

## INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA.

*Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Jorly Mejía-Montilla<sup>2</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(3): 132-142

### RESUMEN

La función ovárica normal puede ocasionalmente ser interrumpida por procesos patológicos de etiología no siempre bien determinada, entre las causas más comunes están las anomalías genéticas y cromosómicas, los daños autoinmunes y los tratamientos oncológicos. La insuficiencia ovárica prematura es una enfermedad ginecológica poco frecuente, afecta aproximadamente al 1% de las mujeres menores de 40 años y al 0,1% de las mujeres menores de 30 años. Clínicamente está caracterizada por provocar trastornos menstruales, infertilidad y diversos problemas de salud como consecuencia del hipogonadismo hipergonadotrófico. Los avances en la investigación han mejorado el conocimiento de esta condición, no obstante, la etiología, el diagnóstico y las estrategias de intervención óptimas para esta condición siguen siendo poco conocidas. Por ello, cada médico tiene la responsabilidad de seleccionar las terapias para cada paciente, basado en el conocimiento de la patogénesis de la afección, así como de las opciones contemporáneas de reemplazo hormonal y tratamiento de la infertilidad que permitan diseñar un enfoque terapéutico adecuado y con frecuencia multidisciplinario. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de la etiología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura.

**Palabras clave:** Insuficiencia ovárica prematura; infertilidad; etiología; diagnóstico; tratamiento.

## PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY.

### ABSTRACT

Pathologic processes whose etiology is not always well determined can occasionally interrupt normal ovarian function; among the most common causes are genetic and chromosomal abnormalities, autoimmune damage, and oncologic treatments. Premature ovarian failure is a rare gynecological disease, affecting approximately 1% of women under 40 years of age and 0.1% of women under 30 years of age. It is clinically characterized by causing menstrual disorders, infertility, and various health problems because of hypergonadotrophic hypogonadism. Advances in research have improved the understanding of this condition. However, the etiology, diagnosis, and optimal intervention strategies for this condition remain poorly understood. Therefore, each clinician has the responsibility to select therapies for each patient based on knowledge of the pathogenesis of the condition as well as contemporary hormone replacement and infertility treatment options that allow for the design of an appropriate and often multidisciplinary therapeutic approach. The aim of this review is to provide an overview of the etiology, diagnosis, and treatment of premature ovarian insufficiency.

**Keywords:** Premature ovarian insufficiency; infertility; etiology; diagnosis; treatment.

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es definida como hipogonadismo hipergonadotrófico

en mujeres diagnosticadas antes de los 40 años de edad. Esta condición también fue conocida como "cese prematuro de la función ovárica" y "menopausia prematura"<sup>1</sup>, sin embargo, los

Artículo recibido en: marzo 2022. Aceptado para publicación en: septiembre 2022.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com.

términos previamente utilizados generalmente son inexactos, ya que también existen casos que conservan cierto grado de producción de estrógenos, ciclos intermitentes de menstruaciones regulares e incluso embarazos espontáneos entre las pacientes con diagnóstico de IOP. Esto significa que este diagnóstico no equivale a la incapacidad para lograr el embarazo<sup>1,2</sup>. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de la etiología, diagnóstico y tratamiento de la IOP.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la IOP en mujeres menores de 40 años es aproximadamente el 1,1% de la población femenina<sup>3</sup>. Los resultados de investigaciones multi-étnicas transversales muestran que la incidencia varía en función de la etnia y es mayor en mujeres africanas y latinoamericanas<sup>1</sup>. La prevalencia en Suecia es del 1,9% (90% de los casos son por causas no iatrogénicas), mientras que en China es de 2,75%<sup>1,4</sup>. Un estudio israelí afirma que la incidencia de nuevos diagnósticos por cada 100.000 personas/año se duplicó durante el periodo 2009-2016, comparado con el periodo 2000-2008 (4,5 casos comparado con 2,0 casos)<sup>5</sup>.

## ETIOLOGÍA

El desarrollo normal de los ovarios depende de una serie de acontecimientos organizados y continuos. La naturaleza multi-etapa del proceso lo hace vulnerable a diferentes causas potenciales de disfunción ovárica. La fisiopatología de la IOP puede dividirse en dos categorías principales<sup>6</sup>: agotamiento acelerado de la reserva de folículos ováricos y disminución de la producción de esteroides sexuales con preservación del número de ovocitos normales.

Entre 75-90% de los casos de IOP son causados por el agotamiento de la reserva de folículos ováricos secundaria a diferentes factores que pueden conducir al agotamiento prematuro de la reserva de folículos ováricos. Entre ellos pueden distinguirse enfermedades genéticas (incluidas afecciones metabólicas), sustancias tóxicas, factores ambientales y condiciones auto-inmunes.

Las tasas de incidencia de IOP idiopática se han multiplicado por 3, a diferencia de la de origen genético, como el síndrome de Turner, que se ha mantenido estable, según los informes estadísticos del periodo 2009 - 2016, en comparación con los años 2000 - 2008<sup>5</sup>.

## CAUSAS GENÉTICAS

Las causas genéticas del fallo ovárico primario incluyen anomalías cromosómicas o defectos genéticos individuales. Su frecuencia es de aproximadamente 10-13%<sup>7</sup>. Las aneuploidías del cromosoma X incluyen: Síndrome de Turner (45, XX), formas en mosaico (45, X / 46, XX y 45, X/47, XXX), trisomía X (47, XXX), deleciones X, translocaciones autosómicas pueden provocar IOP.

### Síndrome de Turner.

Entre las anomalías cromosómicas más comunes asociadas al desarrollo de la IOP está el síndrome de Turner, que es la anomalía cromosómica más común en los humanos, con incidencia aproximada de 1:2500 nacidos vivos. La principal disfunción del sistema reproductivo en las mujeres con síndrome de Turner son anomalías ováricas, que van desde presencia de pequeñas cantidades de tejido conjuntivo y folículos atrésicos hasta la agenesia completa de los ovarios. Se ha demostrado que la IOP en pacientes con síndrome de Turner está caracterizada por la pérdida prematura de ovocitos<sup>8</sup>.

### Premutación del gen FMR1.

Otra anomalía cromosómica común en esta condición es el síndrome del cromosoma X roto. Existe evidencia de fuerte correlación entre la IOP y la "premutación" del gen FMR1 observada en el síndrome del cromosoma X frágil. La mutación es dinámica, caracterizada por duplicación de un segmento del gen con una secuencia de tres nucleótidos - CGG. Los alelos con menos de 40 reproducciones de CGG son normales, de 40 a 55 repeticiones son considerados de "zona gris", de 55 a 200 repeticiones son incluidos en lo que puede ser considerado como permutación y más de 200 reproducciones es considerado mutación.

El porcentaje de portadores de premutaciones entre las mujeres con IOP familiar es del 14% y en aquellas de tipo espontáneo es cercana al 2%<sup>9</sup>. El número de repeticiones CGG parece influir en el momento de la aparición de la menopausia. Una investigación demostró asociación entre la edad media de aparición de la menopausia y el número de repeticiones de nucleótidos CGG. En mujeres con presencia de 55 a 60 repeticiones, la edad promedio era de 50 años, mientras que en aquellas con 60 a 110 repeticiones, la edad promedio disminuye hasta los 45 años<sup>10</sup>.

La patogénesis del fallo ovárico relacionada con la premutación de FMR1 aún es desconocida. Algunos estudios indican que puede ser mediado por el efecto tóxico causado por el aumento de la expresión del ARN mensajero como la causa más probable. A diferencia de los casos de premutación, en la mutación completa del gen FMR1, caracterizada por retraso mental, no ha sido posible demostrar correlación entre el defecto genético y la aparición de IOP. En la premutación, existe baja producción de la proteína FMR1 comparado con la ausencia de transcripción en la mutación completa<sup>11</sup>.

La premutación del gen FMR1 posee la tendencia de transmitirse a generaciones posteriores, llevando a acumulación aditiva de las reproducciones CGG de los pacientes portadores, dando lugar a la aparición de la mutación. Previamente se consideró que la presencia de la premutación FMR1 no presentaba manifestaciones clínicas, sin embargo, algunos pacientes (independientemente del sexo), pueden sufrir el síndrome de temblor-ataxia asociado al cromosoma X frágil, caracterizado por cambios cognitivos leves y alteraciones del comportamiento<sup>12</sup>. La mutación completa está caracterizada por reducción marcada del rendimiento intelectual y es una causa común de deterioro intelectual. Los pacientes con esta premutación tienen mayor riesgo de tener hijos con discapacidad intelectual<sup>13</sup>.

La IOP aparece en menos de un tercio de los pacientes con la premutación del gen FMR1. El resto de las portadoras presentan menstruaciones

regulares a pesar de los cambios hormonales producto de la reserva ovárica reducida. A pesar de la regularidad de los ciclos ovulatorios en las pacientes con la premutación, la duración completa de los ciclos menstruales y la fase folicular es más corta (12,9 días comparado con 14,5 días). Las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH) son más altas (promedio de 21 UI/L comparado con 11 UI/L) y esta elevación de las concentraciones está acompañada de disminución de las concentraciones de inhibina B en la fase folicular y de las concentraciones de inhibina A y la progesterona en la fase lútea, comparado con los controles sin la premutación<sup>14</sup>.

#### **Otras alteraciones cromosómicas.**

Se ha demostrado que la región comprendida entre Xq13.3 y Xq27 es crítica para la función ovárica normal (Xq23-Xq27 y Xq13-Xq21), por lo que las translocaciones equilibradas del autosoma X o que albergan mutaciones puntuales en esta región se han asociado a la IOP<sup>7</sup>.

Otros defectos genéticos asociados a la IOP incluyen mutaciones en los genes FOXL2, eIF4ENIF1, STAG3, NR5A1, BMP15, relativas a receptores de hormonas foliculotrópicas o a enzimas esteroideas. Sin embargo, la frecuencia de la mayoría de estos factores genéticos es muy baja y es imposible realizar un conjunto de pruebas genéticas más allá del uso científico y de investigación<sup>6</sup>.

#### **GALACTOSEMIA**

La IOP es común en mujeres con galactosemia. La forma clásica de galactosemia es causada por la deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), producto de la mutación en el gen GALT localizado en el cromosoma 9p13. Su incidencia varía entre 1:16.000 y 1:60.000. La galactosa es necesaria para el metabolismo energético y la glucosilación de moléculas complejas. Esta puede provenir de fuentes exógenas (dietéticas, principalmente la lactosa de los productos lácteos) o de la producción endógena. La deficiencia de la enzima GALT lleva a acumulación de galactosa y sus

metabolitos, causando anomalías secundarias de glucosilación<sup>15</sup>. La sintomatología generalmente aparece durante las primeras semanas de vida e incluyen alteraciones hepáticas, renales y aparición de cataratas. Una dieta restringida en galactosa puede eliminar rápidamente estos primeros síntomas, sin embargo, aun logrando el cumplimiento de estas restricciones dietéticas es imposible evitar el desarrollo de complicaciones como deterioro cognitivo, alteraciones neurológicas (temblor, ataxia, apraxia del habla), anomalías óseas, depresión y trastornos de ansiedad<sup>16</sup>. El hipogonadismo posiblemente está causado por los efectos tóxicos de los metabolitos de la galactosa (en especial, la galactosa-1-fosfato), que no pueden eliminarse<sup>17</sup>. Otro posible mecanismo serían las anomalías en el contenido de carbohidratos en las gonadotropinas que puede reducir su bioactividad<sup>15</sup>.

### **CAUSAS IATROGÉNICAS**

Las causas más comunes de IOP inducida por sustancias tóxicas son el uso de quimioterapia y radioterapia. Los quimioterapéuticos que tienen efectos perniciosos sobre los ovarios pueden dividirse en tres grupos, dependiendo de la probabilidad de daño gonadal. Los fármacos como clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, busulfán, procarbazona y dacarbazina son algunos de los fármacos con efectos tóxicos sobre los ovarios. Entre las sustancias con mayor probabilidad de causar daño están vinblastina, cisplatino e imatinib. Por otra parte, fármacos como metotrexato, fluorouracilo, vincristina y mitomicina tienen menores probabilidades de causar IOP<sup>18</sup>. Algunos de estos medicamentos mencionados anteriormente, especialmente aquellos pertenecientes al grupo I, como la ciclofosfamida, se utilizan tanto para el tratamiento del cáncer como para otras enfermedades auto-inmunes sistémicas (colagenopatías). Las pacientes tratadas con estos fármacos tienen mayor riesgo de desarrollar IOP irreversible durante el tratamiento.

A diferencia de las terapias citotóxicas, los ovocitos y el estroma ovárico son notablemente

sensibles a la radioterapia. El daño ovárico depende de la dosis y de la edad de la paciente. En algunos estudios sobre la dosis de radiación que causaría insuficiencia ovárica en el 97,5% de las pacientes serían, al nacer de 20,3 Gy, a los 10 años de 18,4 Gy, a los 20 años de 16,5 Gy y a los 30 años dosis de 14,3 Gy. Todos los tratamientos de radiación en la zona pélvica probablemente provocarán daños irreversibles en los ovarios<sup>19</sup>.

### **CONDICIONES AUTO-INMUNES**

Las pruebas de una etiología auto-inmune se basan en la presencia de ooforitis linfocítica, la asociación con otros trastornos auto-inmunes y los auto-anticuerpos contra antígenos ováricos. La ooforitis linfocítica aislada en la IOP es poco frecuente, ya que sólo se da en el 3% de las pacientes; ésta se caracteriza por la infiltración celular de las células de la teca de los folículos en crecimiento por macrófagos, células asesinas naturales, linfocitos T, células plasmáticas y linfocitos B. El objetivo principal del ataque auto-inmune son las células productoras de esteroides, sin dañar los folículos primordiales y primarios<sup>1</sup>.

Los procesos auto-inmunes fueron considerados por primera vez como causa de la IOP cuando se observó la aparición de insuficiencia suprarrenal y ovárica concurrentes. Aproximadamente el 20% de los pacientes con insuficiencia ovárica primaria ya han sido diagnosticados con otras enfermedades endocrinas auto-inmunes concomitantes como la enfermedad tiroidea auto-inmune (enfermedad de Graves y de Hashimoto), enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1 y trastornos no endocrinos, incluida candidiasis crónica, púrpura trombocitopénica idiopática, vitiligo, alopecia, anemia hemolítica auto-inmune, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn. Hasta 40-50% de las pacientes con insuficiencia ovárica primaria tiene anticuerpos positivos para al menos un órgano específico<sup>20</sup>.

Existen varias interacciones entre las condiciones auto-inmunes de la corteza suprarrenal y del tejido ovárico. Aproximadamente 4% de las mujeres con genotipo normal e IOP presentan inflamación auto-inmune linfocítica del tejido ovárico con anticuerpos positivos contra la corteza suprarrenal. Además, 3% de las mujeres con IOP espontánea desarrollan insuficiencia suprarrenal (riesgo de 300 veces mayor en comparación con la población general)<sup>21</sup>. Si la condición está asociada con una enfermedad auto-inmune suprarrenal es posible observar la intensa infiltración linfocítica de los folículos. Los trastornos menstruales causados frecuentemente aparecen varios años antes del desarrollo de la insuficiencia suprarrenal sintomática, lo que puede ser considerado como predictor diagnóstico útil<sup>22</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de IOP, es necesario investigar de forma exhaustiva los antecedentes endocrinos. Sintomatología como anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal difuso, debilidad generalizada, fatiga, polidipsia o hiperpigmentación de la piel pueden sugerir insuficiencia suprarrenal. En las pacientes con sospecha de enfermedad ovárica auto-inmune, y sin sintomatología sugestiva de insuficiencia suprarrenal, es necesario determinar anticuerpos contra la corteza suprarrenal y contra la 21-hidroxilasa<sup>23</sup>. Si se confirma la presencia de anticuerpos, el riesgo de insuficiencia suprarrenal es de aproximadamente 50% y la paciente debe ser remitida para seguimiento por endocrinología<sup>22</sup>.

En las mujeres con IOP causada por trastornos auto-inmunes también debe evaluarse la función tiroidea. Para ello, a cada paciente se le deben determinar las concentraciones de tirotrópina, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. Si los anticuerpos son positivos, las concentraciones de tirotrópina deben controlarse anualmente<sup>23</sup>. Aunque el hipotiroidismo no tratado no supone una amenaza inminente para la vida, si afecta la calidad de vida, y puede tener un grave impacto en el desarrollo neurocognitivo del feto en caso de embarazo. Por otra parte, un número de pacientes con IOP pueden tener el síndrome de hipopituitarismo poliglandular auto-inmune

tipo I o tipo II, que está asociado a presencia de auto-anticuerpos contra diversas glándulas y órganos endocrinos. También existen informes de asociación entre miastenia gravis e IOP<sup>24</sup>.

## SINTOMATOLOGÍA

Las manifestaciones características de la IOP son ciclos menstruales anormales (oligomenorrea y/o amenorrea), niveles elevados de FSH y hormona luteinizante con síntomas del espectro de deficiencia estrogénica (calores, resequedad vaginal y disminución de la densidad mineral ósea). La ausencia de síntomas de hipoestrogenismo no excluye la posibilidad de la presencia de esta afección, ya que 50-75% de las pacientes experimentan insuficiencia de la función ovárica de forma intermitente<sup>25-27</sup>.

En mujeres jóvenes que experimentan menstruaciones irregulares durante al menos tres meses consecutivos, la evaluación de la IOP debe realizarse en forma inmediata. La pérdida de la regularidad menstrual puede ser el primer signo de insuficiencia ovárica y de la deficiencia estrogénica asociada. La mayoría de las mujeres con IOP tienen una pubertad normal con periodos regulares antes de desarrollar la insuficiencia ovárica<sup>28</sup>. Los síntomas vasomotores pueden aparecer incluso antes de las alteraciones de los ciclos menstruales, justo antes de la menstruación, momento en el cual las concentraciones de estrógenos son más bajas. Las mujeres que utilizan métodos anticonceptivos hormonales experimentan síntomas vasomotores durante la parte del ciclo en la que no consumen el tratamiento<sup>29</sup>.

Varios estudios han demostrado que la IOP puede estar asociada a pequeños aumentos tanto de la mortalidad total como por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular isquémica<sup>30,31</sup>. Sin embargo, los datos actuales son insuficientes para recomendar la terapia hormonal de reemplazo sólo por este motivo. Existen informes que reportan que las mujeres menores de 45 años, las cuales han sido sometidas a ooforectomía bilateral y que no han sido tratadas con terapia

de reemplazo hormonal, tienen mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo<sup>32</sup>. También es necesario atender la salud mental de las pacientes con diagnóstico de IOP; se ha demostrado mayor frecuencia de depresión y trastornos de ansiedad en este grupo de pacientes comparado con la población general<sup>29,33</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Es esencial el diagnóstico oportuno de esta enfermedad, ya que más del 50% de las mujeres con IOP consultan a un promedio de tres médicos antes de ser diagnosticadas. El retraso de 5 años en el diagnóstico afecta a una cuarta parte de las pacientes<sup>34</sup>. De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, el diagnóstico de IOP es realizado por la presencia de amenorrea/oligomenorrea durante más de cuatro meses y concentraciones elevadas de la FSH (valores superiores a 25 IU/L), medidas entre el segundo y cuarto día del ciclo menstrual, confirmado por lo menos dos veces con un intervalo de 4 semanas<sup>23</sup>. Esto se aplica a las mujeres de menos de 40 años, incluso a las pacientes de más de 40 años, pero con inicio de los síntomas antes de los 40 años.

La ecografía transvaginal permite realizar un diagnóstico bastante preciso de la IOP. Sin embargo, es necesario recordar que los folículos antrales activos desde el punto de vista endocrino pueden visualizarse en cerca del 75% de las mujeres con esta condición. Los hallazgos ecográficos característicos de la inflamación auto-inmune son aumento de volumen de los ovarios con grandes quistes foliculares luteinizados de gran tamaño<sup>25</sup>. La hormona antimulleriana es un indicador importante de la disminución de la reserva ovárica, sin embargo, no se utiliza para establecer el diagnóstico. Sin embargo, en ausencia de esos hallazgos, el cambio en la regularidad de la menstruación en todos los casos debe ser una razón para iniciar la evaluación diagnóstica<sup>35,36</sup>.

El diagnóstico precoz en las mujeres con síntomas clínicos es fundamental para prevenir el

desarrollo de osteoporosis. La IOP es un factor de riesgo significativo para la pérdida de masa ósea y el desarrollo de osteoporosis<sup>37-39</sup>. Por lo tanto, es necesario que el diagnóstico de las pacientes afectadas incluya pruebas de densidad ósea. La confirmación de la osteoporosis requiere tratamiento con terapia hormonal de reemplazo y medición de la densidad ósea de seguimiento a los 5 años<sup>23</sup>.

Las posibilidades diagnósticas más prometedoras están relacionadas con el uso diagnóstico de biomarcadores séricos. Existen varias proteínas que participan en la patogénesis de la IOP y que pueden constituir nuevos biomarcadores de esta enfermedad<sup>40</sup>. Un resumen de los valores de estas proteínas se muestra en la tabla 1.

Las concentraciones de citoquinas de la familia de señalización de la interleucina 17 no sólo intervienen en la respuesta inmunitaria, sino que también son un elemento crucial en el desarrollo de neoplasias malignas. Concentraciones elevadas de IL-17 en pacientes con cáncer de ovario tienen mejor pronóstico. Otra proteína que es un factor pronóstico en el cáncer de ovario es el receptor 1 del interferón gamma. La sobre-expresión conduce a disminución de la inmunogenicidad y el mismo mecanismo podría aparecer en las pacientes que padecen IOP. La disminución de la interleucina 29 puede estar implicada en la respuesta auto-inmune<sup>40</sup>.

La disminución de las concentraciones de la proteína neurturina podría estar relacionada con problemas de maduración de los folículos o de ovulación<sup>40</sup>. La disminución de la proteína Frizzled-5, un receptor de la proteína Wnt5a, puede afectar la fertilidad al inhibir la interacción entre la FSH y su receptor, llevando a un aumento de las concentraciones de la hormona<sup>41,42</sup>. Las concentraciones de la proteína Soggy-1 están disminuidas en pacientes con IOP. Resultados de ensayos clínicos han demostrado que las concentraciones de proteína Serpin D1, metaloproteinasas de la matriz 7 y molécula de adhesión intercelular 3 también son más bajas en este grupo de pacientes<sup>40,43</sup>, mientras que

la proteína afamina es el único marcador que aumentó en las mujeres con IOP<sup>40</sup>. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar estos resultados.

Las pruebas de cariotipo son un componente importante del diagnóstico de la IOP y deben realizarse como parte de la evaluación primaria en todas las pacientes, independientemente de la presencia del fenotipo del síndrome de Turner.

La edad de inicio y los antecedentes obstétricos no excluyen las anomalías cromosómicas, ya que existen casos de mujeres con anomalías cromosómicas que afectan al cromosoma X y que desarrollan IOP después de los embarazos. Las pacientes con material genético del cromosoma Y deben ser sometidas a ooforectomía bilateral debido al mayor riesgo de neoplasias gonadales, sin embargo, la presencia simultánea de esta condición con la IOP es rara<sup>44</sup>.

**Tabla I.** Proteínas candidatas a biomarcadores séricos de insuficiencia ovárica prematura.

Proteína	Concentraciones séricas en pacientes con insuficiencia ovárica prematura	Características
Familia de señalización de la interleucina 17 IL-17F IL-17R IL-17C	↓	Factor pronóstico en el cáncer de ovario.
Receptor 1 de interferón gamma	↓	Factor pronóstico en el cáncer de ovario.
Interleucina 29	↓	Implicado en la respuesta autoinmune.
Neurturina	↓	Maduración del folículo y ovulación.
Frizzled-5	↓	Receptor de la proteína Wnt5a - inhibidor de la hormona foliculoestimulante
Soggy-1	↓	Influye en el desarrollo testicular y la espermatogénesis.
Cofactor de heparina II (Serpín D1)	↓	Factor de coagulación y cofactor de la heparina y el dermatán sulfato.
Metaloproteinasa de la matriz -7 (MMP-7)	↓	Interviene en la descomposición de la matriz extracelular durante la ovulación y la menstruación.
Molécula de adhesión intercelular 3	↓	Participa en la adhesión celular, fagocitosis y regulación de la respuesta inmunitaria.
Afamina	↑	Marcador de estrés oxidativo.

## MANEJO

El manejo de la IOP consta de dos elementos principales: terapia hormonal de reemplazo y tratamiento de la infertilidad. Una vez diagnosticada la condición, las pacientes deben ser tratadas de inmediato, aunque se deben recordar otros aspectos como el impacto negativo a largo plazo, salud emocional, endocrinopatías autoinmunes y la osteoporosis.

## TRATAMIENTO HORMONAL

La piedra angular del tratamiento de la IOP es la suplementación de estrógenos, cuya acción incluye la prevención de la osteoporosis. En menor medida, también disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares, atrofia genitourinaria y alivia los síntomas que afectan la calidad de vida de las mujeres (calores, sudoración nocturna, trastornos del sueño y resequeza vaginal)<sup>45</sup>.

El 17 $\beta$ -estradiol, el etinilestradiol y los estrógenos equinos conjugados pueden utilizarse en la terapia, sin embargo, se prefiere el estradiol al etinilestradiol o a los estrógenos equinos conjugados, teniendo en cuenta la salud ósea y cardiovascular. La terapia hormonal de reemplazo o un anticonceptivo hormonal combinado debe indicarse hasta que se alcance la edad media de la menopausia natural, a menos que estén contraindicados<sup>46</sup>. La vía de administración debe ser individualizada dependiendo de la presencia de factores de riesgo específicos<sup>40</sup>. Para aquellas pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso o con antecedentes de eventos tromboembólicos, hipertensión, obesidad o migrañas recurrentes, un sistema de administración transdérmica de estrógenos es más recomendable por su mejor perfil de seguridad<sup>23,40</sup>. Si no existen contraindicaciones adicionales para el uso de la terapia hormonal de reemplazo, se recomienda su uso hasta los 50 años de edad<sup>23</sup>. Aunque la frecuencia de embarazos espontáneos en mujeres con IOP es baja y oscila entre 5-10%, se debe advertir a las pacientes que la terapia hormonal de reemplazo no es anticonceptivo<sup>46</sup>.

El tratamiento adecuado de la reducción de la densidad mineral ósea en la IOP consiste en la administración de terapia hormonal de reemplazo, calcio y suplementos de vitamina D para las mujeres con un estado de vitamina D y/o una ingesta de calcio inadecuados. Los bifosfonatos no son el tratamiento de primera línea en las mujeres con insuficiencia ovárica primaria<sup>40</sup>.

El tratamiento con andrógenos también podría considerarse para las mujeres con IOP, aunque los estudios sobre los efectos a largo plazo son limitados. La terapia de sustitución de andrógenos se sugiere para indicaciones como trastornos de memoria, alteraciones neurológicas, disminución de la función sexual y de la densidad ósea. Se recomienda la evaluación de la terapia después de 2 - 3 meses. La vía de administración es similar a la del tratamiento con estrógenos y progesterona, dependiendo de las preferencias de la paciente<sup>40</sup>.

## **TRATAMIENTO NO HORMONAL**

Para la prevención y el tratamiento de algunas secuelas de la IOP, especialmente la osteoporosis y los trastornos cardiovasculares, la recomendación principal es el cese del hábito tabáquico, moderar el consumo de alcohol, seguir una dieta equilibrada, mantener el peso corporal saludable y realizar ejercicio regular.

El tratamiento con células madre se considera eficaz en la IOP y la infertilidad debido a su potencial de autorrenovación y regeneración. Existen diferentes tipos de células madre, como las células madre mesenquimales, de tejidos extraembrionarios, pluripotentes inducidas y ováricas. Varios estudios han confirmado que los trasplantes de células madre en ratones con IOP provocan una producción de óvulos y pueden tratar la infertilidad relacionada<sup>47</sup>.

Tratamientos con gonadotropina coriónica humana, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y corticosteroides no tienen eficacia confirmada en este grupo de pacientes<sup>40</sup>.

Dado que el diagnóstico de la IOP tiene un impacto negativo en el bienestar emocional y psicológico, se recomienda identificar la necesidad de apoyo psicológico adecuado, asesoramiento u otros tipos de terapia, ya sea en grupo o individual<sup>46</sup>.

## **TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD**

Alrededor del 75% de las mujeres diagnosticadas con IOP tienen folículos antrales potencialmente funcionales y la probabilidad de ovulación espontánea es aproximadamente del 4-5%<sup>48</sup>. Las pruebas histológicas y endocrinas apuntan a la posibilidad de luteinización inadecuada del folículo como el mecanismo patológico más común que impide la ovulación y la concepción. Sumado a esto, la razón de la infertilidad parece ser las altas concentraciones de FSH que estimulan el reclutamiento de una cantidad anormal de folículos en el ciclo previo<sup>25</sup>.



Es necesario informar a la paciente que no existen métodos eficaces para mejorar la función ovárica y promover la concepción natural. El tratamiento recomendado para la infertilidad es la fecundación in vitro con óvulos de donante. Este es el método recomendado para las mujeres con IOP independientemente de la etiología. La eficacia del método está confirmada por un estudio en el que un grupo sometido a un total de 90 ciclos de tratamiento, mostró una probabilidad acumulada de concepción en tres ciclos del 90%<sup>49</sup>.

La activación in vitro es un método novedoso que permite a las pacientes que sufren de IOP activar sus folículos inactivos residuales. El procedimiento consiste en la criopreservación del tejido ovárico, el tratamiento con un inhibidor de la fosfatasa y tensina homóloga y un activador de la fosfatidilinositol-3-quinasa y el posterior autotransplante. Los resultados han sido prometedores, pero se necesitan estudios futuros para desarrollar un método no invasivo que permita predecir la presencia de folículos residuales. El procedimiento de activación in vitro podría ser también una solución para las mujeres que sufren otras disfunciones ováricas, así como para las niñas en edad prepuberal<sup>50</sup>.

La transposición ovárica es otro método, caracterizado por el reposicionamiento quirúrgico durante la laparotomía o laparoscopia. Se recomienda especialmente a las pacientes preparadas para la radioterapia, ya que los ovarios podrían desplazarse mucho más allá del campo de radiación previsto<sup>51</sup>.

## CONCLUSIÓN

La IOP es una enfermedad de etiología muy variada cada vez más común que puede tener consecuencias de gran alcance para la salud física y mental de la mujer. Estas pacientes tienen necesidades únicas que requieren una atención especial. El diagnóstico y el tratamiento tempranos son cruciales. Es necesario considerar nuevos enfoques de manejo teniendo en cuenta no sólo la fertilidad, sino también la sexualidad de la paciente. Los problemas de fertilidad son una

de las dificultades más graves en este grupo de mujeres. La mejora del pronóstico y del potencial de fertilidad es posible cuando se conocen mejor las causas de esta condición. Esta comprensión también facilitaría una mejor orientación y gestión de las pacientes. Por otra parte, los médicos tienen la responsabilidad de informar que la IOP no trata puede aumentar el riesgo de muerte prematura y de enfermedad cardiovascular. La pieza central del tratamiento es asesoramiento adecuado, apoyo psicológico y terapia de reemplazo hormonal, que debería recomendarse en todos los casos.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny* 2018;17:105-108.
2. Torrealday S, Pal L. Premature menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:543-557.
3. Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, Xiang YB, Ji BT, Yu-Tang, Zheng W, Shu XO. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597.
4. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health* 2018;18:175.
5. Gruber N, Kugler S, de Vries L, Brener A, Zung A, Eyal O, Rachmiel M, Koren I, Tenenbaum-Rakover Y, Hershkovitz E, et al. Primary ovarian insufficiency nationwide incidence rate and etiology among israeli adolescents. *J Adolesc Health* 2020;66:603-609.
6. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, Panay N. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas* 2021;147:53-63.
7. França MM, Mendonca BB. Genetics of primary ovarian insufficiency in the Next-Generation Sequencing Era. *J Endocr Soc* 2019;4:bvz037.
8. Gardner RJ. Chromosomes and clinical anatomy. *Clin Anat* 2016;29:540-546.
9. Friedman-Gohas M, Orvieto R, Michaeli A, Aizer A, Kirshenbaum M, Cohen Y. Dysregulation of anti-Mullerian hormone expression levels in mural granulosa cells of FMR1 premutation carriers. *Sci Rep* 2021;11:14139.
10. Sodhi DK, Hagerman R. Fragile X Premutation: Medications, therapy and lifestyle advice. *Pharmgenomics Pers Med* 2021;14:1689-1699.

11. Wang JY, Grigsby J, Placido D, Wei H, Tassone F, Kim K, Hessel D, Rivera SM, Hagerman RJ. Clinical and molecular correlates of abnormal changes in the cerebellum and globus pallidus in fragile X premutation. *Front Neurol* 2022;13:797649.
12. Orsucci D, Lorenzetti L, Baldinotti F, Rossi A, Vitolo E, Gheri FL, Napolitano A, Tintori G, Vista M. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): A gender perspective. *J Clin Med* 2022;11:1002.
13. Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, Tang SJ, Milisavljevic J, Mitrovic F, Hagerman RJ, Budimirovic DB. Fragile X syndrome: From molecular aspect to clinical treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23:1935.
14. Valor LM, Morales JC, Hervás-Corpión I, Marín R. Molecular pathogenesis and peripheral monitoring of adult fragile X-associated syndromes. *Int J Mol Sci* 2021;22:8368.
15. Hagen-Lillevik S, Rushing JS, Appiah L, Longo N, Andrews A, Lai K, Johnson J. Pathophysiology and management of classic galactosemic primary ovarian insufficiency. *Reprod Fertil* 2021;2:R67-R84.
16. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism* 2018;83:188-196.
17. Abidin Z, Treacy EP. Insights into the pathophysiology of infertility in females with classical galactosaemia *Int J Mol Sci*. 2019;20:5236.
18. Arecco L, Ruelle T, Martelli V, Boutros A, Latocca MM, Spinaci S, Marrocco C, Massarotti C, Lambertini M. How to protect ovarian function before and during chemotherapy? *J Clin Med* 2021;10:4192.
19. Cosgrove CM, Salani R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;55:37-48.
20. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;60:42-55.
21. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, Smolarczyk R, Rudnicka E, Meczekalski B. Autoimmune diseases in patients with premature ovarian insufficiency-Our current state of knowledge. *Int J Mol Sci* 2021;22:2594.
22. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207-2215.
23. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-937.
24. Cao L, Liu W, Zhu Z. Clinical characteristics and relationship between myasthenia gravis and premature ovarian failure: report of two cases. *J Int Med Res* 2019;47:3992-3997.
25. Piedade KC, Spencer H, Persani L, Nelson LM. Optimizing fertility in primary ovarian insufficiency: Case report and literature review. *Front Genet* 2021;12:676262.
26. Pinelli S, Artini PG, Basile S, Obino MER, Sergiampietri C, Giannarelli D, Simi G, Cela V. Estrogen treatment in infertile women with premature ovarian insufficiency in transitional phase: a retrospective analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35:475-482.
27. Guzel Y, Aba YA, Yakin K, Oktem O. Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum amh level and antral follicle count. *PLoS One* 2017;12:e0188334.
28. Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35:101600.
29. Moukhah S, Ghorbani B, Behboodi-Moghadam Z, Zafardoust S. Perceptions and experiences of women with premature ovarian insufficiency about sexual health and reproductive health. *BMC Womens Health* 2021;21:54.
30. Hu ZB, Lu ZX, Zhu F. Age at menarche, age at menopause, reproductive years and risk of fatal stroke occurrence among Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *BMC Womens Health* 2021;21:433.
31. Mason JB, Habermehl TL, Underwood KB, Schneider A, Brieño-Enriquez MA, Masternak MM, Parkinson KC. The interrelationship between female reproductive aging and survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2022;77:75-83.
32. Rocca WA, Lohse CM, Smith CY, Fields JA, Machulda MM, Mielke MM. Association of premenopausal bilateral oophorectomy with cognitive performance and risk of mild cognitive impairment. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2131448.
33. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F, Ebadi A. An exploration of factors affecting the quality of life of women with primary ovarian insufficiency: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2020;20:163.
34. Yela DA, Soares PM, Benetti-Pinto CL. Influence of sexual function on the social relations and quality of life of women with premature ovarian insufficiency. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40:66-71.
35. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467-476.
36. Michala L, Stefanaki K, Loutradis D. Premature ovarian insufficiency in adolescence: a chance for early diagnosis? *Hormones (Athens)* 2020;19:277-283.
37. Shieh A, Ruppert KM, Greendale GA, Lian Y, Cauley JA, Burnett-Bowie SA, Karvonen-Gutierrez C, Karlamangla AS. Associations of age at menopause with postmenopausal bone mineral density and fracture risk in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e561-e569.
38. Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B. Bone health and evaluation of bone mineral density in patients with premature ovarian insufficiency. *Prz Menopauzalny* 2018;17:112-116.
39. Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:626924.
40. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;2017:hox007.

41. Liu J, Huang X, Cao X, Feng X, Wang X. Serum biomarker analysis in patients with premature ovarian insufficiency. *Cytokine* 2020;126:154876.
42. Abedini A, Zamberlam G, Lapointe E, Tourigny C, Boyer A, Paquet M, Hayashi K, Honda H, Kikuchi A, Price C, Boerboom D. WNT5a is required for normal ovarian follicle development and antagonizes gonadotropin responsiveness in granulosa cells by suppressing canonical WNT signaling. *FASEB J* 2016;30:1534-1547.
43. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864-3872.
44. Yang X, Touraine P, Desai S, Humphreys G, Jiang H, Yatsenko A, Rajkovic A. Gene variants identified by whole-exome sequencing in 33 French women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:39-45.
45. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, Serrano V, Rodriguez Gutierrez R, Faubion S, Spencer-Bonilla G, Erwin PJ, Murad MH. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413-425.
46. Hamoda H, British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* 2017;23:22-35.
47. Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacother* 2018;102:254-262.
48. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, Retsina D, Maziotis E, Tsioulou P, Giannelou P, Pantos K, Koutsilieris M, Vlahos N, et al. Novel approaches in addressing ovarian insufficiency in 2019: Are we there yet? *Cell Transplant* 2020;29:963689720926154.
49. Madero S, Rodriguez A, Vassena R, Vernaeve V. Endometrial preparation: effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. *Hum Reprod* 2016;31:1755-1764.
50. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJ. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:217-222.
51. Takai Y. Recent advances in oncofertility care worldwide and in Japan. *Reprod Med Biol* 2018;17:356-368.