en el trabajo de [Margolskee, Selgrade, 2013], todos ellos simulados con el modelo de ecuaciones diferenciales con retardo que venimos considerando.

#### 1) Tratamiento exógeno de AMH para retrasar la menopausia

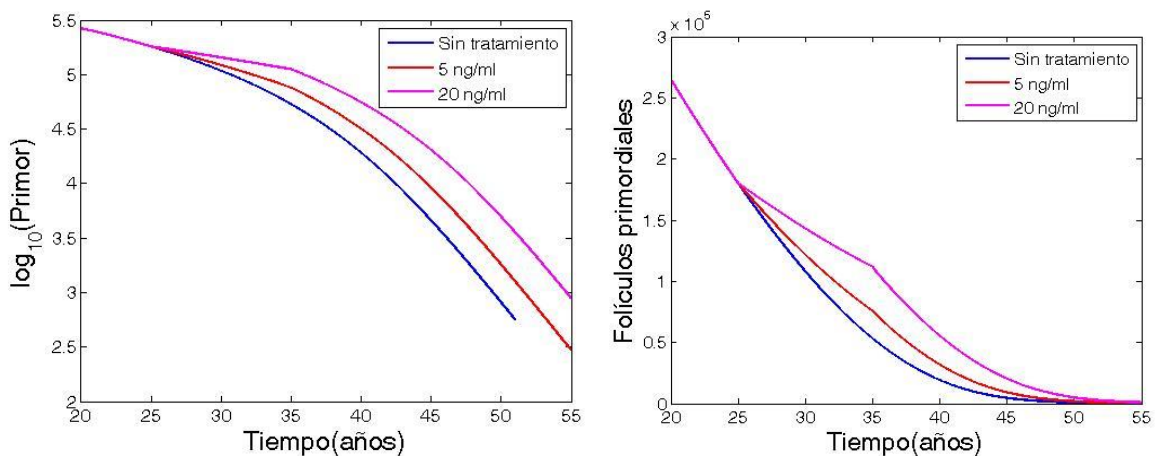
El tratamiento consistiría en administrar a la paciente una dosis de AMH exógeno que hiciera aumentar los niveles séricos de AMH en 5 ng/ml en un primer caso más conservador y en 20 ng/ml en un segundo caso más agresivo, se pretende aumentar los niveles de AMH entre los 25 y los 35 años (Ilustración 64), cuando la mujer no quiere quedarse embarazada, guardando así los folículos primordiales para una edad más avanzada, a la cual naturalmente ya habría perdido una gran cantidad de la reserva ovárica, resultando muy complicado quedarse embarazada.

El tratamiento es modelizado como una constante (5 ng/ml o 20 ng/ml), sumada a la ecuación del AMH (A5) entre las edades 25 y 35.



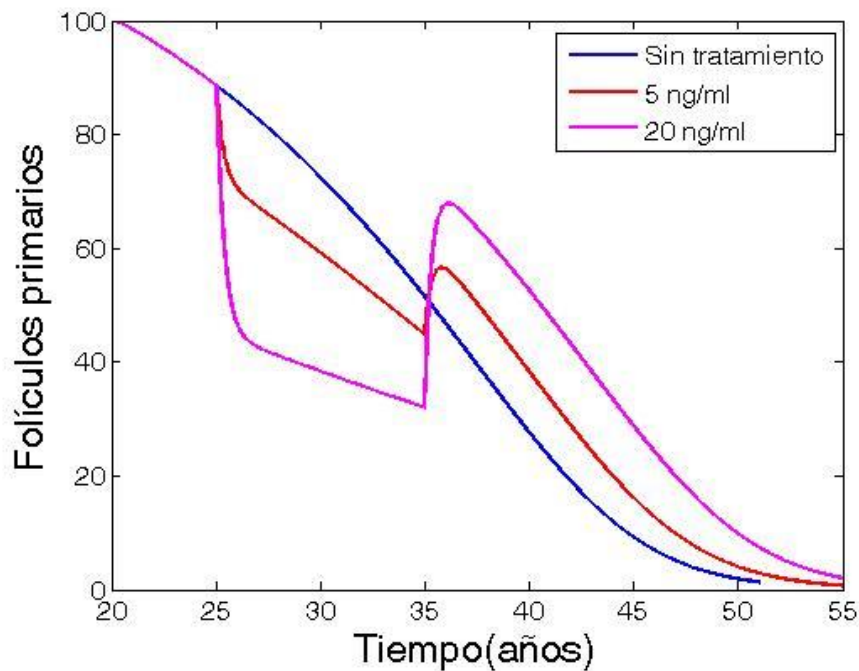
**Ilustración 64:** Representa los niveles de la concentración sérica de AMH con respecto a la edad a lo largo de la vida de una mujer. Al añadir AMH exógeno la concentración de AMH sube hasta alcanzar los valores deseados durante el periodo en el que se aplica el tratamiento.

En la gráfica de los folículos primordiales (Ilustración 65), se observa cómo la tasa de disminución de los folículos primordiales es menor durante el periodo de tratamiento, es decir, los folículos se pierden más despacio, y vuelve a una velocidad normal después del tratamiento. Algo similar ocurre con los folículos primarios (Ilustración 66), donde el número de folículos primarios que se desarrollan durante el periodo de tratamiento disminuye, siendo esta disminución dependiente de la dosis, comportándose de manera normal después de terminar el tratamiento, pero como si tuviera varios años menos de los que tiene.



**Ilustración 65:** Predicción del número de folículos primordiales para mujeres a las que se les ha administrado AMH exógeno entre los 25 y los 35 años. Las cantidades que se administran son aquellas que hacen que los niveles séricos de AMH suban 5 ng/ml (gráfica roja) y 20 ng/ml (gráfica magenta). Se observa cómo la velocidad de disminución de la reserva folicular es menor mientras se realiza el tratamiento, y vuelve a alcanzar valores normales una vez ha finalizado.





**Ilustración 66:** Predicción del número de folículos primarios para mujeres a las que se les ha administrado AMH exógeno entre los 25 y los 35 años. Las cantidades que se administran son aquellas que hacen que los niveles séricos de AMH suban 5 ng/ml (gráfica roja) y 20 ng/ml (gráfica magenta). Se observa como la velocidad de disminución de la reserva folicular disminuye mientras se realiza el tratamiento, y vuelve a alcanzar valores normales una vez ha finalizado.

Por último, tratamos de buscar una relación matemática entre los resultados (Ilustración 67), para ellos tomamos como referencia el límite de 25000 folículos primordiales restantes [Faddy et al., 1992] como señal de que la menopausia está próxima y, por tanto, la dificultad de poder ser madre con esa reserva ovárica es cada vez mayor.

Para el caso normal de una mujer sin tratamiento obtenemos que se alcanza ese límite en la reserva folicular a los 38.85 años, para el tratamiento conservador de un incremento de 5 ng/ml en los niveles séricos de AMH tenemos que se llega a los 25000 folículos primordiales restantes a los 41.09 años y, por último, para el tratamiento más agresivo de 20 ng/ml, se alcanzaría a los 44.08 años.

Por tanto, nuestra predicción nos indica que con el tratamiento más conservador pospondríamos la menopausia en 2.24 años, mientras que con el tratamiento agresivo la retrasaríamos en 5.23 años. Es decir, si una mujer dejara de ovular a los 50 años sin ningún tratamiento, podríamos alargar el periodo de ovulación antes de la menstruación hasta los 52 o hasta los 55 años, respectivamente. Este tratamiento solo podría retrasar la infertilidad en casos de baja reserva folicular.

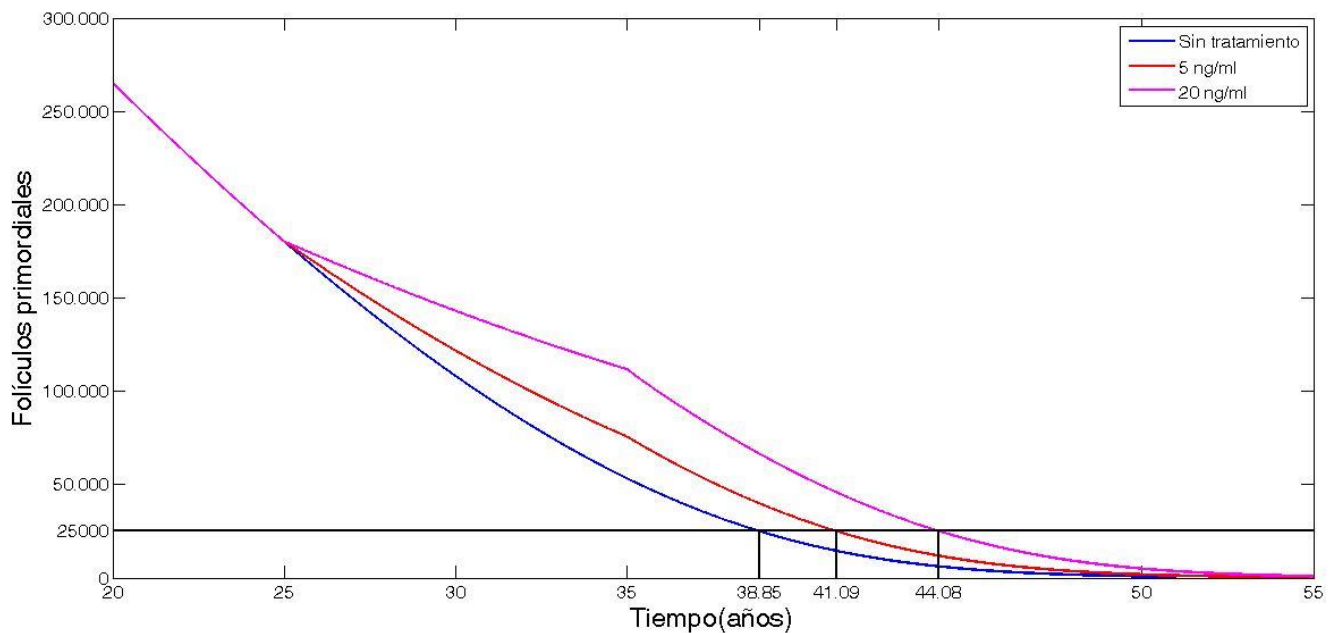


Ilustración 67: Representa los años que se podría retrasar la menopausia con los dos tratamientos, obteniendo un aumento de la vida fértil de 2.24 años para el tratamiento conservador (5ng/ml) y uno de 5.23 años para el tratamiento más agresivo (20 ng/ml).

## 2) Tratamiento exógeno de AMH como método anticonceptivo

Si llevamos el experimento anterior al límite, una cantidad suficiente de AMH suministrada durante el tratamiento podría hacer decrecer el número de folículos primarios en desarrollo hasta cero, funcionando así como un método anticonceptivo. Para este propósito, no sería necesario disminuir el número de folículos primarios hasta cero, puesto que las dosis de AMH empleadas serían exageradamente elevadas; en su lugar, la dosis debería ser lo suficientemente grande para que el número de folículos primarios estuviera por debajo del número necesario para que se produzca la ovulación.

De acuerdo con [Broekmans et al., 2004], la edad promedio a la que se tiene el último hijo (en una población en la que no se utilizan métodos anticonceptivos) es alrededor de los 41 años. Esta edad puede ser utilizada como una referencia a la edad de pérdida natural de fertilidad. Por otro lado, [Broekmans et al., 2009], cita que la edad media a la que comienza la irregularidad del ciclo menstrual es de 46 años, y la edad media a la que se produce la menopausia es de 51 años.

De modo que el tratamiento consistiría en alcanzar unos niveles séricos de AMH que consigan bajar el número de folículos primarios en desarrollo de una mujer fértil al número que tendría al alcanzar la pérdida natural de fertilidad (41 años), al comienzo de las irregularidades del ciclo (46 años) y a

la llegada de la menopausia (51 años). Presentando así 3 tratamientos diferentes a usar como métodos anticonceptivos, uno más conservador y menos seguro, otro de nivel medio, y un último mucho más agresivo y seguro.

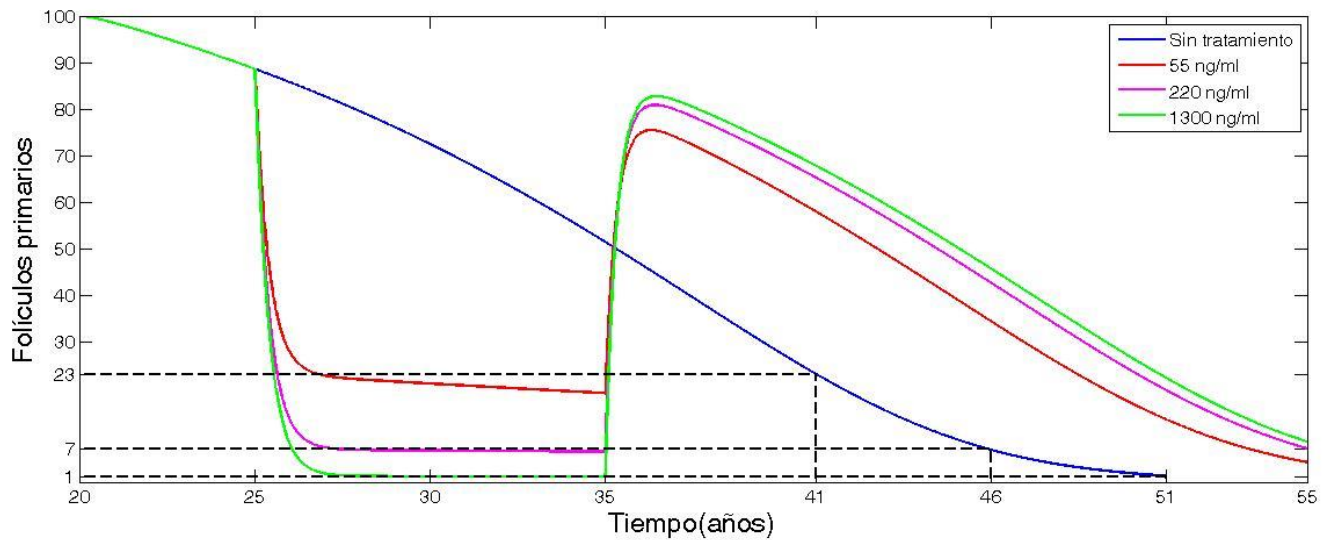
En el modelo utilizado se obtienen unas reservas de folículos primarios para las edades de 41, 46 y 51 años de 23, 7 y 1, respectivamente. El experimento se realiza suministrando AMH exógeno entre las edades de 25 y 35 años, para alcanzar estos límites de folículos primarios se necesitarían dosis de 55 ng/ml, 220 ng/ml y 1300 ng/ml, respectivamente. Estos datos se resumen en la Tabla 8.

	Edad media	Nº folículos primarios	Dosis necesaria de AMH (ng/ml)
Pérdida natural de fertilidad	41	23	55
Comienzo de las irregularidades del ciclo	46	7	220
Comienzo de la menopausia	51	1	1300

**Tabla 8: Dosis de AMH necesarias para alcanzar los límites de folículos primarios propios de las edades de 41, 46 y 51 años.**

En la Ilustración 68, se representan los 3 posibles tratamientos para prevenir la ovulación. Se observa que entre el caso más conservador y el más agresivo existe un amplio rango de posibles dosis que podrían evitar la ovulación. Este rango podría ser utilizado como punto de partida para determinar límites terapéuticos que no fueran nocivos para la salud de la mujer. Ya que las dosis empleadas en estos experimentos, aumentarían los niveles de AMH de forma muy elevada con respecto a los que aparecen naturalmente en las mujeres, aumentando en hasta 10 veces los valores normales de AMH para las mujeres en edad fértil para el caso más conservador, 50 veces para el caso medio, y hasta 300 veces para el tratamiento más agresivo.

De tal forma que los tratamientos con AMH exógeno con fines anticonceptivos pueden no ser viables con estas dosis tan elevadas, ya que se necesitarían estudios para conocer los efectos de estas cantidades de AMH en otras partes del cuerpo; aun así, este experimento presenta un punto de partida para poder utilizar AMH exógeno como un método anticonceptivo, pudiendo combinar dosis más plausibles de esta hormona con otros métodos utilizados actualmente.



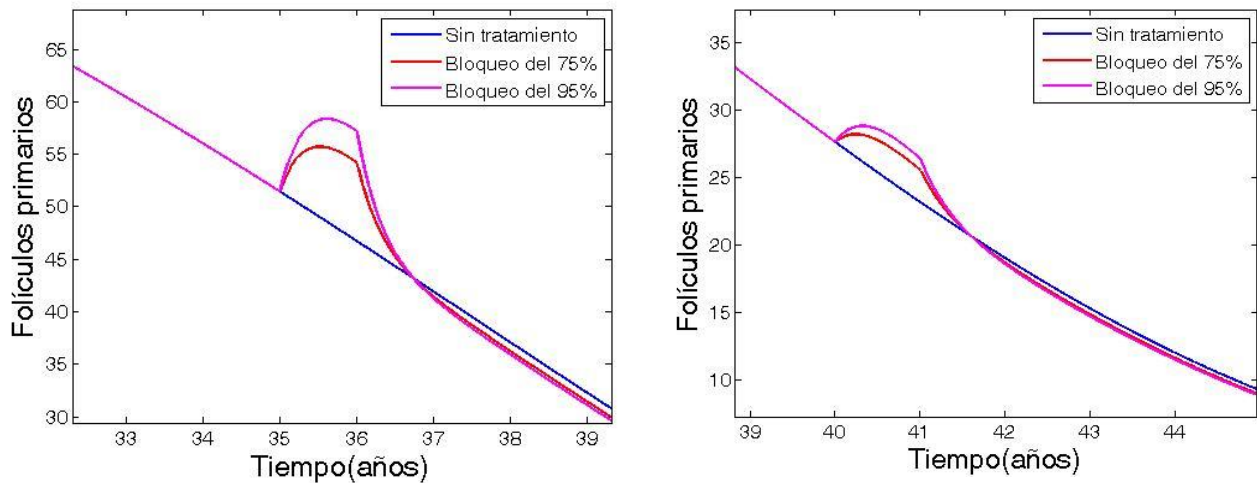
**Ilustración 68:** Representa el número de folículos primarios para un tratamiento anticonceptivo de AMH con dosis de 55 ng/ml (gráfica roja), 220 ng/ml (gráfica magenta) y 1300 ng/ml (gráfica verde); todas ellas frente al perfil de folículos primarios sin tratamiento (gráfica azul). El tratamiento se realiza entre los 25 y los 35 años de edad. Estas dosis son las requeridas para bajar la cantidad de folículos primarios en la edad de 25 años a unos niveles que se corresponderían a 41, 46 y 51 años, respectivamente.

### 3) Tratamiento de fertilidad con un antagonista del AMH

El siguiente tratamiento consistiría en administrar un antagonista de AMH durante un año en dos grupos de mujeres, de 35 y 40 años de edad; de tal forma que el antagonista bloqueara un 75% y un 95%, respectivamente, la acción del AMH en la transición de la etapa primordial a primaria. Consiguiendo de esta manera un aumento del número de folículos primarios en desarrollo, lo cual sería útil cuando se está buscando conseguir quedarse embarazada.

La pauta de este experimento consiste en modelizar la acción del antagonista como un factor de 0.25 o de 0.05 multiplicando el término de AMH en el denominador de las ecuaciones de las etapas primordiales (S1) y primarias (S2). Este factor representa el porcentaje de la acción del AMH no bloqueado por el antagonista.

En la Ilustración 69 se representan los resultados de este tratamiento, consiguiendo, para el caso más débil, un aumento del número de folículos primarios de 8 para la edad de 35 años (una subida del 16%) y de 3 para la edad de 40 años (una subida del 12%). Sin embargo, para el caso del antagonista más fuerte, se consigue aumentar el número de folículos primarios en 10 para la edad de 35 años (un incremento del 20%) y en 4 para la edad de 40 años (un incremento del 15%).



**Ilustración 69:** Predicción del número de folículos primarios para mujeres tratadas durante un año a la edad de los 35 años (figura de la izquierda) y a la de los 40 (figura de la derecha) con un antagonista de AMH que bloquea el 75% (gráfica roja) y un 95% (gráfica magenta) de la acción del AMH en la transición de los folículos primordiales a los primarios.

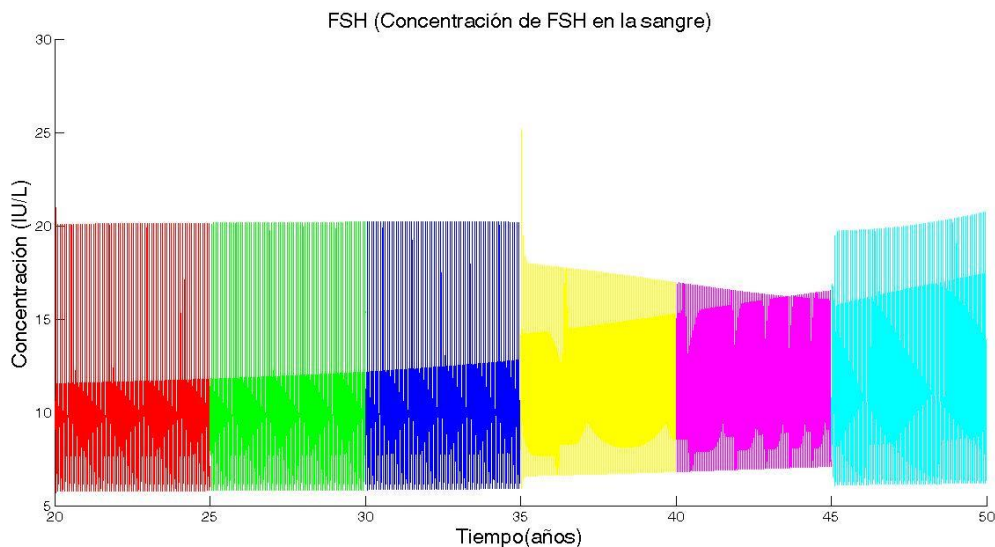
A modo de conclusión, observamos que el uso de un antagonista de AMH podría ser usado para incrementar el número de folículos crecientes; bien administrado por sí mismo o en combinación con otros tratamientos de fertilidad (como la administración de FSH exógeno), de tal forma que el antagonista del AMH haría incrementar el número de folículos crecientes que estarían disponibles para responder a la llamada del FSH. Este tratamiento solo podría mejorar la fertilidad en casos de mujeres con problemas de infertilidad debidos a una baja reserva ovárica.

### **b. Tratamiento con un antagonista de InhB**

La inhibina B, al estar producida por los folículos antrales en desarrollo, y tener una acción inhibitoria sobre la síntesis de FSH, que actúa de manera decisiva en la elección y el crecimiento de los folículos, puede ser una hormona interesante sobre la que realizar algún tratamiento para promover la fertilidad.

El experimento que se realiza a continuación consiste en disminuir la cantidad de inhibina B durante un periodo de 10 años, entre los 35 y los 45 años, con el objetivo de aumentar los niveles de concentración de FSH en sangre, y, con ello, aumentar el volumen de los folículos antrales en crecimiento; para ello, habría que suministrar a las pacientes un cierta dosis de un antagonista de inhibina B que consiga bajar estas concentraciones en 100 pg/ml. El modelo de esta dosis consiste en restar en la ecuación A4 de inhB una constante de la dosis elegida, en este caso, de 100.

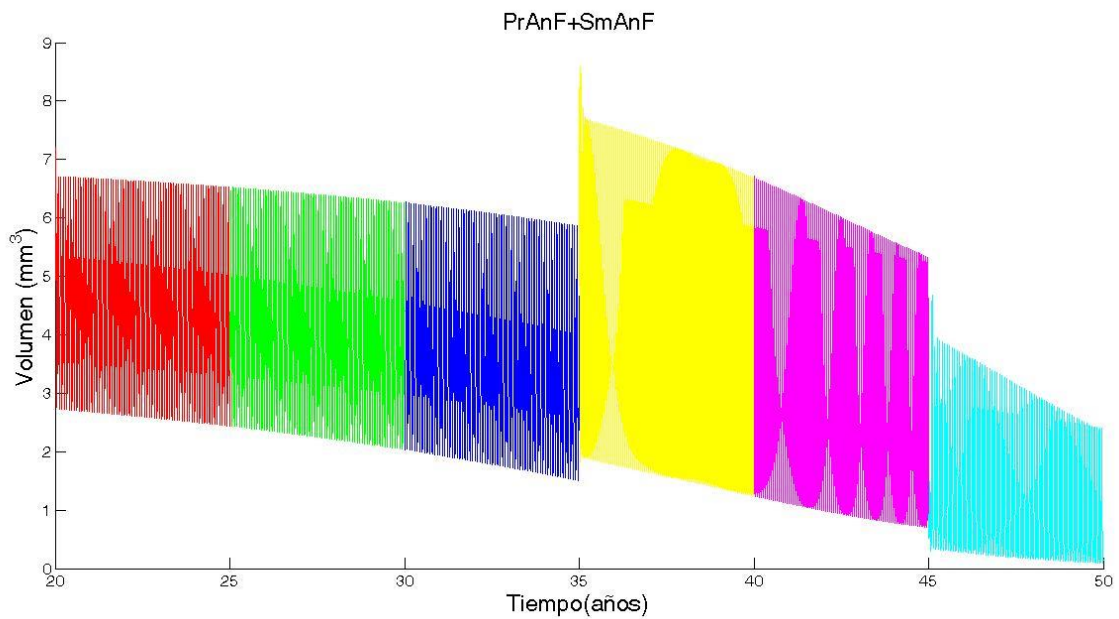
Los resultados de la simulación son los que observamos a continuación, en primer lugar, en la Ilustración 70, vemos cómo efectivamente los niveles de FSH en sangre en el periodo en el que se realiza el tratamiento aumenta en sus valores del tercer día de cada ciclo, que es el valor que determina la selección y que fomenta el crecimiento de los folículos inmaduros. Estas concentraciones del tercer día suben en unos 2 IU/L, cantidad que se podría hacer mayor si aumentáramos la dosis.



**Ilustración 70:** Representa la respuesta en los niveles de concentración de FSH en sangre a la administración de una dosis de un antagonista de inhibina B que reduzca su concentración en 100 pg/ml

A continuación, en la Ilustración 71, podemos observar cómo el volumen de folículos antrales en crecimiento aumenta en unos 2 mm<sup>3</sup> en el periodo donde se realiza el tratamiento.

A una edad relativamente avanzada, donde la reserva folicular comienza a agotarse y, por consiguiente hay menos folículos en crecimiento aumentando así la dificultad de conseguir quedarse embarazada; el incremento conseguido en el volumen de folículos antrales facilitaría el proceso de reclutamiento de folículos haciendo más probable que uno de ellos alcance la ovulación, y por tanto, favoreciendo de esta forma la fertilidad.



**Ilustración 71:** Representa el volumen de folículos antrales al aplicar el tratamiento con el antagonista de InhB, se observa cómo la suma del volumen de los folículos preantrales y de los pequeños folículos antrales aumenta en  $2 \text{ mm}^3$  en el periodo en el que se administra el tratamiento.

Por lo visto anteriormente, podemos concluir que un tratamiento utilizando un antagonista de la inhibina B para disminuir su concentración podría favorecer la fertilidad. Evidentemente, este experimento cuenta con ciertas limitaciones, pues desconocemos si se puede administrar un antagonista de la inhibina B y si las dosis escogidas son factibles o no. Del mismo modo, podría resultar más interesante realizar el tratamiento en otro periodo de tiempo en función de las necesidades del paciente. Pero sí que estamos en condiciones de corroborar la influencia de la inhibina B en los niveles de concentración de FSH en los días terceros de cada ciclo, así como en el volumen de folículos antrales; por tanto, esto podría ser de utilidad para desarrollar un tratamiento de fertilidad o para combinarlo con algún tratamiento existente.

Sería interesante también, plantear un tratamiento para la fertilidad mediante la administración de FSH exógeno, sin embargo, con el modelo con el que estamos trabajando, al trabajar con un sistema de ecuaciones diferenciales con retardo tan amplio, no somos capaces de modelizar las dosis de FSH exógeno, por esta razón hemos buscado realizar este experimento variando la concentración de InhB, viendo los efectos que produce una disminución de los niveles de FSH en sangre.





## 9. Códigos de Matlab

### a. Código para dos ciclos reproductivos

A continuación se muestra el código empleado en Matlab para la simulación del modelo a lo largo de 2 ciclos menstruales para 3 casos de mujeres con edades de 20, 30 y 40 años.

En primer lugar (Ilustración 72), declaramos todos los parámetros como variables globales para, a continuación, asignar valores a esos parámetros (Ilustración 73).

```

1 - close all
2 - %Parámetros
3
4 - %A1
5 - global e0
6 - global e1
7 - global e2
8 - global e3
9 - %A2
10 - global p0
11 - global p1
12 - global p2
13 - %A3
14 - global h0
15 - global h1
16 - global h2
17 - global h3
18 - %A4
19 - global j0
20 - global j1
21 - global j2
22 - %A5
23 - global a1
24 - global a2
25 - global a3
26 - %S1
27 - global r1
28 - global Cprm
29 - global Camh
30 - %S2
31 - global rsurv
32 - global r2
33 - %S3
34 - global vol2
35 - global r3
36 - global alfa
37 - global Kmfl
38 - %S4
39 - global r4
40 - global beta
41 - global KmF2
42 - global r5
43 - %S5
44 - global c1
45 - global gamma
46 - global KmF3
47 - global c2
48 - global delta
49 - %S6
50 - global c3
51 - global Kiamh
52 - global c4
53 - %S7
54 - global c5
55 - global omega
56 - %S8
57 - global c6
58 - global c7
59 - %S9
60 - global k1
61 - %S10
62 - global k2
63 - %S11
64 - global k3
65 - %S12
66 - global k4
67 - %S13
68 - global Volh
69 - global Vllh
70 - global de
71 - global Kmlh
72 - global dp
73 - global Kilhp
74 - global Klh
75 - global Clhp
76 - global Clhe
77 - %S14
78 - global Cllh
79 - global v
80 - %S15
81 - global Vfsh
82 - global dinha
83 - global Kifshinha
84 - global dinhb
85 - global Kifshinhb
86 - global Kfsh
87 - global Cfshp
88 - global Cfshe
89 - %s16
90 - global Clfsh

```

Ilustración 72: Declaración de los parámetros como variables globales.

```

92     %Valores de los parámetros
93     %A1
94     e0=30;
95     e1=0.04;
96     e2=0.065;
97     e3=0.1;
98     %A2
99     p0=0;
100    p1=0.0085;
101    p2=0;
102    %A3
103    h0=0;
104    h1=0.0035;
105    h2=0.0021;
106    h3=0.0021;
107    %A4
108    j0=15;
109    j1=20.2;
110    j2=0.0138;
111    %A5
112    a1=0.0437;
113    a2=0;
114    a3=0;
115    %S1
116    r1=0.00102;
117    Cprm=1.31e-5;
118    Camh=0.226;
119    %S2
120    rsurv=0.014;
121    r2=0.00694;
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

```

Ilustración 73: Se asignan los valores correspondientes a cada variable.

Posteriormente, (Ilustración 74) se introducen las condiciones iniciales (que ya se han visto en el apartado 4 b: Condiciones iniciales/Parámetros), y se realiza la llamada a la función `ddf`, que nos permite resolver el sistema de ecuaciones diferenciales con retardo.

```

181 - x20=[265000;100;1.15;3.98;40.4;53.1;23.3;16;91.3;320;438;362;78.5;9.05;12;11];
182 - x30=[108000;72.5;0.712;3.21;37.9;52.9;23;15.6;88.9;313;429;355;79.5;9.05;12.7;11.6];
183 - x40=[19000;27.6;0.237;1.46;33.2;55.9;24.3;16.3;89.9;312;426;352;80;9.05;14.4;13.1];
184 - lag=[de;dp;dinha];
185
186
187 - options=ddeset('RelTol',2.25e-6,'AbsTol',1e-8,'MaxStep',0.1);
188
189 - tiempos=[0,60];
190
191 - sol1=dde23('ddf',lag,x20,[0,60],options);
192 - sol2=dde23('ddf',lag,x30,[0,60],options);
193 - sol3=dde23('ddf',lag,x40,[0,60],options);
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

```

Ilustración 74: Se introducen las condiciones iniciales y se llama a la función `ddf` para los 3 grupos de edades elegidos.

Después de esto, se pasa a la representación gráfica de los resultados (Ilustraciones 75, 76 y 77), representando cada grupo de edad con un color diferente.

```

197 - figure
198 - plot(sol.x, log10(sol.y(1, :)), 'r', 'LineWidth', 2)
199 - set(gca, 'fontsize', 12)
200 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
201 - ylabel('Primor', 'fontsize', 17)
202 - title('Primor', 'fontsize', 17)
203 - hold on
204 - plot(sol2.x, log10(sol2.y(1, :)), 'g', 'LineWidth', 2)
205 - plot(sol3.x, log10(sol3.y(1, :)), 'b', 'LineWidth', 2)
206 - legend('20 años', '30 años', '40 años')
207
208 - figure
209 - plot(sol.x, sol.y(2, :), 'r', 'LineWidth', 2)
210 - hold on
211 - set(gca, 'fontsize', 12)
212 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
213 - ylabel('Primar', 'fontsize', 17)
214 - title('Primar', 'fontsize', 17)
215 - plot(sol2.x, sol2.y(2, :), 'g', 'LineWidth', 2)
216 - plot(sol3.x, sol3.y(2, :), 'b', 'LineWidth', 2)
217 - legend('20 años', '30 años', '40 años')
218
219 - figure
220 - plot(sol.x, sol.y(3, :), 'r', 'LineWidth', 2)
221 - hold on
222 - set(gca, 'fontsize', 12)
223 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
224 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
225 - title('PrAnF (Foliculos preantrales)', 'fontsize', 17)
226 - plot(sol2.x, sol2.y(3, :), 'g', 'LineWidth', 2)
227 - plot(sol3.x, sol3.y(3, :), 'b', 'LineWidth', 2)
230 - figure
231 - plot(sol.x, sol.y(4, :), 'r', 'LineWidth', 2)
232 - hold on
233 - set(gca, 'fontsize', 12)
234 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
235 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
236 - title('SmAnF (Pequeños foliculos antrales)', 'fontsize', 17)
237 - plot(sol2.x, sol2.y(4, :), 'g', 'LineWidth', 2)
238 - plot(sol3.x, sol3.y(4, :), 'b', 'LineWidth', 2)
239 - legend('20 años', '30 años', '40 años')
240
241 - figure
242 - plot(sol.x, sol.y(5, :), 'r', 'LineWidth', 2)
243 - hold on
244 - set(gca, 'fontsize', 12)
245 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
246 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
247 - title('ReF (Foliculos reclutados)', 'fontsize', 17)
248 - plot(sol2.x, sol2.y(5, :), 'g', 'LineWidth', 2)
249 - plot(sol3.x, sol3.y(5, :), 'b', 'LineWidth', 2)
250 - legend('20 años', '30 años', '40 años')
251
252 - figure
253 - plot(sol.x, sol.y(6, :), 'r', 'LineWidth', 2)
254 - hold on
255 - set(gca, 'fontsize', 12)
256 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
257 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
258 - title('GrF (Foliculos en crecimiento)', 'fontsize', 17)
259 - plot(sol2.x, sol2.y(6, :), 'g', 'LineWidth', 2)
260 - plot(sol3.x, sol3.y(6, :), 'b', 'LineWidth', 2)

```

**Ilustración 75:** Representación gráfica de los 3 resultados obtenidos para cada variable. Los resultados para cada edad se representan de un color diferente.

```

263 - figure
264 - plot(sol.x, sol.y(7, :), 'r', 'LineWidth', 2)
265 - hold on
266 - set(gca, 'fontsize', 12)
267 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
268 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
269 - title('DomF (Foliculos dominantes)', 'fontsize', 17)
270 - plot(sol2.x, sol2.y(7, :), 'g', 'LineWidth', 2)
271 - plot(sol3.x, sol3.y(7, :), 'b', 'LineWidth', 2)
272 - legend('20 años', '30 años', '40 años')
273
274 - figure
275 - plot(sol.x, sol.y(8, :), 'r', 'LineWidth', 2)
276 - hold on
277 - set(gca, 'fontsize', 12)
278 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
279 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
280 - title('Ov (Foliculos ovulatorios)', 'fontsize', 17)
281 - plot(sol2.x, sol2.y(8, :), 'g', 'LineWidth', 2)
282 - plot(sol3.x, sol3.y(8, :), 'b', 'LineWidth', 2)
283 - legend('20 años', '30 años', '40 años')
284
285 - figure
286 - plot(sol.x, sol.y(9, :), 'r', 'LineWidth', 2)
287 - hold on
288 - set(gca, 'fontsize', 12)
289 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
290 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
291 - title('Lut1 (Etapa lútea 1)', 'fontsize', 17)
292 - plot(sol2.x, sol2.y(9, :), 'g', 'LineWidth', 2)
293 - plot(sol3.x, sol3.y(9, :), 'b', 'LineWidth', 2)
296 - figure
297 - plot(sol.x, sol.y(10, :), 'r', 'LineWidth', 2)
298 - hold on
299 - set(gca, 'fontsize', 12)
300 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
301 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
302 - title('Lut2 (Etapa lútea 2)', 'fontsize', 17)
303 - plot(sol2.x, sol2.y(10, :), 'g', 'LineWidth', 2)
304 - plot(sol3.x, sol3.y(10, :), 'b', 'LineWidth', 2)
305 - legend('20 años', '30 años', '40 años')
306
307 - figure
308 - plot(sol.x, sol.y(11, :), 'r', 'LineWidth', 2)
309 - hold on
310 - set(gca, 'fontsize', 12)
311 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
312 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
313 - title('Lut3 (Etapa lútea 3)', 'fontsize', 17)
314 - plot(sol2.x, sol2.y(11, :), 'g', 'LineWidth', 2)
315 - plot(sol3.x, sol3.y(11, :), 'b', 'LineWidth', 2)
316 - legend('20 años', '30 años', '40 años')
317
318 - figure
319 - plot(sol.x, sol.y(12, :), 'r', 'LineWidth', 2)
320 - hold on
321 - set(gca, 'fontsize', 12)
322 - xlabel('Tiempo (días)', 'fontsize', 17)
323 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize', 17)
324 - title('Lut4 (Etapa lútea 4)', 'fontsize', 17)
325 - plot(sol2.x, sol2.y(12, :), 'g', 'LineWidth', 2)
326 - plot(sol3.x, sol3.y(12, :), 'b', 'LineWidth', 2)

```

**Ilustración 76:** Representación gráfica de los 3 resultados obtenidos para cada variable. Los resultados para cada edad se representan de un color diferente.

```

392 - figure
393 - plot(sol.x,E2(:),'r','LineWidth',2)
394 - hold on
395 - set(gca, 'fontsize', 12)
396 - xlabel('Tiempo(días)','fontsize',17)
397 - ylabel('Concentración (pg/ml)','fontsize',17)
398 - title('E_2 (Estradiol)','fontsize',17)
399 - plot(sol2.x,E2_2(:),'g','LineWidth',2)
400 - plot(sol3.x,E2_3(:),'b','LineWidth',2)
401 - legend('20 años','30 años','40 años')
402
403 - figure
404 - plot(sol.x,P4(:),'r','LineWidth',2)
405 - hold on
406 - set(gca, 'fontsize', 12)
407 - xlabel('Tiempo(días)','fontsize',17)
408 - ylabel('Concentración (ng/ml)','fontsize',17)
409 - title('P_4 (Progesterona)','fontsize',17)
410 - plot(sol2.x,P4_2(:),'g','LineWidth',2)
411 - plot(sol3.x,P4_3(:),'b','LineWidth',2)
412 - legend('20 años','30 años','40 años')
413
414 - figure
415 - plot(sol.x,InhA(:),'r','LineWidth',2)
416 - hold on
417 - set(gca, 'fontsize', 12)
418 - xlabel('Tiempo(días)','fontsize',17)
419 - ylabel('Concentración (IU/ml)','fontsize',17)
420 - title('InhA (Inhibina A)','fontsize',17)
421 - plot(sol2.x,InhA_2(:),'g','LineWidth',2)
422 - plot(sol3.x,InhA_3(:),'b','LineWidth',2)
423 - legend('20 años','30 años','40 años')
424
425 - figure
426 - plot(sol.x,InhB(:),'r','LineWidth',2)
427 - hold on
428 - set(gca, 'fontsize', 12)
429 - xlabel('Tiempo(días)','fontsize',17)
430 - ylabel('Concentración (IU/ml)','fontsize',17)
431 - title('InhB (Inhibina B)','fontsize',17)
432 - plot(sol2.x,InhB_2(:),'g','LineWidth',2)
433 - plot(sol3.x,InhB_3(:),'b','LineWidth',2)
434 - legend('20 años','30 años','40 años')
435
436 - figure
437 - plot(sol.x,AMH(:),'r','LineWidth',2)
438 - hold on
439 - set(gca, 'fontsize', 12)
440 - xlabel('Tiempo(días)','fontsize',17)
441 - ylabel('Concentración (ng/ml)','fontsize',17)
442 - title('AMH (Hormona Anti-mülleriana)','fontsize',17)
443 - plot(sol2.x,AMH_2(:),'g','LineWidth',2)
444 - plot(sol3.x,AMH_3(:),'b','LineWidth',2)
445 - legend('20 años','30 años','40 años')
446

```

**Ilustración 77:** Representación gráfica de los 3 resultados obtenidos para cada variable. Los resultados para cada edad se representan de un color diferente.

Por último, se obtienen las ecuaciones auxiliares que representan los valores de las hormonas que intervienen en el ciclo menstrual (Ilustración 78), y se representan del mismo modo que el resto de variables (Ilustración 79).

```

374 - E2=e0+e1*sol.y(6,:)+e2*sol.y(7,:)+e3*sol.y(12,:);
375 - P4=p0+p1*sol.y(11,:)+p2*sol.y(12,:);
376 - InhA=h0+h1*sol.y(7,:)+h2*sol.y(10,:)+h3*sol.y(11,:);
377 - InhB=j0+j1*sol.y(4,:)+j2*sol.y(8,:);
378 - AMH=a1*sol.y(2,:)+a2*sol.y(3,:)+a3*sol.y(4,:);
379
380 - E2_2=e0+e1*sol2.y(6,:)+e2*sol2.y(7,:)+e3*sol2.y(12,:);
381 - P4_2=p0+p1*sol2.y(11,:)+p2*sol2.y(12,:);
382 - InhA_2=h0+h1*sol2.y(7,:)+h2*sol2.y(10,:)+h3*sol2.y(11,:);
383 - InhB_2=j0+j1*sol2.y(4,:)+j2*sol2.y(8,:);
384 - AMH_2=a1*sol2.y(2,:)+a2*sol2.y(3,:)+a3*sol2.y(4,:);
385
386 - E2_3=e0+e1*sol3.y(6,:)+e2*sol3.y(7,:)+e3*sol3.y(12,:);
387 - P4_3=p0+p1*sol3.y(11,:)+p2*sol3.y(12,:);
388 - InhA_3=h0+h1*sol3.y(7,:)+h2*sol3.y(10,:)+h3*sol3.y(11,:);
389 - InhB_3=j0+j1*sol3.y(4,:)+j2*sol3.y(8,:);
390 - AMH_3=a1*sol3.y(2,:)+a2*sol3.y(3,:)+a3*sol3.y(4,:);
391

```

**Ilustración 78:** Se obtienen las ecuaciones de las hormonas que intervienen en el proceso menstrual, todas ellas dependientes del resto de variables.

```

328 - figure
329 - plot(sol.x,sol.y(13,:), 'r', 'LineWidth',2)
330 - hold on
331 - set(gca, 'fontsize', 12)
332 - xlabel('Tiempo(días)', 'fontsize',17)
333 - ylabel('Concentración (IU/L)', 'fontsize',17)
334 - title('RP_L_H (Concentración de LH en la pituitaria)', 'fontsize',17)
335 - plot(sol2.x,sol2.y(13,:), 'g', 'LineWidth',2)
336 - plot(sol3.x,sol3.y(13,:), 'b', 'LineWidth',2)
337 - legend('20 años','30 años','40 años')
338
339 - figure
340 - plot(sol.x,sol.y(14,:), 'r', 'LineWidth',2)
341 - hold on
342 - set(gca, 'fontsize', 12)
343 - xlabel('Tiempo(días)', 'fontsize',17)
344 - ylabel('Concentración (IU/L)', 'fontsize',17)
345 - title('LH (Concentración de LH en la sangre)', 'fontsize',17)
346 - plot(sol2.x,sol2.y(14,:), 'g', 'LineWidth',2)
347 - plot(sol3.x,sol3.y(14,:), 'b', 'LineWidth',2)
348 - legend('20 años','30 años','40 años')
349
350 - figure
351 - plot(sol.x,sol.y(15,:), 'r', 'LineWidth',2)
352 - hold on
353 - set(gca, 'fontsize', 12)
354 - xlabel('Tiempo(días)', 'fontsize',17)
355 - ylabel('Concentración (IU/L)', 'fontsize',17)
356 - title('RP_F_S_H (Concentración de FSH en la pituitaria)', 'fontsize',17)
357 - plot(sol2.x,sol2.y(15,:), 'g', 'LineWidth',2)
358 - plot(sol3.x,sol3.y(15,:), 'b', 'LineWidth',2)
359 - legend('20 años','30 años','40 años')
360
361 - figure
362 - plot(sol.x,sol.y(16,:), 'r', 'LineWidth',2)
363 - hold on
364 - set(gca, 'fontsize', 12)
365 - xlabel('Tiempo(días)', 'fontsize',17)
366 - ylabel('Concentración (IU/L)', 'fontsize',17)
367 - title('FSH (Concentración de FSH en la sangre)', 'fontsize',17)
368 - plot(sol2.x,sol2.y(16,:), 'g', 'LineWidth',2)
369 - plot(sol3.x,sol3.y(16,:), 'b', 'LineWidth',2)
370 - legend('20 años','30 años','40 años')
371

```

**Ilustración 79:** Representación gráfica de las ecuaciones auxiliares. Los resultados para cada grupo de edad se representan con un color diferente.

## b. Código 20-50 años

A continuación se muestra el código de Matlab empleado para realizar la simulación del modelo a lo largo de 30 años de la vida de una mujer, entre los 20 y los 50 años.

Para empezar se declaran los parámetros como variables globales (Ilustración 80) y se les asignan los valores correspondientes (Ilustración 81), al igual que en el apartado anterior.

```

152 - %S11
153 - k3=0.551;
154 - %S12
155 - k4=0.903;
156 - %S13
157 - Volh=343;
158 - V1lh=8110;
159 - de=0.187;
160 - Kmlh=247;
161 - dp=2;
162 - Kilhp=155;
163 - Klh=1.01;
164 - Clhp=1.1;
165 - Clhe=0.00398;
166 - %S14
167 - C1lh=14;
168 - v=2.5;
169 - %S15
170 - Vfsh=616;
171 - dinha=1.38;
172 - Kifshinha=2.58;
173 - dinhb=0;
174 - Kifshinhb=120;
175 - Kfsh=1.04;
176 - Cfshp=130;
177 - Cfshe=0.00525;
178 - %s16
179 - Clfsh=8.21;
31 - global rsurv
32 - global r2
33 - %S3
34 - global vol2
35 - global r3
36 - global alfa
37 - global Kmfl
38 - %S4
39 - global r4
40 - global beta
41 - global Kmff2
42 - global r5
43 - %S5
44 - global c1
45 - global gamma
46 - global Kmff3
47 - global c2
48 - global delta
49 - %S6
50 - global c3
51 - global Kiamh
52 - global c4
53 - %S7
54 - global c5
55 - global omega
56 - %S8
57 - global c6
58 - global c7
59 - %S9
60 - global k1
61 - %S10
62 - global k2
63 - %S11
64 - global k3
65 - %S12
66 - global k4
67 - %S13
68 - global Volh
69 - global V1lh
70 - global de
71 - global Kmlh
72 - global dp
73 - global Kilhp
74 - global Klh
75 - global Clhp
76 - global Clhe
77 - %S14
78 - global C1lh
79 - global v
80 - %S15
81 - global Vfsh
82 - global dinha
83 - global Kifshinha
84 - global dinhb
85 - global Kifshinhb
86 - global Kfsh
87 - global Cfshp
88 - global Cfshe
89 - %s16
90 - global Clfsh

```

**Ilustración 80:** Declaración de los parámetros como variables globales.

```

92     %Valores de los parámetros
93     %A1
94     e0=30;
95     e1=0.04;
96     e2=0.065;
97     e3=0.1;
98     %A2
99     p0=0;
100    p1=0.0085;
101    p2=0;
102    %A3
103    h0=0;
104    h1=0.0035;
105    h2=0.0021;
106    h3=0.0021;
107    %A4
108    j0=15;
109    j1=20.2;
110    j2=0.0138;
111    %A5
112    a1=0.0437;
113    a2=0;
114    a3=0;
115    %S1
116    r1=0.00102;
117    Cprm=1.31e-5;
118    Camh=0.226;
119    %S2
120    rsurv=0.014;
121    r2=0.00694;
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999

```

Ilustración 81: Se asignan los valores correspondientes a cada variable.

A continuación, partiendo de las condiciones iniciales  $x_{20}$  se realiza la primera solución entre los 20 y los 25 años (sol), una vez acabada, se cogen los valores finales de sol y se utilizan como condiciones iniciales del siguiente periodo  $x_{25}$ , para calcular la solución del siguiente periodo (sol 25), y así sucesivamente (Ilustración 82).

```

181 - x20=[265000;100;1.15;3.98;40.4;53.1;23.3;16;91.3;320;438;362;78.5;9.05;12;11];
182 - x25=[180010;88.5945;3.3744;0.0371;12.9715;29.3869;34.2621;55.4950;488.0493;1178;1219.6;851.9484;39.5453;9.6461;8.8327;7.9558];
183 - x30=[107960;72.4454;1.2273;1.0856;7.2797;17.6656;290.1104;936.3044;2911.2;2556.8;1287;556.9669;37.5703;9.9767;5.6155;6.9091];
184 - x35=[53081;51.4106;0.2402;5.6043;460.8071;640.5174;224.4988;105.3620;104.0542;105.4077;109.8344;87.7718;202.4175;9.0037;59.7048;11.0465];
185 - x40=[19064;27.5813;0.85;0.0713;8.7435;23.697;55.6255;118.7736;887.9189;1715.7;1524.2;965.4646;35.6929;10.3423;7.276;6.7481];
186 - x45=[4559.6;9.1546;0.1123;1.7208;48.5245;744.4951;2528.1;2435.5;1229.6;493.5803;207.025;94.8253;2502.9;103.9488;283.5785;10.4227];
187
188 - lag=[de;dp;dinha]
189
190 - options=dde23('RelTol',2.25e-6,'AbsTol',1e-8,'MaxStep',0.1);
191
192 - sol=dde23('ddfuns',lag,x20,[0,1825],options);
193 - sol25=dde23('ddfuns',lag,x25,[0,1825],options);
194 - sol30=dde23('ddfuns',lag,x30,[0,1825],options);
195 - sol35=dde23('ddfuns',lag,x35,[0,1825],options);
196 - sol40=dde23('ddfuns',lag,x40,[0,1825],options);
197 - sol45=dde23('ddfuns',lag,x45,[0,1825],options);
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999

```

Ilustración 82: Se muestra el proceso de resolución de la simulación. las condiciones finales de una solución para una periodo de cinco años se utilizan como condiciones iniciales del siguiente periodo.

Después se grafican todas las variables para los 6 periodos de tiempo, representando cada periodo con un color diferente para facilitar el visionado de la gráfica (Ilustraciones 83 a 86).



```

200 - figure(1)
201 - set(gca, 'fontsize', 12)
202 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
203 - ylabel('Foliculos primordiales', 'fontsize',17)
204 - title('Primor (Foliculos primordiales)', 'fontsize',17)
205 - hold on
206 - plot(20+(sol.x)/365, sol.y(1,:), 'r', 'LineWidth',2)
207 - plot(20+(sol125.x+1825)/365, sol125.y(1,:), 'g', 'LineWidth',2)
208 - plot(20+(sol130.x+3650)/365, sol130.y(1,:), 'b', 'LineWidth',2)
209 - plot(20+(sol135.x+5475)/365, sol135.y(1,:), 'y', 'LineWidth',2)
210 - plot(20+(sol140.x+7300)/365, sol140.y(1,:), 'm', 'LineWidth',2)
211 - plot(20+(sol145.x+9125)/365, sol145.y(1,:), 'c', 'LineWidth',2)
212
213 - figure(2)
214 - set(gca, 'fontsize', 12)
215 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
216 - ylabel('Foliculos primarios', 'fontsize',17)
217 - title('Primar (Foliculos primarios)', 'fontsize',17)
218 - hold on
219 - plot(20+(sol.x)/365, sol.y(2,:), 'r', 'LineWidth',2)
220 - plot(20+(sol125.x+1825)/365, sol125.y(2,:), 'g', 'LineWidth',2)
221 - plot(20+(sol130.x+3650)/365, sol130.y(2,:), 'b', 'LineWidth',2)
222 - plot(20+(sol135.x+5475)/365, sol135.y(2,:), 'y', 'LineWidth',2)
223 - plot(20+(sol140.x+7300)/365, sol140.y(2,:), 'm', 'LineWidth',2)
224 - plot(20+(sol145.x+9125)/365, sol145.y(2,:), 'c', 'LineWidth',2)
225
226 - figure(3)
227 - set(gca, 'fontsize', 12)
228 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
229 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
230 - title('PrAnF (Foliculos preantrales)', 'fontsize',17)
231 - hold on
232 - plot(20+(sol.x)/365, sol.y(3,:), 'r', 'LineWidth',1)
233 - plot(20+(sol125.x+1825)/365, sol125.y(3,:), 'g', 'LineWidth',1)
234 - plot(20+(sol130.x+3650)/365, sol130.y(3,:), 'b', 'LineWidth',1)
235 - plot(20+(sol135.x+5475)/365, sol135.y(3,:), 'y', 'LineWidth',1)
236 - plot(20+(sol140.x+7300)/365, sol140.y(3,:), 'm', 'LineWidth',1)
237 - plot(20+(sol145.x+9125)/365, sol145.y(3,:), 'c', 'LineWidth',1)
238
239 - figure(4)
240 - set(gca, 'fontsize', 12)
241 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
242 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
243 - title('SmAnF (Pequeños foliculos antrales)', 'fontsize',17)
244 - hold on
245 - plot(20+(sol.x)/365, sol.y(4,:), 'r', 'LineWidth',1)
246 - plot(20+(sol125.x+1825)/365, sol125.y(4,:), 'g', 'LineWidth',1)
247 - plot(20+(sol130.x+3650)/365, sol130.y(4,:), 'b', 'LineWidth',1)
248 - plot(20+(sol135.x+5475)/365, sol135.y(4,:), 'y', 'LineWidth',1)
249 - plot(20+(sol140.x+7300)/365, sol140.y(4,:), 'm', 'LineWidth',1)
250 - plot(20+(sol145.x+9125)/365, sol145.y(4,:), 'c', 'LineWidth',1)
251

```

**Ilustración 83:** Representación gráfica de los resultados de los 6 periodos obtenidos para cada variable. Los resultados para cada periodo de cinco años se representan en un color diferente.

```

252 - figure(5)
253 - set(gca, 'fontsize', 12)
254 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
255 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
256 - title('ReF (Foliculos reclutados)', 'fontsize',17)
257 - hold on
258 - plot(20+(sol.x)/365, sol.y(5,:), 'r', 'LineWidth',1)
259 - plot(20+(sol125.x+1825)/365, sol125.y(5,:), 'g', 'LineWidth',1)
260 - plot(20+(sol130.x+3650)/365, sol130.y(5,:), 'b', 'LineWidth',1)
261 - plot(20+(sol135.x+5475)/365, sol135.y(5,:), 'y', 'LineWidth',1)
262 - plot(20+(sol140.x+7300)/365, sol140.y(5,:), 'm', 'LineWidth',1)
263 - plot(20+(sol145.x+9125)/365, sol145.y(5,:), 'c', 'LineWidth',1)
264
265 - figure(6)
266 - set(gca, 'fontsize', 12)
267 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
268 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
269 - title('GrF (Foliculos en crecimiento)', 'fontsize',17)
270 - hold on
271 - plot(20+(sol.x)/365, sol.y(6,:), 'r', 'LineWidth',1)
272 - plot(20+(sol125.x+1825)/365, sol125.y(6,:), 'g', 'LineWidth',1)
273 - plot(20+(sol130.x+3650)/365, sol130.y(6,:), 'b', 'LineWidth',1)
274 - plot(20+(sol135.x+5475)/365, sol135.y(6,:), 'y', 'LineWidth',1)
275 - plot(20+(sol140.x+7300)/365, sol140.y(6,:), 'm', 'LineWidth',1)
276 - plot(20+(sol145.x+9125)/365, sol145.y(6,:), 'c', 'LineWidth',1)
277
278 - figure(7)
279 - set(gca, 'fontsize', 12)
280 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
281 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
282 - title('DomF (Foliculos dominantes)', 'fontsize',17)
283 - hold on
284 - plot(20+(sol.x)/365, sol.y(7,:), 'r', 'LineWidth',1)
285 - plot(20+(sol125.x+1825)/365, sol125.y(7,:), 'g', 'LineWidth',1)
286 - plot(20+(sol130.x+3650)/365, sol130.y(7,:), 'b', 'LineWidth',1)
287 - plot(20+(sol135.x+5475)/365, sol135.y(7,:), 'y', 'LineWidth',1)
288 - plot(20+(sol140.x+7300)/365, sol140.y(7,:), 'm', 'LineWidth',1)
289 - plot(20+(sol145.x+9125)/365, sol145.y(7,:), 'c', 'LineWidth',1)
290
291 - figure(8)
292 - set(gca, 'fontsize', 12)
293 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
294 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
295 - title('Ov (Foliculos ovulatorios)', 'fontsize',17)
296 - hold on
297 - plot(20+(sol.x)/365, sol.y(8,:), 'r', 'LineWidth',1)
298 - plot(20+(sol125.x+1825)/365, sol125.y(8,:), 'g', 'LineWidth',1)
299 - plot(20+(sol130.x+3650)/365, sol130.y(8,:), 'b', 'LineWidth',1)
300 - plot(20+(sol135.x+5475)/365, sol135.y(8,:), 'y', 'LineWidth',1)
301 - plot(20+(sol140.x+7300)/365, sol140.y(8,:), 'm', 'LineWidth',1)
302 - plot(20+(sol145.x+9125)/365, sol145.y(8,:), 'c', 'LineWidth',1)
303

```

**Ilustración 84:** Representación gráfica de los resultados de los 6 periodos obtenidos para cada variable. Los resultados para cada periodo de cinco años se representan en un color diferente.

```

304 - figure(9)
305 - set(gca, 'fontsize', 12)
306 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
307 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
308 - title('Lut1 (Etapa lútea 1)', 'fontsize',17)
309 - hold on
310 - plot(20+(sol.x)/365,sol.y(9,:), 'r', 'LineWidth',1)
311 - plot(20+(sol125.x+1825)/365,sol125.y(9,:), 'g', 'LineWidth',1)
312 - plot(20+(sol130.x+3650)/365,sol130.y(9,:), 'b', 'LineWidth',1)
313 - plot(20+(sol135.x+5475)/365,sol135.y(9,:), 'y', 'LineWidth',1)
314 - plot(20+(sol140.x+7300)/365,sol140.y(9,:), 'm', 'LineWidth',1)
315 - plot(20+(sol145.x+9125)/365,sol145.y(9,:), 'c', 'LineWidth',1)
316
317 - figure(10)
318 - set(gca, 'fontsize', 12)
319 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
320 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
321 - title('Lut2 (Etapa lútea 2)', 'fontsize',17)
322 - hold on
323 - plot(20+(sol.x)/365,sol.y(10,:), 'r', 'LineWidth',1)
324 - plot(20+(sol125.x+1825)/365,sol125.y(10,:), 'g', 'LineWidth',1)
325 - plot(20+(sol130.x+3650)/365,sol130.y(10,:), 'b', 'LineWidth',1)
326 - plot(20+(sol135.x+5475)/365,sol135.y(10,:), 'y', 'LineWidth',1)
327 - plot(20+(sol140.x+7300)/365,sol140.y(10,:), 'm', 'LineWidth',1)
328 - plot(20+(sol145.x+9125)/365,sol145.y(10,:), 'c', 'LineWidth',1)
329
330 - figure(11)
331 - set(gca, 'fontsize', 12)
332 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
333 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
334 - title('Lut3 (Etapa lútea 3)', 'fontsize',17)
335 - hold on
336 - plot(20+(sol.x)/365,sol.y(11,:), 'r', 'LineWidth',1)
337 - plot(20+(sol125.x+1825)/365,sol125.y(11,:), 'g', 'LineWidth',1)
338 - plot(20+(sol130.x+3650)/365,sol130.y(11,:), 'b', 'LineWidth',1)
339 - plot(20+(sol135.x+5475)/365,sol135.y(11,:), 'y', 'LineWidth',1)
340 - plot(20+(sol140.x+7300)/365,sol140.y(11,:), 'm', 'LineWidth',1)
341 - plot(20+(sol145.x+9125)/365,sol145.y(11,:), 'c', 'LineWidth',1)
342
343 - figure(12)
344 - set(gca, 'fontsize', 12)
345 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
346 - ylabel('Volumen (mm^3)', 'fontsize',17)
347 - title('Lut4 (Etapa lútea 4)', 'fontsize',17)
348 - hold on
349 - plot(20+(sol.x)/365,sol.y(12,:), 'r', 'LineWidth',1)
350 - plot(20+(sol125.x+1825)/365,sol125.y(12,:), 'g', 'LineWidth',1)
351 - plot(20+(sol130.x+3650)/365,sol130.y(12,:), 'b', 'LineWidth',1)
352 - plot(20+(sol135.x+5475)/365,sol135.y(12,:), 'y', 'LineWidth',1)
353 - plot(20+(sol140.x+7300)/365,sol140.y(12,:), 'm', 'LineWidth',1)
354 - plot(20+(sol145.x+9125)/365,sol145.y(12,:), 'c', 'LineWidth',1)
355

```

**Ilustración 85: Representación gráfica de los resultados de los 6 periodos obtenidos para cada variable. Los resultados para cada periodo de cinco años se representan en un color diferente.**

```

356 - figure(13)
357 - set(gca, 'fontsize', 12)
358 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
359 - ylabel('Concentración (IU/L)', 'fontsize',17)
360 - title('RP_L_H (Concentración de LH en la pituitaria)', 'fontsize',17)
361 - hold on
362 - plot(20+(sol.x)/365,sol.y(13,:), 'r', 'LineWidth',1)
363 - plot(20+(sol125.x+1825)/365,sol125.y(13,:), 'g', 'LineWidth',1)
364 - plot(20+(sol130.x+3650)/365,sol130.y(13,:), 'b', 'LineWidth',1)
365 - plot(20+(sol135.x+5475)/365,sol135.y(13,:), 'y', 'LineWidth',1)
366 - plot(20+(sol140.x+7300)/365,sol140.y(13,:), 'm', 'LineWidth',1)
367 - plot(20+(sol145.x+9125)/365,sol145.y(13,:), 'c', 'LineWidth',1)
368
369 - figure(14)
370 - set(gca, 'fontsize', 12)
371 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
372 - ylabel('Concentración (IU/L)', 'fontsize',17)
373 - title('LH (Concentración de LH en la sangre)', 'fontsize',17)
374 - hold on
375 - plot(20+(sol.x)/365,sol.y(14,:), 'r', 'LineWidth',1)
376 - plot(20+(sol125.x+1825)/365,sol125.y(14,:), 'g', 'LineWidth',1)
377 - plot(20+(sol130.x+3650)/365,sol130.y(14,:), 'b', 'LineWidth',1)
378 - plot(20+(sol135.x+5475)/365,sol135.y(14,:), 'y', 'LineWidth',1)
379 - plot(20+(sol140.x+7300)/365,sol140.y(14,:), 'm', 'LineWidth',1)
380 - plot(20+(sol145.x+9125)/365,sol145.y(14,:), 'c', 'LineWidth',1)
381
382 - figure(15)
383 - set(gca, 'fontsize', 12)
384 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
385 - ylabel('Concentración (IU/L)', 'fontsize',17)
386 - title('RP_F_S_H (Concentración de FSH en la pituitaria)', 'fontsize',17)
387 - hold on
388 - plot(20+(sol.x)/365,sol.y(15,:), 'r', 'LineWidth',1)
389 - plot(20+(sol125.x+1825)/365,sol125.y(15,:), 'g', 'LineWidth',1)
390 - plot(20+(sol130.x+3650)/365,sol130.y(15,:), 'b', 'LineWidth',1)
391 - plot(20+(sol135.x+5475)/365,sol135.y(15,:), 'y', 'LineWidth',1)
392 - plot(20+(sol140.x+7300)/365,sol140.y(15,:), 'm', 'LineWidth',1)
393 - plot(20+(sol145.x+9125)/365,sol145.y(15,:), 'c', 'LineWidth',1)
394
395
396
397 - figure(16)
398 - set(gca, 'fontsize', 12)
399 - xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize',17)
400 - ylabel('Concentración (IU/L)', 'fontsize',17)
401 - title('FSH (Concentración de FSH en la sangre)', 'fontsize',17)
402 - hold on
403 - plot(20+(sol.x)/365,sol.y(16,:), 'r', 'LineWidth',1)
404 - plot(20+(sol125.x+1825)/365,sol125.y(16,:), 'g', 'LineWidth',1)
405 - plot(20+(sol130.x+3650)/365,sol130.y(16,:), 'b', 'LineWidth',1)
406 - plot(20+(sol135.x+5475)/365,sol135.y(16,:), 'y', 'LineWidth',1)
407 - plot(20+(sol140.x+7300)/365,sol140.y(16,:), 'm', 'LineWidth',1)
408 - plot(20+(sol145.x+9125)/365,sol145.y(16,:), 'c', 'LineWidth',1)
409

```

**Ilustración 86: Representación gráfica de los resultados de los 6 periodos obtenidos para cada variable. Los resultados para cada periodo de cinco años se representan en un color diferente.**

Por último, se obtienen los valores para los 6 periodos de tiempo de las 5 hormonas representadas en las ecuaciones auxiliares, que son función del resto de las variables (Ilustración 87), y se representan igual que las otras 16 variables (Ilustración 88).



```

413 -     E2_20=e0+e1*sol.y(6, :)+e2*sol.y(7, :)+e3*sol.y(12, :);
414 -     P4_20=p0+p1*sol.y(11, :)+p2*sol.y(12, :);
415 -     InhA_20=h0+h1*sol.y(7, :)+h2*sol.y(10, :)+h3*sol.y(11, :);
416 -     InhB_20=j0+j1*sol.y(4, :)+j2*sol.y(8, :);
417 -     AMH_20=a1*sol.y(2, :)+a2*sol.y(3, :)+a3*sol.y(4, :);
418 -
419 -     E2_25=e0+e1*sol25.y(6, :)+e2*sol25.y(7, :)+e3*sol25.y(12, :);
420 -     P4_25=p0+p1*sol25.y(11, :)+p2*sol25.y(12, :);
421 -     InhA_25=h0+h1*sol25.y(7, :)+h2*sol25.y(10, :)+h3*sol25.y(11, :);
422 -     InhB_25=j0+j1*sol25.y(4, :)+j2*sol25.y(8, :);
423 -     AMH_25=a1*sol25.y(2, :)+a2*sol25.y(3, :)+a3*sol25.y(4, :);
424 -
425 -     E2_30=e0+e1*sol30.y(6, :)+e2*sol30.y(7, :)+e3*sol30.y(12, :);
426 -     P4_30=p0+p1*sol30.y(11, :)+p2*sol30.y(12, :);
427 -     InhA_30=h0+h1*sol30.y(7, :)+h2*sol30.y(10, :)+h3*sol30.y(11, :);
428 -     InhB_30=j0+j1*sol30.y(4, :)+j2*sol30.y(8, :);
429 -     AMH_30=a1*sol30.y(2, :)+a2*sol30.y(3, :)+a3*sol30.y(4, :);
430 -
431 -     E2_35=e0+e1*sol35.y(6, :)+e2*sol35.y(7, :)+e3*sol35.y(12, :);
432 -     P4_35=p0+p1*sol35.y(11, :)+p2*sol35.y(12, :);
433 -     InhA_35=h0+h1*sol35.y(7, :)+h2*sol35.y(10, :)+h3*sol35.y(11, :);
434 -     InhB_35=j0+j1*sol35.y(4, :)+j2*sol35.y(8, :);
435 -     AMH_35=a1*sol35.y(2, :)+a2*sol35.y(3, :)+a3*sol35.y(4, :);
436 -
437 -     E2_40=e0+e1*sol40.y(6, :)+e2*sol40.y(7, :)+e3*sol40.y(12, :);
438 -     P4_40=p0+p1*sol40.y(11, :)+p2*sol40.y(12, :);
439 -     InhA_40=h0+h1*sol40.y(7, :)+h2*sol40.y(10, :)+h3*sol40.y(11, :);
440 -     InhB_40=j0+j1*sol40.y(4, :)+j2*sol40.y(8, :);
441 -     AMH_40=a1*sol40.y(2, :)+a2*sol40.y(3, :)+a3*sol40.y(4, :);
442 -
443 -     E2_45=e0+e1*sol45.y(6, :)+e2*sol45.y(7, :)+e3*sol45.y(12, :);
444 -     P4_45=p0+p1*sol45.y(11, :)+p2*sol45.y(12, :);
445 -     InhA_45=h0+h1*sol45.y(7, :)+h2*sol45.y(10, :)+h3*sol45.y(11, :);
446 -     InhB_45=j0+j1*sol45.y(4, :)+j2*sol45.y(8, :);
447 -     AMH_45=a1*sol45.y(2, :)+a2*sol45.y(3, :)+a3*sol45.y(4, :);
448 -

```

**Ilustración 87: Obtención de las ecuaciones de las hormonas que intervienen en el proceso menstrual, todas ellas dependientes del resto de variables.**

```

449 -     figure(17)
450 -     set(gca, 'fontsize', 12)
451 -     xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize', 17)
452 -     ylabel('Concentración (pg/ml)', 'fontsize', 17)
453 -     title('E_2 (Estradiol)', 'fontsize', 17)
454 -     hold on
455 -     plot(20+(sol.x)/365, E2_20(:), 'r', 'LineWidth', 1)
456 -     plot(20+(sol25.x+1825)/365, E2_25(:), 'g', 'LineWidth', 1)
457 -     plot(20+(sol30.x+3650)/365, E2_30(:), 'b', 'LineWidth', 1)
458 -     plot(20+(sol35.x+5475)/365, E2_35(:), 'y', 'LineWidth', 1)
459 -     plot(20+(sol40.x+7300)/365, E2_40(:), 'm', 'LineWidth', 1)
460 -     plot(20+(sol45.x+9125)/365, E2_45(:), 'c', 'LineWidth', 1)
461 -
462 -     figure(18)
463 -     set(gca, 'fontsize', 12)
464 -     xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize', 17)
465 -     ylabel('Concentración (ng/ml)', 'fontsize', 17)
466 -     title('P_4 (Progesterona)', 'fontsize', 17)
467 -     hold on
468 -     plot(20+(sol.x)/365, P4_20(:), 'r', 'LineWidth', 1)
469 -     plot(20+(sol25.x+1825)/365, P4_25(:), 'g', 'LineWidth', 1)
470 -     plot(20+(sol30.x+3650)/365, P4_30(:), 'b', 'LineWidth', 1)
471 -     plot(20+(sol35.x+5475)/365, P4_35(:), 'y', 'LineWidth', 1)
472 -     plot(20+(sol40.x+7300)/365, P4_40(:), 'm', 'LineWidth', 1)
473 -     plot(20+(sol45.x+9125)/365, P4_45(:), 'c', 'LineWidth', 1)
474 -
475 -     figure(19)
476 -     set(gca, 'fontsize', 12)
477 -     xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize', 17)
478 -     ylabel('Concentración (IU/ml)', 'fontsize', 17)
479 -     title('InhA (Inhibina A)', 'fontsize', 17)
480 -     plot(20+(sol25.x+1825)/365, InhA_25, 'g', 'LineWidth', 1)
481 -     plot(20+(sol30.x+3650)/365, InhA_30, 'b', 'LineWidth', 1)
482 -     plot(20+(sol35.x+5475)/365, InhA_35, 'y', 'LineWidth', 1)
483 -     plot(20+(sol40.x+7300)/365, InhA_40, 'm', 'LineWidth', 1)
484 -     plot(20+(sol45.x+9125)/365, InhA_45, 'c', 'LineWidth', 1)
485 -
486 -     figure(20)
487 -     set(gca, 'fontsize', 12)
488 -     xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize', 17)
489 -     ylabel('Concentración (IU/ml)', 'fontsize', 17)
490 -     title('InhB (Inhibina B)', 'fontsize', 17)
491 -     hold on
492 -     plot(20+(sol.x)/365, InhB_20, 'r', 'LineWidth', 1)
493 -     plot(20+(sol25.x+1825)/365, InhB_25, 'g', 'LineWidth', 1)
494 -     plot(20+(sol30.x+3650)/365, InhB_30, 'b', 'LineWidth', 1)
495 -     plot(20+(sol35.x+5475)/365, InhB_35, 'y', 'LineWidth', 1)
496 -     plot(20+(sol40.x+7300)/365, InhB_40, 'm', 'LineWidth', 1)
497 -     plot(20+(sol45.x+9125)/365, InhB_45, 'c', 'LineWidth', 1)
498 -
499 -     figure(21)
500 -     set(gca, 'fontsize', 12)
501 -     xlabel('Tiempo(años)', 'fontsize', 17)
502 -     ylabel('Concentración (ng/ml)', 'fontsize', 17)
503 -     title('AMH (Hormona Anti-mülleriana)', 'fontsize', 17)
504 -     hold on
505 -     plot(20+(sol.x)/365, AMH_20, 'r', 'LineWidth', 2)
506 -     plot(20+(sol25.x+1825)/365, AMH_25, 'g', 'LineWidth', 2)
507 -     plot(20+(sol30.x+3650)/365, AMH_30, 'b', 'LineWidth', 2)
508 -     plot(20+(sol35.x+5475)/365, AMH_35, 'y', 'LineWidth', 2)
509 -     plot(20+(sol40.x+7300)/365, AMH_40, 'm', 'LineWidth', 2)
510 -     plot(20+(sol45.x+9125)/365, AMH_45, 'c', 'LineWidth', 2)
511 -
512 -

```

**Ilustración 88: Representación gráfica de las ecuaciones auxiliares. Los resultados para cada periodo de edad se representan con un color diferente.**

### c. Ajuste cuadrático

Utilizamos el siguiente código en Matlab para aproximar los valores de las concentraciones de FSH en sangre en el día 3 de cada ciclo a un función polinómica de orden 2 (Ilustración 89).

```

12      %Puntos dados
13 -    x= X;
14 -    y=Y;
15 -    plot(x,y,'*')
16
17
18      %Polinomio grado 2
19
20 -    grad=2;
21 -    pol=0;
22 -    x1=X;
23 -    for i=1:grad+1
24 -        A(:,i)=x.^ (grad-i+1);
25 -    end
26 -    soluc=(A'*A) \ (A'*y');
27 -    for i=1:length(soluc)
28 -        pol=soluc(i)*x1.^(length(soluc)-i)+pol;
29 -    end
30 -    plot(x1,pol)
31

```

Ilustración 89: Código empleado para obtener al ajuste cuadrático, los valores a los que queremos aproximar la función los introducimos en las variables X (tiempo en años) e Y (concentración de FSH en sangre).

## 10. Conclusiones

En este trabajo se ha utilizado un modelo desarrollado por [Margolskee and Selgrade, 2013] que representa la regulación hormonal del ciclo menstrual de una mujer adulta representándolo mediante un sistema formado por 16 ecuaciones diferenciales con retardo, con 66 parámetros. Se ha estudiado con detalle el funcionamiento de este modelo, entendiendo el proceso de obtención de los valores de las condiciones iniciales y los parámetros para que los resultados sean semejantes a los obtenidos experimentalmente en otros estudios sobre el tema.

Se ha conseguido también ampliar el periodo de simulación del modelo, obteniendo resultados para todas las variables no sólo para periodos de un par de ciclos, si no llevando a cabo la simulación a lo largo de la vida reproductiva de una mujer, comprendida entre los 20 y los 51 años, esto ha sido posible sin contar con una gran potencia computacional, si no llevando a cabo simulaciones de 5 años de duración, y utilizando como condiciones iniciales de un periodo los valores finales del periodo anterior.

De este modo se han podido observar las relaciones existentes entre las hormonas que intervienen en el ciclo menstrual y las distintas etapas foliculares, con especial importancia en los picos producidos en los niveles de concentraciones de estradiol y de la hormona luteinizante (LH), responsables de la ovulación, así como la relación entre los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) y los de inhibina, teniendo esta última una importante acción inhibitoria sobre el FSH, unos de los principales responsables del crecimiento folicular.

Por otro lado, el realizar la simulación completa durante los 30 años de duración nos ha permitido ver como se produce la disminución de la reserva ovárica, produciéndose una gran aceleración a la edad de los 38-39 años, por tanto, resulta importante comprender como responden los niveles hormonales a esa edad, pudiendo extraer conclusiones sobre qué hormonas tienen más relación con este agotamiento folicular.

Con este fin, hemos buscado que hormonas pudieran servir como marcadores del envejecimiento celular, es decir, que nos pudieran indicar con antelación que nos acercamos a un periodo premenopáusico donde conseguir quedarse embarazada sería realmente complicado. Después de leer numerosos artículos y de realizar un estudio con distintos posibles marcadores, hemos optado por seleccionar tres hormonas de las que se pueden obtener valores de forma asequible y que nos permiten obtener un límite numérico como referencia de que se está entrando en una fase avanzada del envejecimiento ovárico. Estas hormonas son la hormona anti-mülleriana (AMH), la hormona

folículo estimulante (FSH) y la inhibina B, de estas dos últimas hemos extraído de las gráficas los valores de las concentraciones en los días terceros de cada ciclo, que es el día en que estas hormonas son representativas en el proceso menstrual, y, en el caso del FSH, hemos llevado a cabo un ajuste cuadrático obteniendo una ecuación de segundo grado que representa los niveles de concentración con respecto al tiempo, lo que nos permite obtener la edad de referencia con que se corresponden ciertas concentraciones medidas sobre una paciente, pudiendo establecer conclusiones sobre si dicha paciente presenta un nivel de envejecimiento ovárico más o menos avanzado de lo que le correspondería a su edad.

Por último, se ha buscado realizar simulaciones con el modelo de posibles tratamientos de fertilidad, en primer lugar, se ha reproducido los experimentos llevados a cabo por [Margolskee and Selgrade, 2013] sobre posibles tratamientos con AMH exógeno, llegando a las mismas conclusiones, es decir, que la hormona anti-mülleriana podría ser administrada de forma exógena para retrasar la menopausia reduciendo el número de folículos primarios durante el tratamiento, como método anticonceptivo, o para aumentar la fertilidad de la mujer empleando dosis de un antagonista de AMH. En segundo lugar, se ha buscado realizar un experimento sobre un tratamiento nuevo empleando dosis exógenas de un antagonista de inhibina B para aumentar los niveles de FSH en sangre y, con ellos, el volumen de folículos antrales, lo cual haría más fácil el proceso de selección para que uno de ellos llegue a completar la ovulación.

A continuación, y a raíz de lo explicado a lo largo del trabajo se pueden extraer a modo de resumen las siguientes conclusiones:

1. Después de buscar, leer y analizar artículos de los autores de referencia en esta materia, se ha logrado entender el funcionamiento del proceso reproductivo en las mujeres, así como su evolución y el proceso de envejecimiento que sufre en las edades adultas,
2. Tras observar el proceso de investigación y los avances realizados en este tema durante los últimos años, se ha intentado llevar a cabo pequeños avances en base a estudios anteriores, como el estudio de los marcadores del envejecimiento ovárico, especialmente, con la hormona folículo estimulante (FSH) y con la inhibina B. Además, se ha buscado realizar un experimento sobre un tratamiento para la fertilidad empleando un antagonista exógeno de inhibina B.
3. Se ha estudiado con detalle el modelo propuesto por [Margolskee and Selgrade, 2013] consiguiendo reproducirlo y aumentar el periodo de simulación para todas las variables de un par de ciclos hasta el periodo completo comprendido entre los 20 y los 51 años. También se

han conseguido reproducir los tratamientos hormonales con AMH, llegando a las mismas conclusiones.

4. La función `ode23` de Matlab para ecuaciones diferenciales ordinarias ya se había usado previamente en la asignatura Métodos Matemáticos en la Ingeniería, mientras que la función `dde23` para ecuaciones diferenciales con retardo no se había utilizado previamente. Se ha entendido la sintaxis de la función de Matlab `dde23` y se han hecho códigos de Matlab usándola para hacer simulaciones del ciclo reproductivo.
5. Se ha resuelto numéricamente el modelo matemático y se han interpretado sus componentes en un par de ciclos reproductivos y a lo largo de 30 años, pudiendo observar y comprender las relaciones existentes entre las distintas etapas foliculares y las hormonas representadas en este modelo, y viendo su evolución a lo largo de la vida reproductiva de la mujer.
6. Se han analizado distintos marcadores de envejecimiento ovárico, estableciendo límites medibles en las concentraciones de distintas hormonas o en las cantidades de ciertos folículos que nos permitan anticipar el grado de agotamiento folicular que presenta una determinada paciente.
7. Se han simulado varias opciones de tratamientos de fertilidad en el modelo, pudiendo anticipar los resultados de dichos experimentos y concluyendo que podrían ser de utilidad para estudiarlos con más profundidad y medios, pues no somos capaces de establecer si las dosis empleadas son factibles para administrarle a una paciente.



## 11. Referencias

- Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER** 2002 Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 77: 328-336.
- Block E** 1952 Quantitative morphological investigations of the follicular system in women: variations at different ages. *Acta Anat* 14(Suppl 16): 108-123.
- Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER** 2004 Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *J North Amer Menopause Soc.* 11 no. 6, 607-614.
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC** 2009 Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews* 30(5) 465-493.
- Clayton RN, Solano AR, Garcia-Vela A, Dufau ML, Catt KJ** 1980 Regulation of pituitary receptors for gonadotropin-releasing hormone during the rat estrous cycle. *Endocrinology* 107, 699-706.
- Cobel Jr YD, Kohler PO, Cargille CM, Ross GT** 1969 Production rates and metabolic clearance rates of human follicle-stimulating hormone in premenopausal and postmenopausal women. *J. Clin. Investig.* 48: 359-363.
- Cooke L, Nelson SM** 2011 Reproductive ageing and fertility in an ageing population. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2011; 13: 161-168.
- Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed A, Themmen AP** 1999 Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 140: 5789-5796.
- Eurostat** 2006 Population and social conditions database. [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY\\_OFFPUB/KS-RA-07-021/EN/KS-RA-07-021-EN.PDF](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-RA-07-021/EN/KS-RA-07-021-EN.PDF)
- Evers JL** 2002 Female subfertility. *Lancet* 360:151-159.
- Faddy MJ** 2000 Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol* 163: 43-48.
- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF** 1992 Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 7:1342-1346.
- Faddy MJ, Gosden RG** 1996 A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod* 11: 1484-1486.
- Findlay JK, Drummond AE, Britt KL, Dyson M, Wreford NG, Robertson DM, Groome NP, Jones ME, Simpson ER** 2000 The roles of activins, inhibins and estrogen in early committed follicles. *Mol Cell Endocrinol* 163: 171-175.
- Forabosco A, Sforza C, DePol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF** 1991 Morphometric study of the human neonatal ovary. *Anat Rec* 231: 201-208.

- Gosden RG, Telfer E, Faddy MJ** 1989 Ovarian cyclicity and follicular recruitment in unilaterally ovariectomized mice. *J Reprod Fertil* 87: 257-264.
- Gougeon A** 1984 Caracteres qualitatifs et quantitatifs de la population folliculaire dans l'ovaire humain adulte. *Contracept Fertil Sex* 12: 527-535.
- Gougeon A** 1996 Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17: 121-155.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS** 1996 Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1401-1405.
- Habbema JD, Eijkemans MJ, Nargund G, Beets G, Leridon H, Te Velde ER** 2009 The effect of in vitro fertilization on birth rates in western countries. *Hum Reprod* 24: 1414-1419.
- Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, Holm K, Gravholt CH, Andersson A, Pedersen AT, Petersen JH, Linneberg A, Kjaergaard S, Juul A** 2010 Serum levels of anti-mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 95: 5002-5010.
- Hall JE, Welt CK, Cramer DW** 1999 Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod* 14: 409-415.
- Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA** 2008 A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause, *Human Reproduction* 23, 699-708.
- Harris LA, Selgrade JF** 2014 Modeling endocrine regulation of the menstrual cycle using delay differential equations. *Math Biosci*. 2014 Nov; 257:11-22.
- Harris-Clark L, Schlosser PM, Selgrade JF** 2003 Multiple stable periodic solutions in a model for hormonal control of the menstrual cycle. *Bull Math Biol* 65: 157-173.
- Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Huney AF** 1990 Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1525-1530.
- Keener J, Sneyd J** 2009 *Mathematical Physiology I: Cellular Physiology*. 2nd ed., New York: Springer-Verlag, 2009.
- Kohler PO, Ross GT, Odell WD** 1968 Metabolic clearance and production rates of human luteinizing hormone in pre- and postmenopausal women. *J. Clin. Investig*. 47 no. 1: 38-47.
- Leridon H** 2004 Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assesment. *Hum Reprod* 19:1548-1553.
- Leridon H** 2006 Demographic effects of the introduction of steroid contraception in developed countries. *Hum Reprod Update* 12:603-616.
- Liu LH, Yen SSC** 1983 Induction of midcycle gonadotropin surge by ovarian steroids in women: A critical evaluation. *J Clin Endocrinol* 57: 797-802.



- Lutz W** 2006 Fertility rates and future population trends: will Europe's birth rate recover or continue to decline? *Int J Androl* 29:25-33.
- Margolskee A, Selgrade JF** 2013 A lifelong model for the female reproductive cycle with antimullerian hormone treatment to delay menopause. *J Theor Biol* 326 21-35.
- McLachlan RI, Cohen NL, Dahl KD, Bremner WJ, Soules MR** 1990 Serum inhibin levels during the periovulatory interval in normal women: Relationships with sex steroid and gonadotrophin levels, *Clin. Endocrinol.* 32, 39-48.
- Menken J, Trussell J, Larsen U** 1986 Age and infertility. *Science* 233: 1389-1394.
- Nelson S, Telfer E, Anderson RA** 2013. The aging ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update* 19: 67-83.
- Odell WD** 1979 The reproductive system in women, *Endocrinology*, L.J. DeGroot (Ed), Grune & Stratton, New York, pp. 1383-1400.
- Ojeda SR** 1992 Female reproductive function, *Textbook of Endocrine Physiology*, 2nd Ed., J.E. Griffin and S.R. Ojeda (Eds), Oxford: Oxford University Press, pp. 134-188.
- Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC** 1990 Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 54: 638-642.
- Reddy P, Zheng W, Liu K** 2009 Mechanisms maintaining the dormancy and survival of mammalian primordial follicles. *Trends Endocrinol Metabol* 21: 96-103.
- Richardson S, Senikas V, Nelson J** 1987 Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 1231-1237.
- Santoro N, Brown J, Adel T, Skurnick J** 1996 Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1495-1501.
- Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER** 1999 Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 72: 845-851.
- Schlosser PM, Selgrade JF** 2000 A model of gonadotropin regulation during the menstrual cycle in women: Qualitative features. *Environ. Health Perspect* 108 suppl. 5: 873-881.
- Skinner MK** 2005 Regulation of primordial follicle assembly and development. *Hum Reprod Update* 11 no 5: 461-471.
- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph Jr JF** 2008 Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3478-3483.
- Tomas C, Nuojua Huttunen S, Martikainen H** 1997 Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 12: 220-223.

**te Velde ER** 1998 Ovarian ageing and postponement of childbearing. *Maturitas* 30: 103-104.

**te Velde ER, Pearson PL** 2002 The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141-154.

**de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC** 2002 Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 77: 357-362.

**Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N** 1984 Production of anti-Müllerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology* 114: 1315-1320.

**Visser JA, de Jong FH, Laven JSE, Themmen APN** 2006 Anti-mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Soc. for Reprod. and Fertil.* 131: 1-9.

**Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE** 1999 Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin. Endocrinol. Metab.*84: 105-111.