Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2017 diciembre;85(12):799-808.

Características clínico-bioquímicas de la insuficiencia ovárica primaria. Experiencia institucional de 12 años

Sánchez-González CM,[1] Martínez-Cruz N,[2] Campos-Cañas JA,[3] López-Rioja MJ,[1] Hinojosa-Rodríguez KA,[1] Recio-López Y[1]

Resumen

OBJETIVO: evaluar las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con insuficiencia ovárica primaria.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio observacional, ambispectivo y analítico, efectuado en pacientes atendidas entre los años 2005 a 2017 en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes con diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria. Las pacientes se clasificaron en grupos según el origen del padecimiento. Se utilizó la prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni para identificar diferencias en las variables cuantitativas en los cuatro grupos de estudio. Se realizó un modelo no lineal de tipo CHAID (χ^2 *automatic interaction detector*), con la finalidad de predecir la edad al inicio de la terapia hormonal, según el origen de la insuficiencia ovárica.

RESULTADOS: se estudiaron 98 pacientes; 70 de ellas (71%) se clasificaron idiopáticas; 16 (17%) cromosómicas y 12 (12%) autoinmunitarias órgano-específicas. En las características clínicas se observó que las pacientes con etiología cromosómica tuvieron menopausia espontánea antes de los 30 años (80%); en las de causa quirúrgica fue después de los 30 años (53.8%). En relación con la densidad mineral ósea las mujeres con insuficiencia ovárica primaria de origen cromosómico resultaron con menos masa ósea al momento del diagnóstico en comparación con las demás causas; la columna lumbar (L1 a L4) resultó la más afectada.

CONCLUSIÓN: la principal causa de la insuficiencia ovárica primaria espontánea en la muestra estudiada fue idiopática, seguida de la cromosómica y autoinmunitaria órgano-especifica. El 12% tenía antecedente familiar, en primer grado, de insuficiencia ovárica primaria. Es obvia la necesidad de la asesoría genética.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia ovárica primaria, alteración cromosómica, complicación intraoperatoria.

[1] Residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Adscrito a la coordinación de Endocrinología.
[3] Coordinador de Biología de la Reproducción Humana.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2017

Aceptado: octubre 2017

Correspondencia
Cristina Magaly Sánchez González
mag.sago@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Sánchez-González CM, Cruz-Martínez N, Campos-Cañas JA, López-Rioja MJ, Hinojosa-Rodríguez KA, Recio-López Y. Características clínico-bioquímicas de la insuficiencia ovárica primaria. Experiencia institucional de 12 años. Ginecol Obstet Mex. 2017 diciembre;85(12):799-808.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v85i12.1611

Ginecol Obstet Mex. 2017 Dec;85(12):799-808.

Clinical-biochemical characteristics of the primary ovarian failure. An institutional experience of 12 years.

Sánchez-González CM,[1] Martínez-Cruz N,[2] Campos-Cañas JA,[3] López-Rioja MJ,[1] Hinojosa-Rodríguez KA,[1] Recio-López Y[1]

Abstract

OBJECTIVE: Evaluate the clinical and biochemical characteristics of patients with primary ovarian failure.

MATERIALS AND METHODS: An observational, cross-sectional and ambispective study carried out in patients treated between 2005 and 2017 in the National Institute of Perinatology with a diagnosis of primary ovarian failure. The patients were classified into groups according to the origin of the condition. The ANOVA test with Bonferroni correction was used to identify differences in the quantitative variables in the four study groups. A nonlinear model of CHAID type (χ^2 automatic interaction detector) was performed, with the purpose of predicting the age at the beginning of the hormonal therapy according to the origin of the ovarian insufficiency.

RESULTS: 98 patients were studied; 70 of them (71%) were classified idiopathic; 16 (17%) chromosomal and 12 (12%) autoimmune organ-specific. In the clinical characteristics, it was observed that patients with chromosomal etiology had spontaneous menopause before the age of 30 (80%); in those of surgical origin it was after 30 years (53.8%). In relation to bone mineral density, women with primary ovarian insufficiency of chromosomal origin were found to have less bone mass at the time of diagnosis compared to the other causes; the lumbar spine (L1 to L4) was the most affected.

CONCLUSION: The main cause of spontaneous primary ovarian failure in the sample studied was idiopathic, followed by chromosomal and organ-specific autoimmune. 12% had a family history, in first grade, of primary ovarian failure. The need for genetic counseling is obvious.

KEYWORDS: Primary ovarian failure; Chromosomal failure; Surgical complication

[1] Residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Adscrito a la coordinación de Endocrinología.
[3] Coordinador de Biología de la Reproducción Humana.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Correspondence
Cristina Magaly Sánchez González
mag.sago@gmail.com

ANTECEDENTES

El término insuficiencia ovárica, sugerido por Albright en 2008, se describía, simplemente, como una alteración de la función ovárica; hoy día, como la amenorrea de cuatro meses o más, con irregularidades menstruales alternas, con incremento en las concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH) hasta alcanzar el límite de la menopausia en pacientes menores de 40 años de edad. El proceso es evolutivo y finaliza cuando la amenorrea permanece un año o más y las concentraciones de FSH son iguales o mayores de 40 UI/L.[1,2]

Una de cada 100 mujeres menores de 40 años de edad padece insuficiencia ovárica y, según la raza, 1.4% de las mujeres afroamericanas e hispanas, 1% de las caucásicas y 0.5-0.1% de las asiáticas.[3-6] Esta alteración puede originarse por diferentes motivos: espontáneos, iatrogénicos (administración de fármacos gonadotóxicos, quimioterapia o radioterapia) o por la extirpación quirúrgica de los ovarios. Entre las causas espontáneas se ha descrito que 90% de los casos son idiopáticos y 10% consecuencia de alteraciones cromosómicas, genéticas, autoinmunitarias órgano-específicas y sistémicas, con afectación glandular e infecciones.[7-9]

En la insuficiencia ovárica espontánea se describen dos mecanismos fisiopatológicos principales: *1)* Disfunción folicular: los folículos existen pero, por algún proceso patológico, no funcionan normalmente o la producción de hormonas esteroides (mutación del receptor de FSH o deficiencias enzimáticas, como CYP17A1) está alterada. *2)* Disminución folicular: los folículos primordiales se agotan por diferentes mecanismos: alteración en el desarrollo, en la vida intrauterina, o pérdida acelerada de folículos en la vida posnatal (síndrome de Turner, defectos del gen FOXL2 o efectos originados por sustancias gonadotóxicas).[1,9-11]

Los estudios que evalúan la reserva ovárica incluyen: medición de FSH en la fase folicular temprana, determinación de la cantidad de folículos antrales y de la concentración de hormona antimülleriana, esta última representa la prueba más precisa de insuficiencia ovárica. Luego de confirmar la insuficiencia ovárica con los datos clínicos y bioquímicos y excluir las causas iatrogénicas, debe estudiarse el cariotipo en sangre periférica de las pacientes, buscar intencionadamente los procesos autoinmunitarios y, por lo menos, identificar las mutaciones del gen FMR1.[10,12-17]

El diagnóstico de insuficiencia ovárica tiene implicaciones reproductivas, endocrinológicas, inmunológicas, cardiovasculares y músculo-esqueléticas a largo plazo. Además, repercute significativamente en la economía, calidad de vida, sexualidad y estado psicológico de las pacientes.

El tratamiento de primera línea consiste en terapia de reemplazo hormonal, para disminuir los síntomas y las complicaciones asociadas con el hipoestrogenismo. Pueden prescribirse 1-2 mg al día de 17β-estradiol por vía oral; 100 µg de 17β-estradiol transdérmico o 0.625-1.25 mg al día de estrógenos conjugados equinos. La terapia estrogénica debe complementarse con progestinas en régimen secuencial o continuo para prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer. Con estos esquemas se espera mantener una concentración media de estradiol sérico de 100 pg/mL, similar al de mujeres sanas, con ciclos menstruales regulares. La administración de anticonceptivos orales combinados es otra opción de terapia de reemplazo hormonal que proporciona una dosis estrogénica mayor y se prefiere en mujeres en etapa de transición a la menopausia.[18,19]

La terapia de reemplazo hormonal debe mantenerse hasta los 51 años de edad o extenderse por más tiempo, en caso de manifestar síntomas clínicos, considerando el riesgo-beneficio.[20]

Entre las ventajas de la terapia de reemplazo hormonal está la protección ósea; se reporta mayor incidencia de fracturas osteoporóticas en mujeres con insuficiencia ovárica primaria. Estas pacientes tienen mayor riesgo cardiovascular, lo que incrementa su morbilidad y mortalidad. Hasta ahora no existe evidencia que respalde la indicación de la terapia de reemplazo hormonal para prevenir eventos cardiovasculares en mujeres con insuficiencia ovárica, ni datos

que indiquen que las mujeres que reciben esta terapia tengan mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares, comparadas con las mujeres sanas, usuarias de terapia de reemplazo hormonal o anticonceptivos hormonales combinados.[21-25]

La infertilidad en pacientes con insuficiencia ovárica se debe a la ausencia de folículos primordiales o a la falta de respuesta hormonal de los folículos restantes. Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria son ideales para recibir fertilización in vitro con ovocitos de donadoras, con una probabilidad acumulada de embarazo después de tres ciclos de 90%. Las mujeres con síndrome de Turner requieren una evaluación cardiovascular detallada antes de considerarse para esta terapia, pues se han reportado fallecimientos por disección aórtica durante el embarazo.[1,26-28]

El objetivo de este estudio fue: evaluar las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con insuficiencia ovárica primaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, ambispectivo y analítico efectuado en mujeres mexicanas con diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología entre los años 2005 a 2017. Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de insuficiencia ovárica de cualquier origen, definida por las siguientes características: amenorrea de cuatro meses o más de duración, menores de 40 años de edad, con al menos dos determinaciones de FSH $\geq$ 40 mUI/mL con un mes de diferencia entre cada una. Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de síndrome de Turner establecido por datos clínicos y cariotipo confirmatorio con monosomía pura del cromosoma X y mujeres que no contaran con información completa en el expediente clínico. Las participantes se dividieron en cuatro grupos de estudio, según el origen de la insuficiencia ovárica en: grupo 1: autoinmunidad órgano-específica; grupo 2: cromosómico; grupo 3: quirúrgico y grupo 4: idiopático. **Figura 1**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* para IBM versión 22. Se implementó la estadística descriptiva para los cuatro grupos, mediante medias y desviación estándar, o frecuencia y porcentajes para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Para identificar diferencias en las variables cuantitativas en los cuatro grupos de estudio se utilizó la prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni. Se aplicó un modelo no lineal tipo CHAID (χ^2 *automatic interaction detector*) para predecir la edad al inicio de la terapia hormonal, de acuerdo con el origen de la insuficiencia ovárica primaria, excepto la causa quirúrgica.

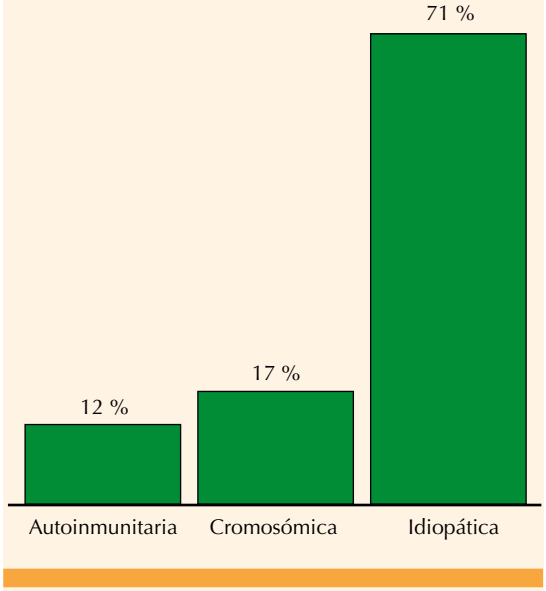


Figura 1. Clasificación etiológica de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria entre 2005-2017.

RESULTADOS

Se estudiaron 98 pacientes con insuficiencia ovárica primaria; de acuerdo con el origen de ésta se encontraron 70 (71%) idiopáticas; 16 (17%) cromosómicas y 12 (12%) autoinmunitarias órgano-específicas. En las características clínicas se observó que las pacientes con etiología cromosómica tuvieron menopausia espontánea antes de los 30 años (80%); en las de causa quirúrgica fue después de los 30 años (53.8%). En relación con la densidad mineral ósea las mujeres con insuficiencia ovárica primaria de origen cromosómico resultaron con menos masa ósea al momento del diagnóstico en comparación con las demás causas; la columna lumbar (L1 a L4) resultó la más afectada.

De las pacientes con insuficiencia ovárica primaria autoinmunitaria órgano-específica, una tuvo autoinmunidad suprarrenal y las cinco restantes autoinmunidad tiroidea. En las pacientes con insuficiencia ovárica primaria cromosómica se encontró que la alteración más frecuente fueron mosaicos con diferente complemento sexo-cromosómico.

En cuanto a características clínicas se observó que las pacientes con insuficiencia ovárica primaria de causa cromosómica 80% tuvieron amenorrea espontánea antes de los 30 años, mientras que en el grupo de insuficiencia ovárica primaria quirúrgica 53.8% tuvieron la última menstruación espontánea después de los 30 años.

En cuanto a la edad a la menarquia, de inicio de irregularidades menstruales, e índice de masa corporal al momento del diagnóstico, no se encontraron diferencias entre los cuatro grupos. Sin embargo, se observó que el grupo de insuficiencia ovárica primaria cromosómica tuvo una edad a la última menstruación y edad al inicio de la terapia hormonal más tempranas comparadas con los demás grupos (**Cuadro 1**).

Por lo que se refiere a las características bioquímicas hormonales y metabólicas (**Cuadros 2 y 3**) al momento del diagnóstico, no se encontraron diferencias en las cuatro categorías de insuficiencia ovárica primaria. Todas las pacientes tuvieron FSH promedio mayor de 40 mUI/mL al momento del diagnóstico. El grupo de insuficiencia ovárica primaria quirúrgica tuvo concentraciones más altas de estradiol al momento del diagnóstico, aunque sin diferencia estadística significativa. Con respecto a las características metabólicas, tampoco se encontraron diferencias en los parámetros de glucosa, insulina y perfil de lípidos al diagnóstico. El grupo de insuficiencia ovárica primaria idiopática tuvo una tendencia a tener concentraciones más altas de insulina en ayuno comparadas con los otros grupos.

En relación con la densidad mineral ósea (**Cuadro 4**) se encontró que las mujeres con insuficiencia ovárica primaria, de origen cromosómico, tuvieron menor densidad mineral ósea al momento del diagnóstico que las pacientes de las demás categorías de insuficiencia ovárica primaria. La zona de mayor afectación fue la columna lumbar (L1 a L4). Después de seis meses de terapia hormonal se observó, en promedio, una reducción del Z-score de -0.66 DE en las tres zonas anatómicas evaluadas en la densidad mineral ósea después del inicio de la terapia hormonal. El grupo que continuó estando más afectado, incluso con terapia hormonal, fue el de insuficiencia ovárica primaria cromosómica.

Con respecto a la terapia hormonal (**Figura 2**) se identificó que 50% de las mujeres, independientemente de la causa de la insuficiencia ovárica, recibieron anticonceptivos orales combinados como primera línea de terapia después del diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria. Al 35.5% de las pacientes se les prescribió terapia de reemplazo hormonal y al 14.2% restante algún otro tipo de terapia. Vale la pena resaltar que poco más de 10% de las mujeres con insu-

Cuadro 1. Características clínicas de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria entre 2005-2017

Variable	Insuficiencia ovárica primaria autoinmunitaria OE Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria cromosómica Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria quirúrgica Media ± DE	insuficiencia ovárica primaria idiopática Media ± DE	p
Edad al ingreso (años)	30.3 ± 5.3[1]	19.6 ± 4.4[1,2]	30 ± 5.6[2,3]	28 ± 6.8[3]	0.000
Edad al inicio de la irregularidad menstrual (años)	19.8 ± 8.5	20 ± 6	28.2 ± 5.2	24 ± 7.6	0.123
Edad al inicio de la terapia hormonal (años)	29.6 ± 5.2[6]	19.8 ± 4.1[6 7 8]	31.7 ± 6.5[8]	29 ± 6.8[7]	0.000
Edad a la última menstruación espontánea (años)	27.2 ± 5.6	18.2 ± 6.5[4,5]	30.5 ± 6.1[4]	28.1 ± 6.6[5]	0.003
Edad a la menarquia (años)	13 ± 2.0	13 ± 1.8	12.2 ± 1.6	12.5 ± 1.6	0.461
IMC inicial (kg/m^2)	25.5 ± 2.2	23.3 ± 4.1	27.4 ± 5.2	25.5 ± 3.7	0.680
IMC última consulta (Kg/m^2)	26.7+2.6	24.5+5.1	28+5.2	26.7+4.1	0.228

ANOVA con corrección de Bonferroni: 1=0.007; 2=0.000; 3=0.002; 4=0.002; 5=0.026; 6=0.031; 7=0.001; 8=0.001.

Cuadro 2. Características hormonales de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria entre 2005-2017

Variable	Insuficiencia ovárica primaria autoinmunitaria OE Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria cromosómica Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria quirúrgica Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria idiopática Media ± DE	p
AMH (nmol/L)	0.73 ± 0.24	-	0.40 ± 0.30	0.17 ± 0.25	0.020
FSH (mUI/mL)	59.4 ± 38.6	62.2 ± 19.6	42.3 ± 33	52.5 ± 35.5	0.246
LH (mUI/mL)	32.9 ± 20.7	18.2 ± 9.6	25.4 ± 29	23.2 ± 15.7	0.644
E_2 (pg/mL)	20 ± 17	26.8 ± 12.5	47.9 ± 37.6	29.6 ± 47.6	0.110
OHD_3 (ng/mL)	28	-	-	27 ± 5.6	0.880
Calcio (mg/mL)	9.2 ± 1	9.5 ± 0.28	9.4 ± 0.35	9.3 ± 0.13	0.932
Cortisol am (mcg/mL)	9.3 ± 8.9	20.3 ± 3.4	14.3 ± 3.5	16.3 ± 5.2	0.215

AMH: hormona antimülleriana. FSH: hormona foliculoestimulante. LH: hormona luteinizante. E_2: estradiol. OHD_3: vitamina 25OHD_3. cNo se hizo análisis posthoc en la variable AMH porque al menos un grupo tuvo menos de dos casos.

ficiencia ovárica primaria no reciben la terapia hormonal indicada para su alteración endocrina; existen tratamientos con terapia androgénica, progestina sola o tibolona, entre otros.

Se diseñó un modelo no lineal tipo CHAID (**Figura 3**) para determinar, según la causa de la insuficiencia ovárica, qué grupo de pacientes necesitaría tratamiento hormonal a menor edad. Se excluyeron quienes tenían insuficiencia ovárica primaria de causa quirúrgica. Se eligió como variable dependiente la causa ovárica y como variables independientes: edad al inicio de la terapia hormonal, edad a la menarquia,

Cuadro 3. Características metabólicas de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria entre 2005-2017

Variable	Insuficiencia ovárica primaria autoinmunitaria OE Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria cromosómica Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria quirúrgica Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria idiopática Media ± DE	p
Glucosa (mg/dL)	86.1±13.7	80.7±5.8	92.1±26.5	91.3±14.4	0.526
Insulina (uUI/mL)	11.1 ±6.3	7.4±0.9	14.2±6.3	18±12.2	0.274
Colesterol (mg/dL)	194 ±26	178±19	189±36	178±31	0.471
Triglicéridos (mg/dL)	121±77	153±91	165±91	148±89	0.689
C-HDL (mg/dL)	51.8 ±14	48.4±12	52.2±17	49.2±14	0.848
C-LDL (mg/dL)	120.2±16	99.2±21	107.6±34	101.6±23	0.513

Cuadro 4. Densidad mineral ósea evaluada mediante Z-score por DXA de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria entre 2005-2017

Variable	Insuficiencia ovárica primaria autoinmunitaria Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria cromosómica Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria quirúrgica Media ± DE	Insuficiencia ovárica primaria idiopática Media ± DE	p
DM1 cuello	-0.4 ± .96	-1.9 ± 1.2^{A,C}	0.18 ± 1.1^{A,D}	-0.5 ± 0.6^{C,D}	0.000
DM2 cuello	0.6 ± 1.8	-1.2 ± 1.0^{B}	0.21 ± 0.94^{B}	-0.3 ± 0.59	0.001
DM1 columna	-1.34 ± 1.01	-2.5 ± 1.5^{G,H}	-0.42 ± 1.01^{G,I}	-1.38 ± 0.93^{H,J}	0.000
DM2 columna	-1.2 ± 0	-2.1 ± 0.62^{J}	-0.5 ± 0.87^{I,K}	-1.1 ± 0.73^{K}	0.000
DM1 cadera	-0.56 ± 0.57	-1.7 ± 1.3^{E}	0.33 ± 0.^{94E,F}	-0.5 ± 0.87^{F}	0.000
DM2 cadera	0 ± 0.98	-0.85 ± 1.2	0.09 ± 0.79	-0.39 ± 0.78	0.052

ANOVA con corrección de Bonferroni: A=0.000, B=0.003, C =0.008, D=0.049, E=0.000, F =0.003, G=0.000, H=0.028 I=0.003, J=0.000, K 0.037
DM1: Densidad mineral ósea al momento del diagnóstico (Z-score)
DM2: Densidad mineral ósea 6 meses después de la terapia hormonal inicial (Z-score)

edad al inicio de las irregularidades menstruales, concentraciones de FHS, LH, estradiol, AMH, valores de Z-score, testosterona total, prolactina, TSH, T4L, OHD3, cortisol, PTH. Nodo padre en 15, nodo hijo en 5. Se encontró que la variable que reportó una diferencia fue la edad de inicio de la terapia hormonal con una p = 0.018, χ^2 de 13.872, que indica que las pacientes que inician antes de los 22 años son, principalmente, las de causas cromosómica e idiopática, mientras que las pacientes con origen autoinmunitario requieren, en su mayoría, terapia hormonal después de los 22 años.

DISCUSIÓN

Con excepción de las causas quirúrgicas, el origen principal de la insuficiencia ovárica espontánea en la muestra de estudio fue idiopático en 71%, muy similar a lo que reporta la bibliografía. La segunda causa fue la cromosómica en 17%, ligeramente mayor a lo publicado (5% publicado) y en tercer lugar la autoinmunitaria órgano-específica con 12%.[29]

En cuanto a las características clínicas, se observó que el grupo de insuficiencia ovárica primaria

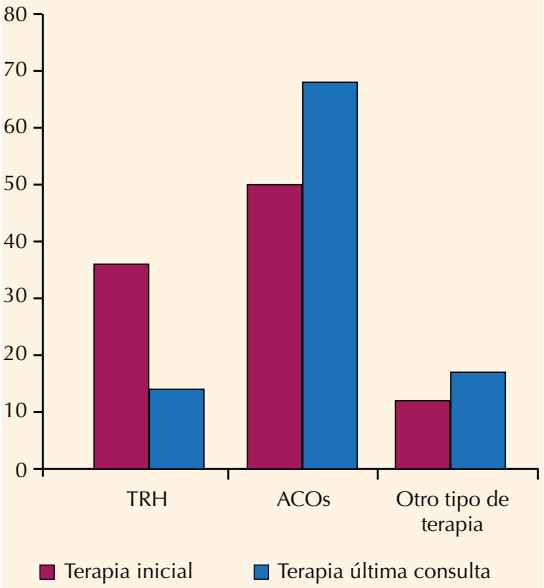


Figura 2. Terapia hormonal inicial y en la última consulta de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria entre 2005-2017.

de causa cromosómica tuvo una edad a la última menstruación y al inicio de la terapia hormonal significativamente menor que los demás grupos, así como menor densidad mineral ósea al momento del diagnóstico, particularmente en la columna lumbar; este hallazgo permaneció luego del inicio de la terapia hormonal.

Con respecto a las intervenciones terapéuticas que se efectuaron en este grupo de mujeres llama la atención que la terapia hormonal se inició, en promedio, 1.6 años después de la fecha de la última menstruación espontánea. De acuerdo con lo observado en el árbol de decisiones tipo CHAID el grupo de causa cromosómica requerirá terapia hormonal a una edad más temprana, antes de los 22 años, comparado con los demás grupos; es de suma importancia no retrasar el tratamiento adecuado de estas mujeres. La evidencia clínica indica que a menos que exista una contraindicación absoluta para una terapia estrogénica, las mujeres con insuficiencia ovárica primaria deberán recibir terapia hormonal con estrógenos, por vía oral o transdérmica, para prevenir la pérdida de la densidad mineral ósea y, en todos los casos de mujeres con útero intacto, deberá agregarse una progestina cíclica. Diferentes estudios sugieren que la vía transdérmica es más fisiológica y tiene mayor efecto en la densidad mineral ósea, quizá porque a diferencia del estrógeno oral, el estradiol transdérmico no suprime las concentraciones de IGF-1, que es una hormona trófica importante para el hueso.[30] En este grupo de pacientes debe insistirse en la necesidad de observar otras medidas preventivas, como: ingesta de calcio y vitamina D a dosis adecuadas, y suspender el tabaquismo. Por último, el enfoque actual es tratar con un

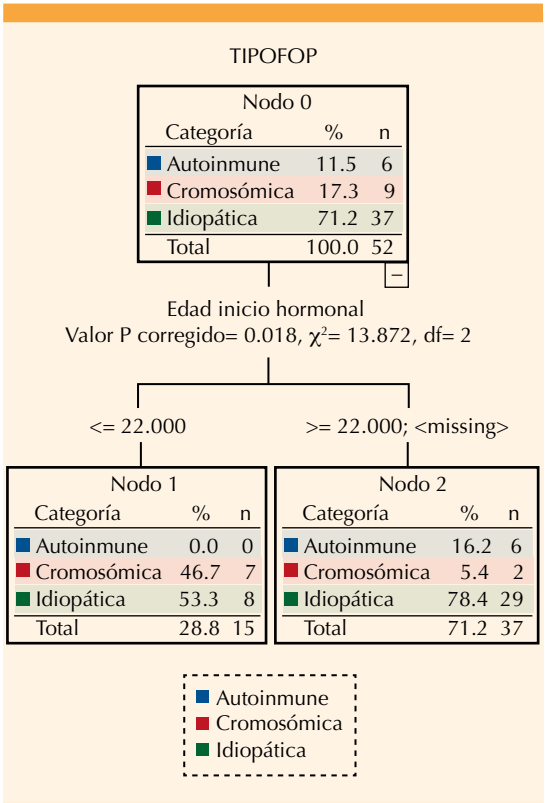


Figura 3. Se realizó modelo no lineal de tipo CHAID (χ^2 automatic interaction detector) para conocer la edad de inicio de terapia hormonal.

régimen de reemplazo hormonal que imite la fisiología normal lo más cercano posible hasta la edad media de la menopausia; es decir, a los 50 a 51 años de edad.[26]

De las 98 pacientes estudiadas, una tuvo un embarazo espontáneo después de cinco años del diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria establecida con concentraciones de gonadotropinas francamente elevadas e hipoestrogenismo al momento del diagnóstico. La paciente recibió terapia hormonal con anticonceptivos combinados durante cuatro años después del diagnóstico y al suspenderlos temporalmente tuvo el embarazo espontáneo. Este hallazgo en nuestra población está en relación con lo reportado en la bibliografía que describe que incluso 10% de las mujeres con insuficiencia ovárica primaria pueden tener embarazo espontáneo después del diagnóstico.

En un subgrupo de mujeres con insuficiencia ovárica primaria espontánea, con cariotipo normal (n 18), se efectuó la búsqueda de mosaicos del cromosoma X de baja proporción (menos de 5%) mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en tres líneas celulares de mucosa oral, orina y sangre periférica en al menos 1000 núcleos. De ese subanálisis se reportó un caso de una mujer de 19 años sin datos clínicos de Turner, con cariotipo convencional normal, que posterior al estudio mediante FISH reportó un mosaico en mucosa oral: 45, X en 23 núcleos, 47, XXX en 825 núcleos, 46, XX en 152 núcleos. En orina: 45, X en 110 núcleos, 47, XXX en 710 núcleos, 46, XX en 208 núcleos. En sangre periférica: 45, X en 812 núcleos, 47, XXX en 51 núcleos y 46, XX en 137 núcleos. En el resto de las 17 pacientes estudiadas no se encontraron mosaicismos del cromosoma X de baja proporción.

En este mismo sentido es relevante mencionar, que 10% de las mujeres de nuestra población, excepto las de causa quirúrgica, no contaban con un cariotipo en sangre periférica, por lo que se clasificaron como idiopáticas.

Incluso en 11.5% de las pacientes con insuficiencia ovárica primaria espontánea se encontró el antecedente familiar de insuficiencia ovárica prematura, por lo que particularmente en este grupo de mujeres debe considerarse el estudio familiar y la búsqueda intencionada de los defectos genéticos asociados con más frecuencia con insuficiencia ovárica primaria, como las mutaciones en el gen FOXL2, FMR1, FSHR, entre otros. Esto es de vital importancia en virtud de que muchas de estas pacientes acudirán a centros de reproducción asistida en búsqueda de un embarazo y es primordial realizar una asesoría genética adecuada previa a la concepción.

Por último, debido que el Instituto Nacional de Perinatología es un centro de tercer nivel de atención, es imprescindible contar con un protocolo de diagnóstico y atención para este grupo de mujeres, en el que se busque de manera protocolizada la causa de la insuficiencia ovárica primaria, lo que permitirá establecer una consejería genética y reproductiva individualizada y planear estrategias de intervención que permitan el tratamiento efectivo de los síntomas relacionados con el hipoestrogenismo, prevención de osteoporosis, disminución del riesgo cardiovascular, con un enfoque individualizado según las características de cada paciente.

CONCLUSIÓN

La principal causa de la insuficiencia ovárica espontánea en las pacientes de esta muestra fue idiopática, seguida de la cromosómica y autoinmunitaria órgano-específica. En relación con las características clínicas, en el grupo de insuficiencia ovárica primaria de etiología cromosómica la edad al inicio fue más temprana que la de los demás grupos. Por lo que se refiere a los parámetros metabólicos al momento del diagnóstico,

no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos; sin embargo, la densidad mineral ósea se encontró mayormente disminuida en el grupo de insuficiencia ovárica primaria cromosómica, sobre todo en la columna lumbar, hallazgo que permaneció incluso después de iniciada la terapia hormonal. El 10% de las pacientes recibió algún tipo de terapia diferente a la indicada como primera línea en este grupo de mujeres. El 10% de las mujeres con insuficiencia ovárica primaria espontánea no cuentan con un estudio de cariotipo en sangre periférica e, incluso, 11% tienen el antecedente familiar en primer grado de insuficiencia ovárica primaria. De ahí la necesidad de contar con protocolos de diagnóstico y tratamiento de estas pacientes, para ofrecer una asesoría genética y reproductiva individualizada.

REFERENCIAS

1. Nelson L. Primary Ovarian Insufficiency. N Engl J Med 2009; 360:606-614.
2. Cooper A, Baker V, Sterling E, et al. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. Fertil Steril 2011; 95:1890-1897.
3. Levy H. Premature Ovarian Failure. Intern Med News 2009; 60:606-614.
4. Jagarlamudi K, Reddy P, Adhikari D, et al. Genetically modified mouse models for premature ovarian failure (POF). Mol Cell Endocrinol 2010;315:1-10.
5. Nippita T, Baber R. Premature ovarian failure: a review. Climacteric 2007;10:11-22.
6. Luborsky J, Meyer P, Sowers M, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. Hum Reprod 2003;18:199-206.
7. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2005;11:391-410.
8. 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.
9. Sommezer M, Oktay K. Fertility reservation in female patients. Hum Reprod Update 2004;10:251-266.
10. Shelling AN. Premature ovarian failure. Reproduction 2010;140:633-641.
11. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure. J Mol Endocrinol 2010;45:257-279.
12. La Marca A, Brozzetti A, Sighinolfi G, et al. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22:277-282.
13. Knauff E, Eijkemans M, Lambalk C, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin b, and antral follicle count in young women with ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:786-792.
14. Bakalov V, Anasti J, Calis K, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46, XX spontaneous premature ovarian failure. Fertil Steril 2005;84:958-965.
15. Visser J, Schipper I, Laven J, et al. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. Nat Rev Endocrinol 2012;10:331-341.
16. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. Hum Reprod Update 2008; 14:359-366.
17. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev 1997;18:107-134.
18. Robert D, Sergio P, Yukihiro K, et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1971;111:60-65.
19. Popat V, Calis K, Kalantaridou S, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3418-3426.
20. Welt C. Primary ovarian insufficiency: A more accurate term for premature ovarian failure. Clin Endocrinol 2008;68:499-509.
21. Popat V, Calis K, Vanderhoof V, et al. bone mineral density in estrogen-deficient young. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2277-2283.
22. Therapy H, Insufficiency PO. Committee opinion. Obstet Ginecol. 2017; 129:134-141.
23. Faulkner K, Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-Scores. J Clin Densitom 1999;2:343-350.
24. Fogle R, Stanczyk F, Zhang X, et al. Ovarian androgen production in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3040-3043.
25. Knauff E, Westerveld H, Goverde A, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure 2008;15:919-923.
26. Marino R, Misra M. Bone health in primary ovarian insufficiency. Semin Reprod Med 2011;29:317-327.
27. Baber R. Primary ovarian insufficiency. Med Today 2014;15:73-75.
28. Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20:416-420.
29. Shelling A. Premature ovarian failure. Reproduction 2010;140:633-641.
30. Shalet SM. The impact of dose and route of estrogen administration on the somatotropic axis in normal women. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4668-4672.