

## FALLA OVÁRICA PREMATURA.

*Mariarlenis Lara, Cesar Escalante.*

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 136-145

### RESUMEN

La Falla Ovárica Prematura (FOP) se define como la disfunción ovárica temprana diferente de la menopausia, secundaria a la disminución en la producción de los folículos, que resulta en amenorrea, concentraciones de estradiol sérico  $< 50$  ng/mL y de la hormona folículo estimulante (FSH)  $> 40$  mUI/mL en al menos 2 determinaciones realizada en el lapso de 4 a 6 semanas, antes de los 40 años de edad. La prevalencia es de 0,3 a 1%, y es causada por condiciones que alteran la función ovárica como las enfermedades autoinmunes, genéticas, infecciosas, inflamatorias, iatrogénicas, deficiencias enzimáticas, síndromes metabólicos e idiopática. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) es la indicada para reducir el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular, trastornos de ansiedad, depresión, estrés psicológico y mejorar el bienestar general y sexual. En vista del aumento de la tasa de mortalidad cardiovascular y global en estas pacientes, se hace una revisión del aspecto etiológico, diagnóstico y terapéutico de la FOP.

**Palabras Claves:** Falla ovárica prematura, menopausia prematura, amenorrea.

## PREMATURE OVARIAN FAILURE.

### ABSTRACT

Premature Ovarian Failure (POF) is defined as early ovarian dysfunction different to menopause, secondary to decreased follicles production, resulting in amenorrhea, estradiol levels  $< 50$  ng/mL and follicle stimulating hormone (FSH)  $> 40$  mIU/mL at least 2 determinations made in the period of 4 to 6 weeks, before 40 years old. The prevalence is 0.3 to 1% and is caused by conditions that alter ovarian function such as autoimmune diseases, genetic, infectious, inflammatory, iatrogenic, enzyme deficiencies, metabolic syndromes and idiopathic. Hormone replacement therapy (HRT) is indicated to reduce the risk of osteoporosis, cardiovascular disease, anxiety disorders, depression, psychological stress and improve overall and sexual well-being. In view of the increased rate of cardiovascular and overall mortality in these patients, a review is made about the etiological aspect, diagnosis and treatment of the FOP.

**Key words:** Premature ovarian failure, premature menopause, amenorrhea.

### GENERALIDADES

En las mujeres puede presentarse la menopausia en la 5ta década de la vida, secundaria a la culminación de la pérdida gradual de los folículos ováricos, como una consecuencia natural de la depleción de los folículos, y es lo que llaman menopausia natural<sup>1,2</sup>. En otras situaciones, las mujeres pueden llegar a los 60 años de edad y presentar la menstruación, o por el contrario producirse el

cese antes de los 40 años de edad<sup>2</sup>. En este último caso, pueden existir factores múltiples hereditarios y ambientales que condicionen alteración de la función ovárica y constituye la llamada Falla Ovárica Prematura (FOP), Insuficiencia Ovárica Prematura o Disfunción Ovárica Primaria, que se caracteriza por amenorrea, concentraciones bajas de estradiol sérico y elevación de las concentraciones de gonadotropinas antes de los 40 años de edad<sup>1-3</sup>. La FOP y la menopausia natural comparten la

Artículo recibido en: Mayo 2015. Aceptado para publicación en: Septiembre 2015.

Dirigir correspondencia a: Mariarlenis Lara Email: mariarlenisl@hotmail.com

pérdida de la función ovárica (disfunción ovárica folicular), disminución de la reserva ovárica (depleción de los folículos primordiales funcionales)<sup>4</sup> y algunos orígenes genéticos, lo cual es determinante en estas dos condiciones<sup>1,4</sup>. Específicamente, tres mecanismos potenciales han sido asociados a FOP, la disminución de los folículos primordiales, la atresia folicular acelerada y la inhabilidad para el reclutamiento de folículos primordiales<sup>4</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de FOP es de 0,3 a 1%, y en un 10-28% y 4-18% de los casos es condicionante de amenorrea primaria y secundaria, respectivamente<sup>2,5</sup>. Afecta a 1 de cada 10.000 mujeres a la edad de 20 años y 1 de cada 100 mujeres en la edad de 40 años<sup>4</sup>. Otros autores plantean que afecta aproximadamente 1% de las mujeres menores de 40 años y específicamente la menopausia espontánea temprana afecta el 5% de mujeres en edades entre 40 y 45 años<sup>3</sup>. No obstante, a pesar de la patogénesis de la FOP, se ha demostrado embarazo espontáneo en un 5 a 10% de los casos<sup>4</sup>.

## ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos de FOP, no se encuentra una causa aparente que condicione la alteración de la función ovárica, por lo que se clasifica como idiopática (90%); así mismo, en otras situaciones, la FOP puede explicarse por enfermedades autoinmunes, genéticas, infecciosas, inflamatorias, iatrogénicas, deficiencias enzimáticas y síndromes metabólicos (Tabla I)<sup>3-6</sup>.

**Tabla I.** Causas de Falla Ovárica Prematura.

|                                     |
|-------------------------------------|
| Disgenesia gonadal                  |
| Premutación FRAXA                   |
| Defectos de cromosoma X             |
| Mutación del receptor de FSH y/o LH |
| Síndrome de Turner                  |
| Falla ovárica prematura familiar    |
| Falla ovárica prematura aislada     |
| Defectos enzimáticos                |
| Anormalidades metabólicas           |
| Enfermedades autoinmunes            |
| Quimioterapia y radioterapia        |
| Fármacos/Iatrogénicas               |
| Cirugía pélvica                     |
| Idiopática                          |

Algunas de las causas son extremadamente raras como por ejemplo el defecto genético. Para tener una idea de la frecuencia de presentación de las causas de FOP se puede mencionar la lista realizada en la Clínica Especializada en el Hospital Middlesex, Londres, Reino Unido (Tabla II) donde demuestran que en un gran porcentaje de los casos, la causa de la FOP es idiopática, seguida por el síndrome de Turner, síndrome poliglandular autoinmune, FOP familiar y en menor frecuencia los demás trastornos genéticos. Es importante mencionar que de estas causas, el 10 a 30% de los casos se han asociado a enfermedades autoinmunes, bien sea que la FOP preceda a estas o no<sup>2</sup>. También, múltiples síndromes pueden relacionarse; dentro de los más relevantes se encuentra el síndrome de Turner, la anemia de Fanconi, el síndrome de Werner, el síndrome de Bloom, el síndrome mutado ataxia-telangiectasia, el síndrome del cromosoma X frágil y otros defectos cromosómicos del cromosoma X<sup>1</sup>.

## Defectos genéticos

La ausencia completa o casi completa de un cromosoma X puede conducir a disgenesia ovárica, como en el caso del síndrome de Turner, que se caracteriza por amenorrea primaria, talla baja y rasgos fenotípicos característicos (infantilismo sexual, útero y vagina hipoplásicos, braquicefalia, pterygium colli, cubitus valgus, micrognatia, tórax “en escudo”, epicanto, ptosis palpebral, paladar hendido, implantación baja del cabello y del pabellón auricular, acortamiento del cuarto metacarpiano, linfedema de manos y pies, otitis media, vicios de refracción, nevos pigmentados e hipertensión)<sup>7</sup>. La prevalencia es de 1 en cada 2500 recién nacidas vivas. Un 3 a 5% de las mujeres adultas con síndrome de Turner pueden menstruar espontáneamente; en estos casos, se sospecha la posibilidad de un mosaicismo (45X/46XX)<sup>4</sup>. En pacientes con un solo cromosoma X, los folículos ováricos se encuentran degenerados al nacimiento y se ha demostrado que hay un bloqueo en la producción completa de folículos con posterior atresia folicular fetal. En el 80% de los casos, el cromosoma X ausente es el paterno<sup>6</sup>.

**Tabla II.** Causas de Falla Ovárica Prematura en mujeres que acuden a la Clínica Especializada del Hospital de Middlesex, Londres, en Reino Unido.

| Diagnóstico   | N.  |
|---|-----|
| Idiopática  | 245 |
| Síndrome de Turner                                      | 162 |
| Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 2                | 45  |
| FOP familiar  | 36  |
| Galactosemia  | 24  |
| Premutación FRAXA                                       | 7   |
| Síndrome Blefarofimosis- ptosis-epicanto inverso (BPES) | 3   |
| Puntos de ruptura del cromosoma X                       | 3   |
| Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 1                | 2   |
| Síndrome de Perrault's                                  | 1   |

Modificado de Colao y cols<sup>2</sup>

En el caso de la FOP familiar (4-31%), las anomalías del cromosoma X (regiones desde Xq13.3 a Xq27 han sido caracterizadas en el desarrollo y función ovárica) están presentes en un 13%<sup>5</sup> de los casos y la premutación de FMR1 (acrónimo inglés de Fragile X linked Mental Retardation type 1; deficiencia mental ligado al X de tipo 1) en un 16%<sup>7</sup>. En el brazo largo (Xq) en el locus FRAXA (acrónimo inglés de fragile site, folic, acid type, rare, fra(X)(q27,3)A; primer sitio frágil relacionado con un fenotipo anormal), el gen FMR1 es expresado en los ovocitos y codifica tripletas CGG. La premutación de la zona conocida como FRAXA frágil, determina la repetición de las tripletas CGG en frecuencias que pueden alcanzar hasta las 200 veces<sup>7</sup>. Estudios han demostrado que portadores heterocigotos de la premutación X frágil y expansiones trinucleótidas de FMR1, pero no mutaciones completas, están asociados con FOP<sup>6</sup>. La incidencia de FMR1 por sí sola es de 1:100-200 mujeres y es reconocida como la mutación genética más importante asociada a FOP<sup>5</sup>. En ese mismo orden de ideas, pacientes que tenían cambios citogenéticos de síndrome de X frágil, se identificó un segundo sitio de fragilidad denominado FRAXE. Se propuso que microdeleciones dentro de FMR2 (FRAXE) puede ser una causa de FOP y encontrarse en un 1,5% de las mujeres con la enfermedad y en un 0,04% de la población femenina en general<sup>6</sup>.

Deleciones en el brazo largo o corto del cromosoma X resultan en anomalías del sistema reproductivo, reflejado como una amenorrea primaria o secundaria. En este mismo sentido, los genes localizados en el cromosoma X al no estar inactivados, se podrían sobreexpresar en las pacientes 47-XXX, lo que resulta en hipogonadismo hipergonadotrópico y desórdenes endocrinos. La incidencia en especial de la trisomía X es de 1:1000 y se ha encontrado relación con enfermedades tiroideas autoinmunes<sup>5</sup>. También existen otros defectos cromosómicos como el caso del isocromosoma X, donde los centrómeros se desplazan anormalmente en un plano transversal resultando en dos pares de cromosomas que contienen estructuralmente brazos y genes idénticos. Estos pacientes tienen defectos gonadales y estigmas tipo Turner<sup>4</sup>.

Otra variante como la disgenesia gonadal XX se ha asociado a FOP, cursando con características somáticas como microcefalia, aracnodactilia, dermoides epibulbares, talla baja, acidosis metabólica, blefarofimosis-ptosis-epicanto, síndrome Malouf (miocardiopatía dilatada, retraso mental, ptosis palpebral), displasia ectodérmica y/o labio leporino/paladar hendido<sup>4</sup>.

En la actualidad, se estudian genes involucrados en la activación folicular primordial y folículoogénesis que pudieran tener relación con defectos que

implicarían FOP, tales como mutaciones heterocigotas o haploinsuficiencia del Factor de la línea germinal  $\alpha$ , mutaciones del NOBOX, mutaciones de receptor tirosin quinasa y su ligando, alteración de las vías de señalización Akt1/PIK3C y mutaciones del receptor de FSH y LH<sup>1</sup>. Otras alteraciones, además de las ya mencionadas, como polimorfismo del gen de inhibina alfa, mutación del gen de FOXL2 (produce indiferenciación de células de la granulosa), mutación del FOX3 (regulador de la activación folicular), mutación del gen CYP19A1 (codifica aromatasas), han presentado susceptibilidad para FOP. Otras variantes genéticas como TGFR3, HSD17B4, LAMC1, ESR1, HK3 y BRSK1 también podrían estar involucradas<sup>5</sup>.

Un metanálisis sobre asociación de genoma “recent genome-wide association study” (GWAS) identifica cuatro genes portadores no sinónimos de polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs): MCM8 (locus 20p12.3), PRIM1 (locus 12q13.3), PRRC2A/BAT2 (locus 6p21.33) y NLRP11, asociándose sólo en un 2,5 a 4,1% con la edad de presentación de la menopausia<sup>1</sup>, sin embargo, los SNPs al interactuar con otros genes se cree que aumentan el riesgo de FOP<sup>5</sup>.

### **Autoinmunidad**

Condiciones de autoinmunidad, como por ejemplo casos de tiroiditis y el síndrome poliglandular autoinmune tipo I (SPA tipo I) (por mutación del gen AIRE), donde se incluye candidiasis muco-cutánea, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal y otras endocrinopatías asociadas como hipogonadismo, Diabetes Mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea pueden asociarse con FOP; más del 60% de las pacientes con SPA tipo I pueden desarrollar FOP<sup>8</sup> y se puede encontrar también esta asociación de la FOP con otras enfermedades autoinmunes como la miastenia gravis, síndrome de ojo seco, artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico y aplasia tímica congénita<sup>4</sup>. También se ha reportado aumento de la prevalencia de la positividad de la peroxidasa tiroidea y auto-anticuerpos de células parietales en FOP<sup>6</sup>. En un 15-20% de las pacientes con esta

enfermedad, están presentes las enfermedades autoinmunes y específicamente en un 11% de los casos de FOP, se hace el diagnóstico de Ooforitis linfocítica<sup>8</sup>.

### **Déficit enzimático**

Entre las causas de FOP por déficit de enzimático, las más frecuentes son defectos de enzimas de la esteroidogénesis como la enzima colesterol-desmolasa, la 17  $\alpha$  -hidroxilasa, la 17-20-desmolasa y algunas aromatasas<sup>4,7</sup>.

### **Anormalidades metabólicas**

Otra condición asociada a FOP es la Galactosemia, anomalía metabólica donde existe un déficit de galactosa 1-fosfato uridiltransferasa. Se cree que la patogénesis involucra la acumulación tóxica de galactosa durante la infancia y las características fenotípicas de este trastorno incluyen defecto ocular, renal y hepático<sup>4</sup>.

Otra situación es el defecto en la inhibina. Esta hormona actúa principalmente como un modulador endocrino de la síntesis de FSH en hipófisis, y estimulando la biosíntesis de andrógenos en las células de la teca en el ovario, por acción paracrina. Otros papeles paracrinos incluyen antagonismo de activina, de las proteínas morfogenéticas de hueso y del factor del crecimiento de diferenciación tipo 9. Cuando la reserva folicular ovárica se agota, como en la menopausia natural, la disminución de los niveles de inhibina se correlacionan con un aumento de la secreción de FSH hipofisaria. La inhibina A producida en la fase luteal y la inhibina B en la fase folicular, se correlacionan inversamente con la edad en las mujeres peri-menopáusicas y las concentraciones de FSH durante la fase folicular. Por lo tanto, el papel endocrino de la inhibina en la hipófisis y sus acciones paracrinas en ovario indican que juega un papel importante en la regulación de la función ovárica y la foliculogénesis, y también se plantea la posibilidad de que pueda estar involucrada en el desarrollo de FOP<sup>9</sup>.

## Infeciosa

También existen mujeres afectadas por el virus de la parotiditis que pueden presentar ooforitis en un 5% de los casos y ser responsable de la FOP<sup>4,7</sup>. En ese sentido, la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (o la terapia antiviral) puede asociarse a esta patología. Un estudio prospectivo en el año 2010, encontró que de 78 mujeres con VIH positivo, un 63% presentaron concentraciones anormales en el conteo antral folicular, 36% alteración de la concentración de FSH, 57% alteración de la inhibina B y un 23% alteración de la hormona antimulleriana en comparación con la población sana<sup>4,10</sup>.

## Otras causas

En pacientes que desarrollan enfermedades malignas, la radioterapia y la quimioterapia pueden provocar FOP. La gonadotoxicidad (lesión estructural y de la función de las células de la granulosa y de los ovocitos) de la quimioterapia y radioterapia es también dependiente de la dosis y la edad<sup>7</sup>. Se ha encontrado también atresia folicular relacionada con el nivel de exposición. La quimioterapia induce apoptosis de los folículos maduros con disminución del número de folículos, fibrosis de tejido y daño vascular. La ciclofosfamida acarrea un mayor riesgo de citotoxicidad y puede conllevar en un 40% de los casos a FOP. La supresión de LH y FSH (análogos de GnRH) previo a la quimioterapia, aparentemente reduce el daño ovárico y con la administración de anticonceptivos orales parece existir un leve efecto protector<sup>4</sup>. El ovario prepuberal es relativamente resistente a esta forma de gonadotoxicidad. Con respecto a las dosis de radiaciones ionizantes de 150 rads en el área pélvica, pueden afectar la función ovárica sólo en mujeres mayores de 40 años de edad, dosis mayores a los 700 rads inducen un daño ovárico irreversible en un 100% de los casos, independientemente de la edad<sup>7</sup>.

También existe efecto contraproducente a nivel ovárico por disruptores endocrinos, metales pesados, disolventes, pesticidas, plásticos, productos químicos industriales y el tabaco. El

mecanismo por el cual los productos químicos afectan la función ovárica, puede implicar alteración hormonal o inmune, alteración de la proliferación celular y apoptosis acelerada<sup>6</sup>.

Otra causa de lesión ovárica es la cirugía. Casi cualquier cirugía pélvica tiene el potencial de dañar el ovario al afectar el suministro de sangre o causar inflamación en la zona. El riesgo exacto es desconocido y se cree que es muy reducido para las operaciones de rutina<sup>6</sup>.

## COMPLICACIONES

En mujeres con FOP se encuentra incrementado el riesgo de disfunción endotelial con evento temprano de enfermedad coronaria, disminución de la densidad ósea con evento temprano de osteoporosis y fracturas, y un incremento de la mortalidad cardiovascular y total. Además, se ha reportado disminución del bienestar general y sexual, trastornos de ansiedad, depresión, somatización y estrés psicológico comparado con mujeres con función ovárica normal<sup>3</sup>.

Específicamente, la relación entre la edad temprana de la menopausia natural y la enfermedad cardiovascular es compleja. No obstante, un pequeño aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular se ha asociado con menopausia natural temprana, pero la vía causal no ha sido determinada. Por lo tanto, se recomienda la evaluación del riesgo cardiovascular e identificar a las mujeres que pueden beneficiarse con la modificación del estilo de vida (suspensión del tabaco, alimentación saludable y ejercicio) y la terapia farmacológica para prevenir las enfermedades cardiovasculares incluyendo los casos con dislipidemia. La terapia de esteroides sexuales con el único propósito de la prevención de las enfermedades cardiovasculares no se puede recomendar, basada en la falta de pruebas en mujeres con FOP<sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar FOP en una situación donde una mujer menor de 40 años de edad cursa con

amenorrea primaria y/o secundaria, y en esta última situación, estar acompañada de sofocos, vaginitis, dispareunia, disuria y dolores articulares<sup>12</sup>.

Es recomendable realizar una historia clínica completa y un examen físico para descartar otras causas de amenorrea, como son, embarazo, síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, lesiones hipotalámicas o pituitarias, hiperprolactinemia, enfermedades sistémicas, ejercicio extremo, pobre ingesta calórica y enfermedades tiroideas. Se debe interrogar sobre historia familiar de menopausia precoz e historia personal de cirugía pélvica u ovárica, quimioterapia o radioterapia y casos familiares y personales de trastornos autoinmunes (trastornos de la tiroides, diabetes, enfermedad de Addison, vitíligo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad celíaca) y de síndrome de X frágil. El examen físico debe centrarse en la constitución corporal, los caracteres sexuales secundarios y la presencia de atrofia vaginal<sup>4</sup>.

En cuanto a las pruebas de laboratorio a realizarse son: Gonadotropina coriónica humana, la cual está elevada en el embarazo, prolactina, para descartar hiperprolactinemia, como diagnósticos diferenciales más frecuentes de amenorrea, y las concentraciones de FSH y estradiol<sup>4</sup>. Los criterios para diagnóstico de FOP son: dos valores de FSH > 40 mUI/mL y estradiol sérico < 50 ng/mL con una diferencia entre 30 a 45 días que acompañen a la clínica de la paciente de amenorrea no menor de 4 meses de presentación<sup>5,6,12,13</sup>. Además, se debe evaluar la reserva ovárica con la hormona antimulleriana (AMH) y/o el conteo de folículos antrales (CFA)<sup>1,5</sup>. Diferentes puntos de corte de la AMH y del CFA han sido estudiados, encontrándose para la AMH un rango de 0,3 a 2,7 ng/mL y para el CFA de 3 a 10 folículos antrales, no obstante, una concentración de AMH inferior a 1,0 ng/mL y/o un CFA inferior a 10 folículos antrales de 2-10 mm de diámetro en ambos ovarios por ecografía transvaginal en la fase folicular temprana, es altamente sugestivo de reserva ovárica disminuida (ROD)<sup>14,15</sup>.

La prueba de estimulación con citrato de clomifeno (TECC) también ha sido utilizado para medir reserva folicular, sin embargo, no está del todo clara la utilidad<sup>11</sup>. El TECC consiste en dar tratamiento con citrato de clomifeno, vía oral, 100 mg/día, los días 5 a 9 del ciclo, e implica mediciones de FSH en suero antes (el día 3 del ciclo menstrual) y después (el día 10 del ciclo menstrual). La respuesta normal es aumento de la inhibina B y el estradiol con supresión de FSH. En los casos de una ROD, se encontrarán niveles inferiores de lo esperado de inhibina B y estradiol y elevación de FSH<sup>14</sup>, no obstante, la limitante de este estudio es la variabilidad inter-ciclo en los niveles de FSH estimulada.

Es importante mencionar que la evaluación de la reserva ovárica con las pruebas anteriormente mencionadas, no son viables para establecer el potencial de reproducción de los folículos ováricos restantes. Marcadores adicionales son necesarios para identificar el riesgo de falla ovárica e identificar que mujeres se beneficiarían con la tecnología avanzada para la preservación de la fertilidad. No obstante, en la actualidad no se dispone de biomarcadores genéticos que se puedan usar para este propósito. La evaluación genética actual se limita a las mujeres que presentan patologías reproductivas como FOP, disgenesia gonadal y amenorrea primaria, adicionando la realización de cariotipo sobre todo en pacientes cuya edad es inferior a los 35 años<sup>7</sup> y la prueba de premutación del gen FMR1<sup>1</sup>.

En caso de un cariotipo normal, la prueba genética expandida debe incluirse en el análisis para detectar anomalías cromosómicas submicroscópicas y en función de la información clínica recogida, un posible análisis de una mutación genética individual, tal como FMR1; algunos investigadores recomiendan este estudio a todas las mujeres con cese de la menstruación y concentraciones de gonadotropina elevadas antes de los 40 años de edad<sup>1</sup>.

La evaluación inmunológica con la identificación de anticuerpos anti-tiroideos, anti-núcleo, anti-ováricos y anti-adrenales podría ser útil en el

diagnóstico de la deficiencia del sistema inmune que conlleven a FOP. Sin embargo, la escasa especificidad y/o sensibilidad de las técnicas hace que su determinación sea poco útil para el diagnóstico etiológico<sup>7</sup>. No obstante, se han propuesto criterios diagnósticos para FOP autoinmune o ROD autoinmune, siendo posible este planteamiento cuando hay anticuerpos anti-ováricos (anti-receptor de LH, anti-receptor de FSH, anti-zona pelúcida, anti- cuerpo lúteo) o adrenocorticales y esteroideogénicos (anti-17 $\alpha$ -hidroxilasa, citocromo P450 del sitio de escisión de la cadena y de 21-hidroxilasa) en ausencia de enfermedad autoinmune. El diagnóstico es probable si existen anticuerpos anti-ováricos asociado a enfermedades inmunológicas (enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus tipo 1, hipoparatiroidismo, hipofisitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, vitiligo, alopecia areata, enfermedad celíaca, enfermedades inflamatorias del intestino, cirrosis biliar primaria, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, miastenia gravis), y es confirmado cuando hay anticuerpos anti-ováricos, anti-esteroideogénicos o adrenocorticales en asociación o no con enfermedad autoinmune, pero que tenga histología positiva para Ooforitis (infiltración linfocítica) y/o cuando existen anticuerpos anti-esteroideogénicos o adrenocorticales con enfermedad de Addison asociada (SPA-I o II)<sup>15</sup>.

Otras pruebas diagnósticas incluyen la ecografía transvaginal de los ovarios. Los hallazgos de un tamaño y/o un volumen ovárico normal con la presencia de un recuento alto de folículos antrales, hace menos probable el diagnóstico de FOP<sup>4</sup>. A continuación se presenta en la Tabla III el manejo diagnóstico para FOP.

## TRATAMIENTO

### Terapia de reemplazo hormonal

Existen estudios que reportan mayor riesgo cardiovascular con el uso de estrógeno en

**Tabla III. Diagnóstico de FOP.**

#### Estudio Hormonal

- 2 determinaciones de FSH > 40 mUI/ml.
- Estradiol sérico < 50 ng/ml.

#### Estudios genéticos

- Cariotipo (anormalidad en el cromosoma X).
- Prueba de premutación de FMR1.

#### Estudios de la Reserva ovárica

- Conteo de folículos antrales (< 10 folículos antrales, sugestivo de ROD)\*
- AMH (valor inferior a 1,0 ng/ml, sugestivo de ROD)\*
- Inhibina (punto de corte 40-45 pg/ml)\* \*
- Test de estimulación con citrato de clomifeno (poca utilidad)

#### Estudios inmunológicos

- Anticuerpos anti-ováricos, adrenocorticales y/o esteroideogénicos.

#### Estudios imagenológicos

- Ecosonograma trasvaginal
- Densitometría ósea (evaluación de complicaciones de FOP)

\* Tomado de Silva C, y cols<sup>15</sup>.

\*\* Tomado de American College of Obstetricians and Gynecologist<sup>16</sup>.

mujeres mayores de 50 años de edad; en una revisión realizada por Rocca y col (2012) encontraron que en los casos de mujeres menores de 50 años con FOP espontánea o quirúrgica y deficiencia temprana de estrógeno, la terapia de reemplazo hormonal mejora el riesgo cardiovascular con efecto protector sobre todo de accidentes cerebrovasculares<sup>17</sup>. Por lo tanto, the American Society for Reproductive Medicine and the International Menopause Society, han recomendado la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para pacientes con FOP<sup>13</sup>, para reducir el riesgo no solo cardiovascular sino también de osteoporosis<sup>5</sup> y aliviar los síntomas (inestabilidad vasomotora, disfunción sexual, estado de ánimo, problemas de fatiga y de la piel). El tratamiento con estrógeno generalmente se continúa hasta la edad de 50 años (considerando riesgo/beneficio) en presentaciones vía oral, transdérmica, subcutánea y/o vaginal<sup>6</sup>.

Las dosis de estrógeno vía transdérmica y transvaginal se han ajustado para imitar las concentraciones sanguíneas fisiológicas en la mitad del ciclo menstrual (aproximadamente 100 pg/mm); este tipo de presentaciones a 100  $\mu$ g/día han logrado alcanzar las concentraciones fisiológicas esperadas y tienen la ventaja de tener

un menor riesgo de tromboembolismo vascular y no tiene efecto de primer paso hepático en comparación con estrógenos orales, por lo que se recomiendan como primera línea en la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con FOP<sup>13,18</sup>.

Una vez tomada la decisión de la vía de administración del estrógeno, se debe iniciar progesterona cíclica (acetato de medroxi progesterona en dosis de 10 mg/día o progesterona natural 100-200 mg/día) por 10 a 14 días de cada mes en mujeres con útero intacto para prevenir el riesgo potencial de cáncer endometrial<sup>13</sup>. El uso de progesterona puede ser por régimen continuo para evitar el flujo menstrual o por régimen secuencial que asegura sangrado menstrual mensual, que puede ser de beneficio psicológico para algunas mujeres jóvenes. Las vías de presentación son oral, transdérmico o uterino<sup>6</sup>. En la Tabla IV se presentan los fármacos para terapia de reemplazo hormonal.

El reemplazo de andrógenos es útil en algunas situaciones, como cuando la fatiga y la pérdida del deseo sexual persisten a pesar de la sustitución de estrógenos optimizado<sup>6</sup>. Otros síntomas asociados al déficit de andrógenos son la pérdida de la sensación de bienestar, astenia física persistente, disminución global del deseo sexual, trastornos cognitivos y/o de la memoria, pérdida de la masa ósea y de la fuerza muscular. Es importante aclarar que en estos casos se debe descartar el diagnóstico de la insuficiencia androgénica en la mujer, el cual se debe plantear cuando las concentraciones de estrógenos son normales, con concentraciones de testosterona libre más bajo del rango normal para la edad reproductiva<sup>19</sup>. El parche transdérmico de testosterona 150 µg/día aplicado dos veces a la semana en el abdomen y acetato de medroxi progesterona oral 10 mg/día en los últimos 12 días de cada ciclo, producen concentraciones de testosterona libre que se aproximan al límite superior de lo normal<sup>20</sup>. No obstante, en Venezuela no están aprobados estos productos para su uso en la mujer<sup>21</sup>.

### **Terapia para densidad mineral ósea baja**

Se recomiendan los cambios en el estilo de vida, entre ellos, la realización de actividad física como levantamiento de peso, caminar y trotar. La administración de calcio elemental de 1.200 mg/día también forma parte de la terapia. En caso de pacientes con exposición inadecuada al sol, se indica la administración de vitamina D a dosis de 800 a 1000 UI/día<sup>13</sup>. Se apoyan aún más estas recomendaciones en caso de que la TRH este contraindicada o bien que la paciente se niega a su uso<sup>4</sup>.

Por último, en la osteoporosis ya documentada, se recomienda el uso de bifosfonatos, pero se debe tener una consideración especial en caso de mujeres con posibilidad de embarazos o que deseen fertilidad, debido a los efectos inciertos de los bifosfonatos sobre el feto y su vida media larga en el hueso<sup>13</sup>, al igual que en los adolescentes, porque se desconocen los efectos adversos y la seguridad en este tipo de población<sup>22</sup>.

### **Terapia psicológica**

La ansiedad y la depresión se manejan con el apoyo psicológico que puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad<sup>5</sup>.

### **Preservación de la fertilidad**

Las mujeres con FOP tienen una probabilidad del 5-10% de embarazo en algún momento después del diagnóstico<sup>6</sup>. No obstante en caso de no lograr embarazo espontáneo, la terapia para fertilidad podría realizarse mediante la donación de óvulos<sup>5</sup>, por lo tanto, se debe dar asesoramiento sobre las futuras opciones de fertilidad antes del inicio de quimioterapia o radioterapia, si es el caso. Opciones para la preservación de la fertilidad incluyen hiperestimulación ovárica con la recuperación de ovocitos, seguido de criopreservación de ovocitos, de embriones o de tejido ovárico (esta última aún se considera experimental). La mayor tasa de éxito ha sido con la fertilización in vitro con el uso de ovocitos



**Tabla IV.** Fármacos para terapia de reemplazo hormonal.

| Fármacos   | Vía de administración             | Dosis estándar        | Dosis bajas | Dosis continua | Dosis cíclica |
|--|-----------------------------------|-----------------------|-------------|----------------|---------------|
| Estrógenos equinos conjugados (EEC) (Premarin®)                      | Oral                              | 0,625 mg              | 0,30 mg     |                |               |
| Estrógenos equinos conjugados (Premarin®)                            | Vaginal                           | 0,625 mg/1gr de crema |             |                |               |
| 17-Beta-estradiol transdérmico (Climaderm®)                          | Transdérmico                      | 50 µg - 37,5 µg       | 25 µg       |                |               |
| 17-Beta-estradiol oral (Estrofem®, Prodynova®)                       | Oral                              |                       | 1 mg        |                |               |
| Estriol en óvulos y crema (Ovestin®)                                 | Vaginal                           | 0,5 mg<br>3,5 mg      |             |                |               |
| Estriol comprimidos (Ovestin®)                                       | Oral                              | 2 mg                  | 1 mg        |                |               |
| Acetato de medroxiprogesterona (AMP) (Provera®)                      | Oral                              |                       |             | 2,5 mg         | 5 mg          |
| Progesterona natural micronizada (Geslutin®, Progendo®, Utrogestan®) | Oral<br>Vaginal                   |                       |             | 100 mg         | 200 mg        |
| Levonorgestrel sistema de liberación intrauterina (Mirena®)          | Intrauterino (duración de 5 años) |                       |             |                | 20 mcg        |
| EEC + AMP (Premelle cíclico®)  | Oral Continuo-secuencial          | 0,625/5 mg            |             |                |               |

Modificado de Angelino y cols<sup>21</sup>.

donantes. Esto ha sido asociado con una tasa de nacidos vivos de un 30 a 40% por embrión transferido<sup>4</sup>.

En resumen, ante la evaluación general de una mujer, es importante considerar la posibilidad del diagnóstico de falla ovárica prematura, sobre todo si existen factores de riesgo para la misma. Se debe sospechar en mujeres menores de 40 años de edad que cursen con amenorrea primaria y/o secundaria. Por tanto, siempre es recomendable realizar una historia clínica completa y un examen físico en búsqueda de las causas más frecuentes de amenorrea, incluyendo en el protocolo para su estudio concentraciones de gonadotropina coriónica humana, prolactina,

TSH, T4L y en casos de probable FOP medir concentraciones de FSH, estradiol, AMH, además de la realización de ecosonograma trasvaginal y CFA. La evaluación inmunológica solo se deberá solicitar en casos de sospecha de deficiencia del sistema inmune que conlleven a FOP (anticuerpos anti-tiroideos, anti-núcleo, anti-ováricos y anti-adrenales), y el cariotipo solo en pacientes menores de 35 años de edad con alta sospecha del diagnóstico. Por último, se deberá recomendar la TRH para pacientes con diagnóstico confirmado de FOP, con el fin de reducir el riesgo no solo cardiovascular, sino también de osteoporosis y aliviar los síntomas. Además, se debe apoyar el tratamiento farmacológico con la terapia psicológica y la evaluación de la fertilidad cuando ella sea requerida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wood M, Rajkovic A. Genomic markers of ovarian reserve. *Semin Reprod Med* 2013;31:399-415.
2. Colao E, Granata T, Vismara M, Bombardiere F, Nocera D, Luciano E, Perrotti N, Malatesta P. A case of premature ovarian failure in a 33-year-old woman. *Case Rep Genet* 2013;2013: Article ID 573841, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/573841>.
3. Shuster L, Rhodes D, Gostout B, Grossardt B, Rocca W. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161-171.
4. Cox L, Liu J. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health* 2014;6:235-243.
5. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature ovarian failure: a critical condition in the reproductive potential with various genetic causes. *Int J Fertil Steril* 2014;8:1-12.
6. Goswami D, Conway G. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11:391-410.
7. Scucces M. Insuficiencia ovárica prematura. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008;68:263-276.
8. Şükür Y, Kıvançlı I, Özmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014;15:190-196.
9. Chand A, Harrison C, Shelling A. Inhibin and premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2010;16:39-50.
10. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang JM. Alterations of ovarian reserve tests in human immunodeficiency virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:313-317.
11. Wellons M. Cardiovascular disease and primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med* 2011;29: 328-341.
12. Scaglia J. Falla ovárica prematura. *RAEM* 2007;44: 242-247.
13. Rafique S, Sterling E, Nelson L. A new approach to primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:567-586.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1407-1415.
15. Silva C, Yamakami L, Aikawa N, Araujo D, Carvalho J, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427-430.
16. American College of Obstetricians and Gynecologist. Ovarian reserve testing. Committee Opinion No. 618. *Obstet Gynecol* 2015;125:268-273.
17. Rocca W, Grossardt B, Miller V, Shuster L, Brown R. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272-277.
18. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, Kresge C, Folkerd E, Dowsett M, F. Hayes D, A. Decker D. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Practice* 2012;8:144-149.
19. Osuna J. Deficiencia de andrógenos en la mujer. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:11-13.
20. Pacheco J. Falla ovárica precoz. *An Fac Med* 2010;71:191-200.
21. Angelino M, Bajares M, Pizzi R. Consenso Venezolano de Menopausia. Actualización 2008. Ateproca C.A. Caracas, Venezuela, 2008.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Committee opinion No 605. *Obstet Gynecol* 2014;124:193-197.