

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## La insuficiencia ovárica prematura y sus aspectos distintivos

**Dr. Gonzalo Duque Arredondo**  
*Instructor de Ginecología y Obstetricia*  
*Departamento de Ginecología y Obstetricia*

**Dr. Carlos Fernández Ossadey**  
*Profesor Auxiliar de Ginecología y Obstetricia*  
*Departamento de Ginecología y Obstetricia*

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es un síndrome caracterizado por amenorrea primaria o secundaria, hipergonadotropinemia e hipoestrogenismo en mujeres menores de 40 años. Durante muchos años, los autores han empleado diferentes nombres para esta condición. Arias, en 1950, utilizó el término menopausia prematura; en 1955, Perloff y Schneebergh comunicaron 29 pacientes similares, denominando el cuadro climaterio prematuro. Debido a que ambos términos tenían una connotación de senectud en un grupo de pacientes jóvenes, en 1967 Moraes-Ruehsen y Jones describieron la insuficiencia ovárica prematura, condición clínica y patológica irreversible, con depleción folicular, que no implicaba necesariamente el concepto de envejecimiento. Posteriormente se observó que esta condición clínica podía obedecer a múltiples etiologías, habitualmente irreversibles, a veces sin depleción folicular, por lo que se adoptó el término más general de insuficiencia ovárica primaria o amenorrea hipergonadotrópica prematura.

Esta es una condición benigna, pero con importantes repercusiones en la esfera reproductiva y condición general, debidas a la deprivación hormonal precoz, que obligan a una terapia de sustitución hormonal. Su prevalencia no ha sido bien establecida, pero se estima que ocurre en 1%-3% de las mujeres menores de 40 años. Se ha observado que afecta aproximadamente a un 10%-28% de las mujeres que consultan por amenorrea primaria y a un 4%-18% de aquellas con amenorrea secundaria.

### ETIOLOGIA

La IOP tiene múltiples etiologías. Una forma práctica de clasificarlas es dividir las en aquellas causas que afectan prenatalmente la gónada, que suelen ser de manifestación precoz, y aquellas que lo hacen en forma postnatal, habitualmente de presentación más tardía.

#### Anormalidades prenatales

Las anomalías embriológicas del desarrollo y diferenciación gonadal pueden estar asociadas con defectos en la migración de células germinales, defectos en la diferenciación ovárica y fenómenos de atresia acelerada de la línea germinal.

**Defectos en la migración de células germinales.** Puede existir disgenesia gonadal con reducción hereditaria de las células germinales tanto en pacientes con cariotipo normal como anormal. Infrecuentemente ocurre una falla total en la migración de las células germinales a la cresta urogenital. Si existe una pérdida total de estas células, no hay diferenciación gonadal, formándose una estría ovárica. Por otra parte, si las células germinales alcanzan la cresta urogenital en número disminuido, se obtiene una gónada hipoplásica asociada a alteración de las oogonias y falla ovárica prematura. La distrofia miotónica y la galactosemia, dos enfermedades poco frecuentes, pueden también asociarse a alteraciones de la migración germinal.

**Defectos en la diferenciación ovárica** Se asocian a menudo a la falta de dos cromosomas X funcionantes. Pueden ocurrir alteraciones funcionales del cromosoma X como consecuencia de depleciones estructurales o pérdida de un cromosoma.

La alteración más reconocida es el Síndrome de Turner, frecuentemente mencionado como disgenesia gonadal. Este síndrome se suele asociar a una dotación cromosómica 45XO, estrías ováricas y depleción oocitaria. La disgenesia gonadal es una entidad bien conocida, cuya incidencia se estima en 1 cada 5.000 a 7.000 recién nacidos. Sin embargo, el cariotipo 45XO es menos frecuente, ya que sólo un 57% de los pacientes con Síndrome de Turner tienen este cariotipo.

El mecanismo mediante el cual se produce la reducción de células germinales es desconocido. Se ha postulado que las estrías ováricas pueden tener su origen en la incapacidad que presentan las células foliculares para rodear la célula germinal en el momento en que cesa la mitosis oogonial y se inicia la meiosis. Esta omisión resulta en la incapacidad de liberar el factor inhibidor de la meiosis, el cual deja el oocito detenido en la profase I. Si el proceso de la meiosis I es completado prematuramente, los oocitos degeneran. En el Síndrome de Turner también se encuentra acelerado el fenómeno de atresia oocitaria.

El exceso o falta de un cromosoma X, o anomalías estructurales en ambos cromosomas X, pueden provocar una IOP, a menudo asociada a otras anomalías congénitas, tal como sucede con otras alteraciones cromosómicas, como mosaicismos (XX/XO) y trisomías del cromosoma X (47XXX). En los pacientes fenotípicamente femeninos con dotación genética XY (testículo feminizante), la presencia de disgenesia gonadal es relativamente frecuente y existe además una alta probabilidad de transformación neoplásica en estas gónadas (20%-30%), lo que obliga a la castración.

**Atresia acelerada.** Alteraciones de las gonadotropinas, tales como LH inmunológicamente activa pero biológicamente inactiva, o FSH y LH inmunológicamente alteradas, constituyen causas inusuales de atresia germinal acelerada. Otras causas poco frecuentes son la aplasia tímica congénita, galactosemia y déficit de 17-hidroxilasa.

**Aplasia tímica congénita.** Existe evidencia sugerente de que la ausencia congénita del timo puede llevar a una atresia folicular acelerada. Los péptidos tímicos pueden estimular la secreción de GnRH, y secundariamente de LH, siendo ésta una posible explicación de la asociación de estas enfermedades.

**Galactosemia.** Se presenta en individuos con desórdenes hereditarios de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa, produciéndose elevación de galactosa 1-fosfato, galactosa y galactitol en diversos tejidos y fluidos del cuerpo. Esta enfermedad se caracteriza por

retardo mental, cataratas, hepatoesplenomegalia y disfunción tubular renal. Los individuos afectados presentan también IOP con depleción folicular. Se ha postulado que el desarrollo de insuficiencia ovárica prematura puede deberse a un efecto directo de la galactosa o sus metabolitos sobre el parénquima ovárico, o a posibles cambios en la bioactividad de las moléculas de gonadotropinas, que contienen galactosa y galactosamina.

**Déficit de 17-hidroxilasa.** Este raro síndrome se encuentra en mujeres que presentan infantilismo sexual y amenorrea primaria, asociados a incremento de las gonadotropinas. La 17-hidroxilasa no sólo participa en la síntesis del cortisol, sino también en la formación de esteroides gonadales y de otros esteroides suprarrenales. Los individuos afectados tienen niveles elevados de deoxicorticosterona y progesterona, y manifiestan hipertensión arterial y alcalosis hipokalémica. Su parénquima ovárico muestra folículos primordiales y una completa incapacidad de maduración folicular.

#### Anormalidades postnatales

En la etapa postnatal la gónada puede sufrir atresia germinal acelerada en forma espontánea, asociada a otras enfermedades o debido a agentes externos. También puede desarrollarse una resistencia a las gonadotropinas circulantes o un bloqueo de la función gonadal por la presencia de anticuerpos antiováricos circulantes.

**Síndrome de ovario resistente a las gonadotropinas.** Este síndrome ha sido descrito en mujeres jóvenes con amenorrea primaria o secundaria, elevación de las gonadotropinas, presencia de folículos normales pero inmaduros, cariotipo 46XX, desarrollo sexual completo y respuesta reducida o ausente a gonadotropinas exógenas. Para el diagnóstico se requiere histología ovárica que demuestre múltiples folículos primordiales detenidos en el estadio preantral del desarrollo, ocasionalmente algunos folículos antrales y a veces evidencia de atresia folicular. Este síndrome parece ser un estadio precoz de insuficiencia ovárica, con folículos que desaparecen más precozmente en el tiempo. La etiología es desconocida, planteándose como posibles mecanismos etiopatogénicos alteraciones proteicas del receptor de FSH, alteraciones de la molécula de FSH o alteraciones en la respuesta de la célula blanco.

#### IOP de causas externas

En este grupo se encuentran varios agentes:

**Irradiación.** Las radiaciones actúan sobre la gónada produciendo cambios térmicos y de oxigenación que afectan la función celular. El deterioro gonadal se relaciona con la dosis de radiación y la edad de la paciente o, más precisamente, al número de oocitos remanentes. En mujeres de 40 años o más, 600 rads provocan la menopausia. Dosis de 60 rads o menos suelen no tener efecto deletéreo, independientemente de la edad. Dosis de 150 rads aparentemente no afectan a mujeres jóvenes entre la tercera y cuarta década, pero sí a mujeres mayores de 40 años, quienes tienen mayor riesgo de esterilización. Todas las mujeres expuestas a dosis entre 250 y 500 rads experimentan problemas menstruales. Subsecuentemente, un 60% de ellas permanece estéril, lo que ocurre en todas las mayores de 40 años. En el rango entre 500 y 700 rads, 70% de las mujeres quedan estériles, mientras que con dosis de 800 rads lo hace el 100%.

**Quimioterapia.** La disfunción ovárica es una consecuencia común de la quimioterapia. El aspecto histológico de los ovarios después de una quimioterapia revela abundantes folículos primordiales detenidos en su desarrollo. Ha sido difícil evaluar el real riesgo que tiene cada agente quimioterapéutico de inducir insuficiencia ovárica pre-

matura, dada la multiplicidad de drogas que se usan simultáneamente, los diferentes esquemas de tratamiento y el empleo de terapia radiante asociada. La frecuencia de amenorrea postratamiento causada por los agentes quimioterapéuticos frecuentemente utilizados se muestra en la Tabla 1. Sin lugar a dudas, también existe relación entre el riesgo de insuficiencia ovárica prematura y edad de la paciente al momento de la quimioterapia. Las menores de 30 años tienen mayor probabilidad de continuar con reglas; sin embargo, conservan un mayor riesgo de presentar IOP en los años siguientes. Se han comunicado casos aislados de IOP reversible postquimioterapia, incluso con embarazo posterior.

**TABLA 1**  
**AMENORREA POSTQUIMIOTERAPIA**

DROGA	FRECUENCIA (%)
Clorambucil	20
Busulfán	40
Ciclofosfamida	40-50
Asociación de quimioterapia	50-85
Actinomicina D	Bajo riesgo
Metotrexato	Bajo riesgo

**Infecciones.** El virus de la parotiditis puede causar daño e insuficiencia ovárica durante el período fetal y puberal, aun en casos de infección subclínica. Puede ocurrir también destrucción ovárica en un 3% de los casos de tuberculosis pelviana.

**Alteraciones autoinmunes.** Un 13% a 66% de las pacientes con IOP tienen algún trastorno autoinmune asociado, lo que sugiere la presencia de un defecto inmunológico común, que se manifiesta en diferentes tejidos. Los trastornos más frecuentemente asociados son tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad de Graves, Enfermedad de Addison, miastenia gravis, hiperparatiroidismo, artritis reumatoidea, anemia perniciosa y candidiasis mucocutánea. Estas pacientes han sido agrupadas bajo el término de síndrome pluriglandular. Todas tienen un cariotipo 46XX y muchas de ellas presentan al estudio histológico del ovario un infiltrado linfocítico.

Se han demostrado anticuerpos antiováricos circulantes en mujeres con IOP, variando su incidencia en diferentes estudios entre 35% y 51%, dependiendo de la técnica utilizada en su detección. También se han encontrado anticuerpos contra FSH y LH, los que preferentemente se hallan en la cercanía del receptor de FSH. Asimismo, se ha observado una significativa disminución del número total de linfocitos, como también reducción de los linfocitos T y de la actividad de linfocitos T *killer*, lo que lleva a un incremento significativo en la actividad de linfocitos B, que se traduce en un aumento de la producción de anticuerpos. Diferentes teorías han intentado explicar el mecanismo de autoinmunidad, mencionando factores genéticos asociados a la presencia de anticuerpos antirreceptores o anticuerpos sobre antígenos tisulares específicos del ovario.

**Insuficiencia ovárica prematural idiopática.** Debe ser un diagnóstico de exclusión, y posiblemente representa un área más de la medicina en la que la falencia tecnológica o el conocimiento

insuficiente de los agentes patogénicos impide descubrir la etiología del fenómeno.

#### CUADRO CLINICO

Las manifestaciones de la IOP son variables, dependiendo de la etiología. Las causas prenatales habitualmente son de manifestación precoz, dependiendo del grado de alteración de la gónada. Aquellas que obedecen a factores postnatales suelen ser de presentación más tardía.

Los síntomas asociados a IOP son consecuencia del hipoestrogenismo y habitualmente incluyen amenorrea primaria o secundaria, inestabilidad vasomotora (bochornos y sudoración), atrofia urogenital, inestabilidad vesical, osteoporosis y síntomas psicológicos, incluyendo ansiedad, tensión, depresión e irritabilidad.

El examen físico puede evidenciar sólo los efectos del hipoestrogenismo y mucho menos frecuentemente un desarrollo sexual incompleto, falta de desarrollo mamario y alteraciones específicas de una cromosomopatía.

Los niveles de estradiol plasmático están bajo 50 pg/ml y los niveles de FSH sobre 40 mUI/ml. Algunos autores consideran que niveles elevados de FSH no pueden ser considerados una evidencia absoluta de insuficiencia ovárica prematura, ya que se han descrito cuadros de remisión espontánea.

#### Evaluación clínica

Es necesario evaluar cuidadosamente a estas pacientes, según se resume en la Tabla 2. En pacientes con IOP diagnosticada antes de los 35 años, debe realizarse un cariotipo, de linfocitos periféricos o de fibroblastos cutáneos. Aquellas pacientes que presenten un cromosoma Y en su cariotipo deben ser sometidas a gonadectomía, puesto que tienen riesgo de sufrir transformación neoplásica de la gónada (gonadoblastoma) y eventualmente androgenización. Sólo en mujeres con cariotipo XX que deseen embarazo se justifica realizar una biopsia ovárica translaparoscópica para diferenciar casos de resistencia ovárica de aquellos de depleción folicular.

TABLA 2

#### EVALUACION DE LA PACIENTE CON INSUFICIENCIA OVARICA

Historia personal  
Historia médica familiar  
Examen físico (talla, peso, presión arterial, estigmas generales, caracteres sexuales, evaluación ginecológica)  
Estradiol  
FSH y LH (actividad biológica idealmente)  
Análisis cromosómico  
Análisis sanguíneo (calcio, fósforo, proteínas totales, relación albúmina-globulina, hemograma, T4, índice de tiroxina libre, TSH, anticuerpos antitiroideos y antimicrosomales, glicemia, cortisol, test ACTH)  
Ecografía transvaginal (visualización ovárica y folicular)  
Biopsia ovárica (opcional)

#### TRATAMIENTO

El tratamiento de pacientes con IOP depende del tipo de alteración, de la etiología y del deseo de embarazo.

En pacientes con depleción folicular que no desean embarazo, es necesario implementar una terapia de sustitución hormonal. Este grupo de pacientes jóvenes precozmente deprivadas de estrógenos tienen un alto riesgo de manifestar las consecuencias del hipoestrogenismo, especialmente osteoporosis, mayor riesgo cardiovascular y atrofia urogenital. Debe tenerse presente que en este grupo de pacientes se han comunicado casos aislados de embarazo posterior a una terapia estrogénica de reemplazo. Se ha postulado que en estas pacientes los estrógenos exógenos serían capaces de inducir receptores de FSH en los folículos remanentes o que la terapia estrogénica podría revertir el fenómeno de *down regulation* de receptores de FSH luego de períodos prolongados de hipergonadotropinemia e incrementar la relación biológica/inmunológica de las gonadotropinas endógenas. Se han descrito también algunos embarazos después de la terapia asociada de estrógenos exógenos y altas dosis de gonadotropinas.

En IOP autoinmune (evidenciada con exámenes de laboratorio y una biopsia ovárica con infiltrado linfocítico) podría plantearse una terapia con corticoesteroides y plasmaféresis, teniendo presente que la posibilidad de éxito es muy baja.

**Pronóstico.** En pacientes diagnosticadas y tratadas oportunamente, las condiciones de vida en términos generales son similares a las de la población general. A pesar de existir casos de remisión espontánea, el pronóstico desde el punto de vista reproductivo es muy reservado.

#### REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. De Moraes-Ruehsen M. and Seegar Jones G. Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1967; 18 (4):440-461.
2. Cuolam C, Adamson S, Annegers J. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986; 67:604-606.
3. Alper M., Garner P. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985; 66:27-30.
4. Damewood M. What factors underline premature ovarian failure? *Contemp. Obstet Gynecol.* 1990; 5:31-42.
5. Cohen I, Speroff L. Premature ovarian failure: Update. *Obstet Gynecol Survey* 1991; 46(3):156-162.
6. Kreiner D, Drosch K, Navot D. et al. Spontaneous and pharmacologically induced remission in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988; 72:926-928.
7. Venegas E, Porcile A. Experiencia en falla ovárica primaria. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984; 49:1-14.
8. López del Campo X., Arteaga E., Fernández C. Insuficiencia ovárica prematura y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1989; 54:83-85.
9. Triantafilo Y., Arteaga E., Duque G., et al. Embarazo en una paciente con falla ovárica prematura secundaria a quimioterapia. *Rev Med Chil* 1991; 119:60-63.
10. Rebar R. Hypergonadotropic amenorrhea and premature ovarian failure. A review. *Reprod Med* 1982; 27:1979-1984.