AEEM

Menoguía

Menopausia Precoz

Menoguía

Menopausia Precoz

Editor invitado

Mª Dolores Juliá Mollá, *Valencia*

Autores

Begoña Díaz de la Noval, *Oviedo*
Juan Fontes Jiménez, *Granada*
Daniela Galliano, *Barcelona*
José Luis Gallo Vallejo, *Granada*
Ana García García, *Valencia*
Plácido Llaneza Coto, *Asturias*
Merixtell Munnamy Delgado, *Barcelona*
Manuel Sosa Marrero, *Las Palmas de Gran Canaria*
Beatriz Roca Comella, *Terrassa*
Jordi Tomás Massaguer, *Terrassa*

Revisores

Misericordia Guinot Gasull, *Barcelona*
Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara, *Granada*
Antonio Pellicer, *Valencia*
Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*

AEEM

Última versión de revisión de la literatura: Mayo 2014

Alcance de las Guías

La población objetivo de estas recomendaciones son las mujeres menores de 40 años con ausencia de menstruación.

Para las mujeres con condiciones médicas que puedan tener consecuencias adversas de cualquier aparato o sistema, la evaluación de riesgos y consideraciones del tratamiento son complejas y a menudo se benefician de la consulta con un especialista.

Los umbrales terapéuticos propuestos en estos algoritmos son de orientación clínica y no son reglas. Todas las decisiones de tratamiento requieren juicio clínico y la valoración de cada uno de los factores de la paciente, incluyendo sus preferencias, las enfermedades concomitantes, y otras fuentes de posible sub- o sobre-estimación del riesgo. La decisión de tratar aún debe hacerse sobre una base individual, caso por caso.

La *Asociación Española para el Estudio de la Menopausia* (AEEM) considera apropiado elaborar sus propias recomendaciones basado en el sistema GRADE *(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)* http://cebgrade.mcmaster.ca/ para elaborar guías de práctica clínica (GPC) y clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DISEÑO DE ESTUDIO	DISMINUIR GRADO SI*	AUMENTAR GRADO SI*
Alta	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)	Importante (–1) o muy importante (–2) limitación de la calidad del estudio. Inconsistencia importante (–1). Alguna (–1) o gran (–2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa. Datos escasos o imprecisos (–1). Alta probabilidad de sesgo de notificación (–1).	Evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). Evidencia de una muy fuerte asociación: RR > 5 o < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2). Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1). Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1).
Moderada			
Baja	Estudio observacional		
Muy baja	Cualquier otra evidencia		

Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación.

GRADO DE RECOMENDACIÓN		
1A	Fuerte recomendación	Evidencia de alta calidad
1B	Fuerte recomendación	Evidencia de moderada calidad
1C	Fuerte recomendación	Evidencia de baja calidad
2A	Débil recomendación	Evidencia de alta calidad
2B	Débil recomendación	Evidencia de moderada calidad
2C	Débil recomendación	Evidencia de baja calidad

La información sobre GRADE y sus publicaciones están disponibles en http://www.gradeworkinggroup.org/

Tomado de: The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res 2004; 4:38.

Índice

Insuficiencia Ovárica Primaria: Un término más apropiado 5

Definiciones 5

Epidemiología 6

Endocrinología del envejecimiento ovárico 6

Etiopatogenia 7

Clínica 12

Consecuencias a largo plazo de la IOP 13

Diagnóstico 14

Seguimiento de la paciente con IOP 17

Tratamiento con deseo reproductivo 17

Tratamiento sin deseo reproductivo 20

Anticoncepción 22

Sumario y recomendaciones 23

Bibliografía 25

Información para las mujeres: Menopausia Precoz o Insuficiencia Ovárica Primaria 27

Insuficiencia Ovárica Primaria: Un término más apropiado

Se han utilizado varios vocablos relacionados con la pérdida de la función ovárica, incluidos los de *menopausia precoz* o *prematura*, *fallo ovárico precoz* o *prematuro*, *amenorrea hipergonadotropa* o *hipogonadismo hipergonadotrófico* y el más reciente de *insuficiencia ovárica primaria* (IOP). Es a este último al que más importancia se está otorgando en la actualidad porque explica mejor la variabilidad del cuadro, incluida su infrecuente reversibilidad, porque no lleva incorporado el cese definitivo, y porque remarca el origen propiamente ovárico.

Otro término recientemente introducido en el ámbito de la Medicina Reproductiva es el de *fallo ovárico oculto*, realmente una forma de presentarse (o anticiparse) una IOP en mujeres sin alteraciones del ciclo menstrual ni otros síntomas de cese hormonal pero con esterilidad por disminución marcada de su reserva folicular.

Definiciones

La *Menopausia* o fecha de la última regla es un hito producido como consecuencia del cese definitivo de la actividad folicular ovárica. Dado que algunas de las consecuencias de la insuficiencia ovárica se acrecientan conforme más prontamente se instaure, conviene diferenciar la menopausia natural de la que se presenta de forma anticipada.

Definimos *Insuficiencia Ovárica Primaria* (IOP) como la pérdida de la función hormonal ovárica en una mujer menor de 40 años. Se ha acordado utilizar el límite de los 40 años, no por razones biológicas sino obedeciendo a criterios estrictamente estadísticos: 40 años es la edad que se obtiene al restarle a la edad de la menopausia natural un valor de 2 desviaciones estándar de la media.

Debe remarcarse que la IOP no es una condición permanente, ya que casi la mitad recuperará parte de su función de forma impredecible, incluso algunas mujeres han recuperado la función ovárica tras 8 años de amenorrea, y en un porcentaje entre el 5 y el 10% quedarán gestantes de forma espontánea.

Epidemiología

No disponemos de datos de incidencia de la IOP en nuestro país, pero sí de otros registros americanos y europeos. De ellos, se estima que ocurre en el 1-4 % de las mujeres en edad fértil, que está detrás del 10-28% de las mujeres que consultan por amenorrea primaria y que es la causa del 4-18 % de las que padecen amenorrea secundaria.

Dicho de otra forma, su incidencia es:

- 1/100 mujeres menores de 40 años.
- 1/1000 de menores 30 años.
- 1/10000 de menores de 20 años.

Endocrinología del envejecimiento ovárico

El envejecimiento del ovario es un fenómeno que comienza desde el mismo momento de su formación. En esta glándula concurren dos fenómenos fisiológicos paralelos en el tiempo: la acción hormonal y la función reproductiva. Su complementariedad hace que sufran un envejecimiento sincrónico, aunque se ha marcado un desfase (calculado en unos ocho años) entre la desaparición completa de la función reproductiva y la de la producción hormonal. Por eso, el primer signo del declinar ovárico será precisamente la dificultad reproductiva.

Paralelo al declinar en la reserva ovocitaria, también se observa una disminución de su calidad. De hecho, se acepta que esta dificultad reproductiva viene dada más por cuestiones de calidad ovocitaria que de cantidad de folículos. El factor determinante de la calidad embrionaria es el incremento de las aneuploidías (portar un número impar de cromosomas). Las más frecuentes son las trisomías y se deben a alteraciones de los mecanismos de regulación del huso meiótico de los ovocitos. Se desconoce cuáles son los factores que predisponen a los ovocitos humanos a padecer aneuploidías, por qué unas veces se presentan tras la separación prematura de las cromátides durante la primera meiosis, y otras como resultado de la no dis-

yunción en la segunda meiosis. Pero, dentro de las hipótesis postuladas para justificarlas, las más interesantes abogan por una menor disponibilidad de energía celular proporcionada por las mitocondrias. No olvidemos que los ovocitos son las células más grandes del organismo y requieren un gran consumo energético. En este sentido, puede que el envejecimiento ovárico no comience en el propio ovocito (o sólo en él), pues esta disminución en el número de mitocondrias también se advierte con el envejecimiento de las células de la granulosa.

A nivel endocrino, la primera manifestación del envejecimiento ovárico es su insensibilidad a la estimulación de las gonadotrofinas. La elevación de la FSH justifica que existan ovulaciones espontáneas y niveles estrogénicos no demasiado bajos al principio del cuadro, pero la progresiva reducción folicular, y con ello la menor disponibilidad de células de la granulosa, disminuye la secreción de los péptidos ováricos que controlan su producción, fundamentalmente la inhibina B. El progresivo aumento de la FSH será, a su vez, responsable de la maduración irregular de los folículos que van quedando y con ello de una alteración de su desarrollo. Esto se traduce en una reducción de la fase folicular, sustrato biológico del acortamiento del ciclo.

Ambas gonadotrofinas seguirán elevándose aunque no de una manera afín: la FSH lo hace de una forma más precoz e intensa que la de la LH, diferencia que se explica por tener una mayor cantidad de sustancias ováricas inhibidoras que la regulan y por su mayor vida media plasmática. Por el contrario, los niveles de LH fluctúan mucho más al ser más sensibles a la acción estrogénica. En cuanto al GnRH, su secreción también empieza a hacerse irregular como respuesta a la disminución de los niveles periféricos de los péptidos ováricos.

Antes del desgaste total de los folículos en desarrollo, el aumento de la LH estimula en la teca la producción de andrógenos. Esta es una de las causas de que se incremente el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

Con el tiempo, los cada vez más escasos folículos son también menos sensibles al estímulo de las gonadotrofinas y se pasa a un estado de anovulación mantenida, con la reducción consecuente de la síntesis de progesterona. Este descenso, aparte de modificar el patrón cíclico de los cambios endometriales, altera la secreción de la LH, y se produce una luteinización prematura de los folículos en desarrollo. El resultado final es una disminución de la síntesis de todos los esteroides ováricos. Como consecuencia, el endometrio no prolifera y se prolonga el periodo de amenorrea. El final es la menopausia.

Etiopatogenia

La mayoría de las veces, la IOP tiene un inicio espontáneo y su causa es desconocida, aunque a veces puede presentarse tras determinados tratamientos médicos, quirúrgicos o radioterápicos. La patogenia de la IOP no iatrogénica se explica por una disminución congénita del número de folículos primordiales, por la incapacidad de su reclutamiento o por una acelerada atresia (apoptosis) folicular (ver Tabla 1).

Tabla 1. Patogenia de la IOP

DISFUNCIÓN FOLICULAR	DEPLECCIÓN FOLICULAR
Defecto de señalización • Mutación del gen del receptor de la FSH (*FSHR*) • Mutación del gen del receptor de la LH (*LHR*) • Pseudohipoparatiroidismo 1a (*GNAS*)	Inicial recuento follicular insuficiente • Síndrome de Blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso (FOXL2) • Disgenesia gonadal 46,XY
Déficit enzimático • Déficit de la 17-α-hydroxilasa o de la 17,20-liasa (*CYP17A1*) • Déficit de Aromatasa (*CYP19*)	
Autoimmunidad • Linfocitis ooforitis autoimmune • Síndrome poliglandular autoimmune (glándula suprarenal, tiroides, timo) • Poliendocrinopatía Autoimmune y distrofia candidiásica ectodérmica (*AIRE*) • Asociación a baja reserva ovárica: folículos de Graaf luteinizados	Pérdida acelerada de folículos • Sindrome de Turner (o variante de mosaicismo) • Trisomía o polisomía X (o variante mosaicismo) • Delecciones de Xp o Xq • Translocaciones autosómicas o del cromosoma X

Frecuencia según la etiología:

- Mecanismo desconocido: 63%
- Alteraciones cromosómicas y estructurales del cromosoma X: 13%
- Iatrogénica: 12%
- Mutaciones genéticas: 6%
- Autoinmunidad: 4%
- Enfermedades sistémicas y sindrómicas: 2%

Para hacerlo más comprensible, diferenciamos los IOP no idiopáticos de causa genética, autoinmune, metabólica, infecciosa o iatrogénica:

1. Causas genéticas

La mayoría de las IOP genéticas son secundarias a defectos que asientan sobre el cromosoma X, generalmente por monosomías (síndrome de Turner y sus variantes de mosaicismo) o por la premutación del gen FMR1 (*frágil X mental ratardation* 1). En la región 5' del gen FMR1 existe un triplete de nucleótidos (CGG) que se repite entre 6 y 55 veces. Cuando se superan las 200 repeticiones se considera mutación, y es cuando se asocia a retraso mental, y cuando oscila entre 55 y 200 repeticiones se habla de *premutación*. Es precisamente en los casos de *premutación* donde se registra hasta un 25% de IOP y de menopausias precoces (aunque no existe una relación lineal entre el número de repeticiones del triplete CGG y el riesgo de IOP).

Además, la investigación genética con microarrays de ADN y los estudios de genoma completo han aislado muchos más genes candidatos a la IOP y han propuesto otros modelos animales de aceleración de la pérdida folicular (ver Tabla 2).

Tabla 2. Genes candidatos para la IOP

ESTUDIOS GENÉTICOS EN HUMANOS	
LOCALIZADOS EN EL CROMOSOMA X	**LOCALIZADOS EN LOS CROMOSOMAS AUTOSÓMICOS**
• Basic helix-loop-helix protein *(BHLHB9)* • Bone morphogenetic protein 15 *(BMP15)* • Homologue of the Drosophila dachshund gene *(DACH2)* • Second human homologue of the Drosophila diaphanous gene *(DIAPH2)* • Fragile X mental retardation syndrome *(FMR1)* • X-linked mental retardation, associated with fragile site FRAXE *(FMR2)* • Premature ovarian failure 1B *(POF1B)* • X-inactivation-specifi c transcript *(XIST)* • X-prolyl aminopeptidase 2 *(XPNPEP2)*	• Autoimmune regulator *(AIRE)* • Deleted in azoospermia-like *(DAZL)* • Homologue of yeast disrupted meiotic cDNA 1 *(DMC1)* • Eukaryotic translation initiation factor 5B *(EIF5B)* • Oestrogen receptor 1 *(ESR1)* • Homologue of murine factor in germline α *(FIGLA)* • Forkhead transcription factor *(FOXL2)* • Forkhead box O1A *(FOXO1A)* • Forkhead box O3A *(FOXO3A)* • β chain of follicle-stimulating hormone *(FSHB)* • Follicle-stimulating-hormone receptor *(FSHR)* • Galactose-1-phosphate uridyltransferase *(GALT)* • Growth-diff erentiation factor 9 *(GDF9)* • G protein-coupled receptor 3 *(GPR3)* • Type II 3-β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency *(HSD3B2)* • Inhibin alpha *(INHA)* • Luteinising hormone, β polypeptide *(LHB)* • LIM homeobox gene 8 *(LHX8)* • Homologue of Escherichia coli MutS, 5 *(MSH5)* • Homologue of Drosophila Nanos3 *(NANOS3)* • Homologue of murine newborn ovary homeobox *(NOBOX)* • Homologue of murine noggin *(NOG)* • Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1 *(NR5A1)* • Progesterone receptor membrane component 1*(PGRMC1)* • DNA polymerase γ *(POLG)* • Transforming growth factor-β r

ESTUDIOS GENÉTICOS EN ANIMALES
• *Gdf9* Growth differentiation factor 9: Early arrest of folliculogenesis • *Bax* BCL2-associated X protein: Increased ovarian reserve • *Amh* Anti-Mullerian hormone: Increased follicle growth during early life and premature exhaustion • *Fshr* Follicle-stimulating-hormone receptor: Accelerated follicular cell death • *Foxo3* Forkhead transcription factor: Increased follicle activation and early follicle exhaustion • *Foxl2* Forkhead domain/winged-helix transcription factor: Primordial follicle activation and early follicle exhaustion85 • *Nobox* Newborn ovary homeobox Abolished follicle growth: accelerates postnatal oocyte loss • *Sohlh1* Spermatogenesis and oogenesis-specific basic helix-loop-helix 1: Disturbed primordial to primary follicle transition via Nobox and Figla • *Pten* Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10: Increased follicle activation knockout and premature exhaustion

2. Causas metabólicas: defectos genéticos en las vías enzimáticas asociados a IOP:

- Déficit de Galactosa 1 fosfato-uridil-transferasa (galactosemia), asociado con retraso mental por acumulo de galactosa si no se trata a tiempo durante la infancia, por lo que es poco frecuente que debute como IOP.
- Déficit de *carbohydrate-deficient-glycoprotein*: produce acumulo de manosa 6-fosfato y se asocia a manifestaciones neurológicas.
- Déficit de 17alfa hidroxilasa / 17, 20 desmolasa (CYP17A1): ausencia de la conversión de la pregnenolona 17 alfa pregnenolona. Hay genitales externos femeninos pero no desarrollo de caracteres sexuales secundarios ni respuesta del ovario a las gonadotrofias.
- Mutaciones del gen de la aromatasa.

3. Causas autoinmunes

Entre uno y dos de cada diez casos de IOP se relaciona con un proceso autoinmune, siendo muy frecuente la afectación de otros órganos y glándulas endocrinas, generalmente las glándulas suprarrenales o el tiroides (ver Tabla 3). Aunque la presencia de anticuerpos frente al ovario o a otras glándulas endocrinas podría utilizarse para el diagnóstico de la IOP, su especificidad es demasiado baja (también pueden aislarse en mujeres sin IOP e incluso en la postmenopausia), por lo que se recomiendan otras medidas diagnósticas que veremos en otra sección de esta menoguía.

Tabla 3. Enfermedades autoinmunes relacionadas con IOP

- Síndrome poliglandular autoinmune tipo I
- Síndrome poliglandular autoinmune tipo II
- Hipotiroidismo
- Diabetes mellitus tipo I
- Miastenia grave
- Lupues eritematoso sistémico
- Insuficiencia suprarrenal (Addison)
- Púrpura trombocitopénica
- Vitíligo
- Alopecia
- Anemia autoinmune
- Anemia perniciosa
- Artritis reumatoide
- Enfermedad de Crohn
- Síndrome de Sjögren
- Cirrosis biliar primaria

4. IOP iatrógenas

Los tratamientos para el cáncer en las mujeres jóvenes se asocian frecuentemente con la IOP. Los cánceres más comunes en las mujeres en edad reproductiva son los de mama, los melanomas, los de cuello de útero, los linfomas no-Hodgkin y las leucemias. El avance de la Medicina ha elevado el porcentaje de supervivientes al Cáncer, muchas veces a costa de la fertilidad y la calidad de vida.

La patogenia de esta IOP tiene su base en una disminución de los folículos primordiales tanto más intensa cuanto mayor es la exposición al tratamiento o a la zona extirpada quirúrgicamente.

Tabla 4. Riesgo de IOP secundaria al tipo de neoplasia

Riesgo alto	• Irradiación total o de la pelvis • QT intensiva para trasplante de médula ósea • QT para el Linfoma Hodgkin (agentes alquilantes) • Sarcomas de tejidos blandos metastásico • Cáncer de mama
Riesgo Medio	• Leucemia mieloblástica aguda • Hepatoblastoma • Osteosarcoma y Sarcoma de Erwin • Sarcomas de tejidos blandos no metastásico • Linfoma no Hodgkin • Tumor cerebral que requiera RT >24 Gy
Riesgo Bajo	• Leucemia linfoblástica aguda • Tumor de Wilm • Sarcomas de tejidos blandos en estadio I • Tumor de células germinales (sin RT) • Retinoblastoma • Tumor cerebral que requiera cirugía o RT< 24 Gy

En la radioterapia (RT), la reducción depende de la edad de la paciente, de la dosis recibida, y de la localización del tumor a quien va dirigida. Así, una radiación de 2 Gy es ya letal para los ovocitos humanos máxime si se dirige al abdomen (por ejemplo para el tratamiento de los linfomas).

Análogamente, la reducción folicular secundaria a la quimioterapia (QT) depende del tipo de fármaco (ver Tabla 5), de sus dosis y la edad de la paciente en el momento de recibirla, de tal manera que el daño es mayor con los agentes alquilantes, cuanta más alta sea la dosis de QT y mayor sea la edad de la mujer. Los agentes alquilantes, frecuentemente utilizados en el tratamiento de los linfomas y de algunas enfermedades autoinmunes no necesitan de la proliferación celular y son los más dañinos sobre los ovocitos y las células de la granulosa (incrementan los mecanismos de apoptosis). Por el contrario, los antimetabolitos usados en las pacientes con cáncer de mama actúan sobre la división celular y son menos tóxicos sobre los folículos que no están en desarrollo.

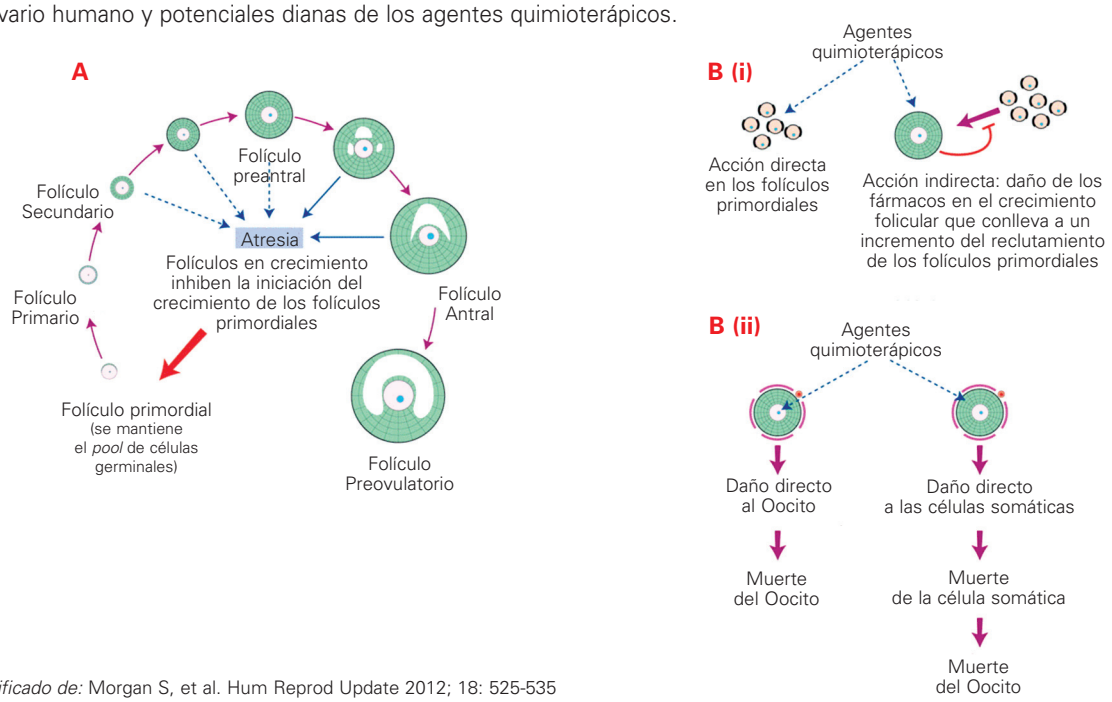
Con respecto a la IOP postquirúrgica, la salpingooforectomía bilateral profiláctica se consi-

Tabla 5. Riesgo de IOP para los fármacos antineoplásicos

ALTO RIESGO	RIESGO MEDIO	BAJO RIESGO
Ciclofosfamida	Cisplatino	Vincristina
Ifosfamida	Carboplatino	Metotrexate
Busulfano	Doxirobucina	5 fluoruracilo
Melfalan	Etopoxido	Dactinomicina
Procarbacina		Bleomicina
Dacarbazina		Actinomicina D
Carmustina		Mercaptopurina
Lormustina		Vinblastina
Thiotepa		Prednisona
Cloambucil		Interferón alfa
Mostaza nitrogenada		

Figura 1. Efectos foliculares de la Quimioterapia

El ovario humano y potenciales dianas de los agentes quimioterápicos.



Modificado de: Morgan S, et al. Hum Reprod Update 2012; 18: 525-535

dera una opción de tratamiento para las pacientes portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. El momento de realizarla podría posponerse hasta que la paciente cumpliese su deseo gestacional, considerando que el riesgo aumenta después de los 35 años o 10 años antes de la edad de aparición del cáncer de ovario familiar.

Aparte de la cirugía, la RT o la QT, la principal enfermedad que cursa con IOP es la endometriosis, que disminuye el número de folículos por si sola o por los efectos de la cirugía.

5. Causas ambientales

Aunque es difícil establecer relaciones causales concluyentes entre los tóxicos ambientales y la IOP, hay sustancias que se comportan como disruptores hormonales y deterioran la función ovárica, al ejercer efectos tóxicos sobre los ovocitos y las células de la granulosa. Entre ellos tenemos el tabaco, los metales pesados, los disolventes, los pesticidas, los productos químicos industriales y los plásticos. De todos, disponemos de estudios epidemiológicos que asocian el tabaco (o algunos de sus componentes) con un adelanto de la edad de la menopausia; otros estudios muestran que las dioxinas y los derivados del plástico reducen el número de folículos antrales.

6. Causas Infecciosas

A pesar de no disponer de evidencias suficientes, las infecciones virales (parotiditis, herpes zoster, VIH) o sus tratamientos podrían ocasionar ooforitis, y secundariamente una IOP. También se han descrito IOP tras procesos infecciosos no virales como la tuberculosis, la malaria, la varicela y la shigellosis.

7. Otras causas

Un reciente estudio epidemiológico revela cambios raciales en los niveles de la hormona antimülleriana (AMH), lo que pudiera implicar una mayor predisposición a la IOP en mujeres de raza china o hispánica.

Clínica

La Clínica de la IOP es la que se origina por el cese de la función ovárica:

- La amenorrea o sangrado infrecuente es lo más llamativo y lo que motiva la consulta.
- Muchas pacientes consultan por esterilidad, y aunque no existe un tratamiento que restablezca la función reproductiva del ovario, hasta un 5-10 % de ellas conciben de forma espontánea.
- El 85% de las mujeres con IOP manifiestan síntomas de hipoestronismo: sofocos, insomnio, alteraciones emocionales, disminución de la concentración, disminución del deseo sexual, sequedad vaginal.
- Además, existen una serie de riesgos o consecuencias tardías derivadas de hipoestrogenismo entre las que destacan la osteoporosis (OP), la enfermedad cardiovascular (ECV) y los trastornos del ánimo, que serán analizadas con más profundidad en otra sección de esta menoguía.

Tabla 6. Estados clínicos

Estado clínico	Nivel de FSH	Fecundidad	Menstruaciones
Normal	Normal	Normal	Regulares
Oculto	Normal	Reducida	Regulares
Bioquímico	Elevada	Reducida	Regulares
Evidente	Elevada	Reducida	Irregulares o ausentes

Consecuencias a largo plazo de la IOP

Enfermedad cardiovascular

El hipoestrogenismo produce efectos adversos sobre el perfil lipídico (aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol HDL y aumento del colesterol-LDL), sobre la sensibilidad a la insulina y sobre la función endotelial. Por eso, no es extraño que una IOP sea en sí un factor de riesgo independiente de padecer una ECV y de morir por ella, más conforme más joven o bruscamente ocurra (menopausia quirúrgica).

Osteoporosis

El riesgo de OP también es mayor en las mujeres con IOP y menopausia quirúrgica. Comoquiera que el aumento de la fragilidad ósea secundario al hipoestrogenismo es la principal causa de fractura, cuanto más joven sea la paciente con IOP, más posibilidades tendrá de desarrollar una OP, y esto es crítico si la paciente no había alcanzado su pico de masa ósea.

Efectos Psicologicos y cognitivos

La IOP tiene consecuencias emocionales y psicológicas que se acrecientan conforme más pronto ocurra: ansiedad, alteraciones del estado de ánimo, síntomas depresivos, somatización, hostilidad, insomnio, trastornos de la conducta alimentaria, baja autoestima, alteración del esquema corporal y de las relaciones con la pareja y la familia. Además, las pacientes con IOP (máxime si es quirúrgica) tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo, enfermedad de Parkinson y demencia.

Disfunción Sexual

La IOP se ha relacionado con una mayor frecuencia de trastornos de la esfera sexual, habiéndose constatado una disminución del número de relaciones sexuales, una menor excitación y un aumento de la dispareunia, sobre todo en mujeres con menopausia quirúrgica.

Fertilidad

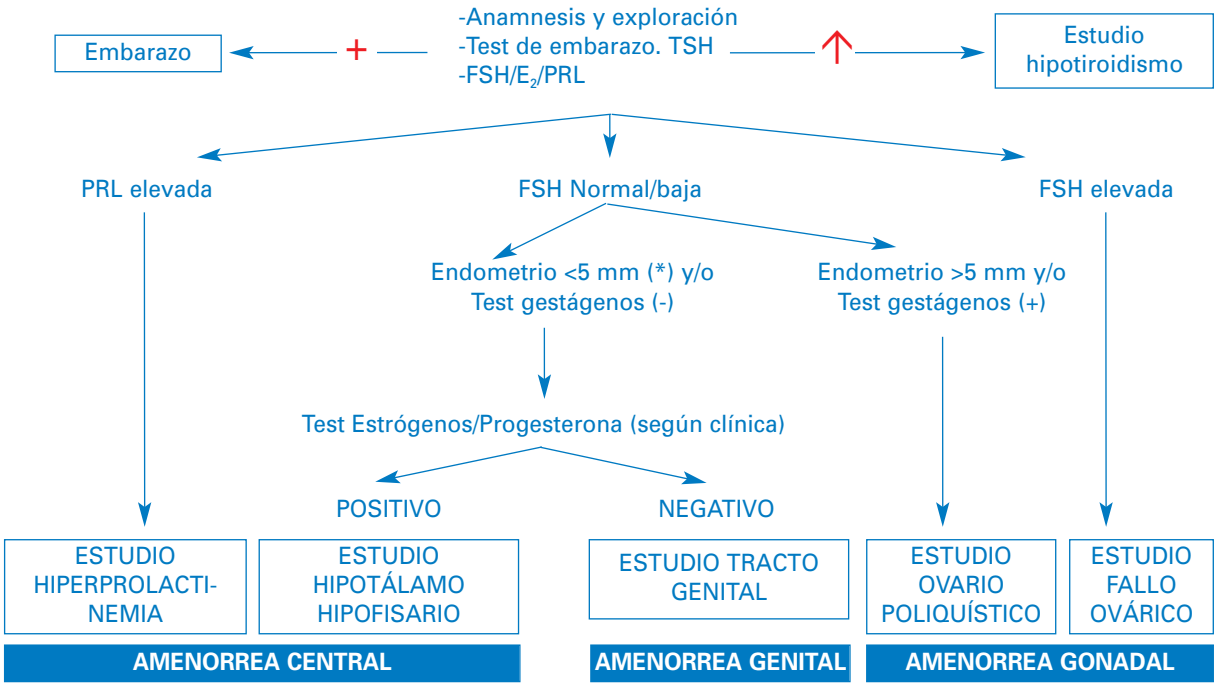
Aunque sea excepcional, las pacientes con IOP deben ser informadas de que su función reproductiva puede reanudarse. En general, si la mujer mantiene su deseo reproductivo, se recomienda informarle de las distintas técnicas de preservación de la fertilidad (si se va a someter a RT o QT) y/o de reproducción asistida.

Enfermedades endocrinas y autoinmunes

Aparte de las complicaciones descritas, las causas autoinmunes que justificaron el IOP o el propio hipoestrogenismo secundario a cualquier IOP, disminuyen algunas funciones endocrinas (por ejemplo, la de la hormona del crecimiento), y predisponen a enfermedades de otras glándulas (tiroides y suprarrenales principalmente).

Diagnóstico

Algoritmo 1. Amenorreas



* Excepto anomalias del tracto genital inferior (vagina/vulva), estos casos será una amenorrea genital en la que endometrio puede estar >5 mm.

Desafortunadamente, no disponemos de unos marcadores específicos para la IOP, por lo que su diagnóstico sigue basándose en la clínica o en determinaciones analíticas inespecíficas. De esta manera, la mayoría de las guías de práctica clínica siguen utilizando la triada: mujer menor de 40 años + oligo/amenorrea secundaria de 3-6 meses de evolución + niveles de FSH (en dos determinaciones separadas al menos un mes) superiores a 40 UI/l con estradiol inferior a 50 pg/ml.

Aunque es importante informar a las mujeres de que la mayoría de las IOP espontáneas son idiopáticas, se recomienda una evaluación clínica inicial que incorpore:

- Historia clínica detallada, incluyendo antecedentes familiares de IOP o enfermedades autoinmunes, edad de la menarquia de la paciente y de la menopausia materna.
- Exploración física general y ginecológica.
- Pruebas de laboratorio:
  - Niveles elevados de FSH y LH;
  - Niveles bajos de E_2;
  - Valores normales de TSH, T_3 y T_4 libre; y
  - Prolactina normal.

  Puede coexistir con cierto grado de hiperandrogenismo suprarrenal.
- Ecografía transvaginal:
  - Ausencia o número bajo de folículos antrales en ambos ovarios
  - Endometrio "fino" o lineal.

Además, en función de cada caso, se recomendará análisis cromosómicos o genéticos, inmunológicos, infecciosos y un test de la reserva ovárica:

1. *Estudio cromosómico y genético*: se recomienda pedirlo en las mujeres con antecedentes familiares de Síndrome X Frágil, retraso mental inexplicable o demencia. En los casos de IOP familiar, aproximadamente el 14% de las pacientes tienen una permutación en el gen FMR, y algunas pueden recu-

Tabla 7. Diagnóstico de la IOP

Criterios diagnósticos	• Mujer menor de 40 años • Oligo/amenorrea de al menos cuatro meses • Dos determinaciones de FSH en rangos menopáusicos (>40 mUI/ml) separadas al menos un mes
Pruebas complementarias	• Cariotipo • Anticuerpos adrenales o antitiroideos • Determinación de la enzima 21-hidroxilasa • Premutación del gen *FMR1* • Ecografía pélvica • Densitometría ósea • homona antimülleriana • Densitometría ósea

perar la actividad ovárica y conseguir incluso un embarazo de forma espontánea. Por otra parte, los estudios de genoma completo están incorporando nuevos genes candidatos para el diagnóstico de la IOP.

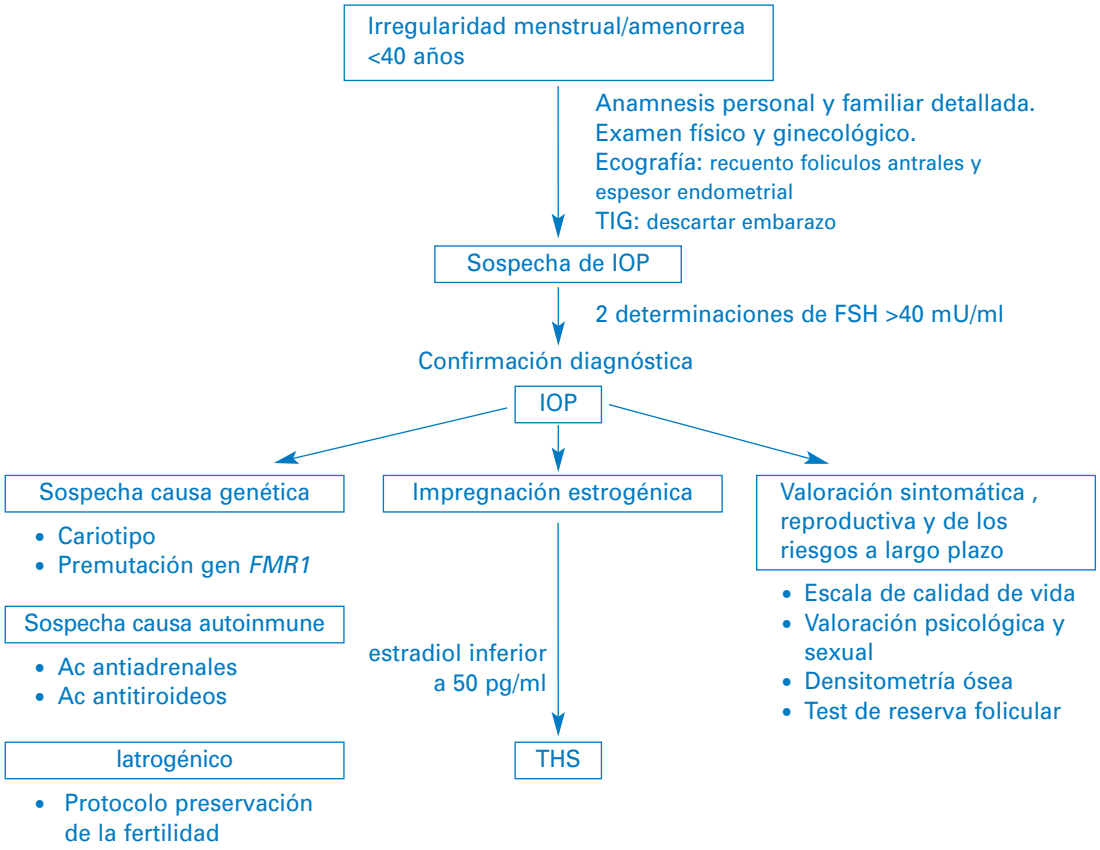
2. *Estudio inmunológico*. No se realizará de forma rutinaria, salvo que exista sospecha clínica de enfermedad inmunológica asociada (ver Tabla 7).
3. *Estudios* para descartar causa infecciosa. Realización de cultivos o serologías cuando se sospeche por el contexto clínico una etiología infecciosa como causa de la IOP.
4. *El estudio de la reserva ovárica*:

- Marcadores bioquímicos como la FSH, el E_2, las inhibinas A y B, aunque es preferible la determinación de la hormona antimülleriana (AMH).
  La medida de la AMH es un reflejo de la actividad folicular, y dado que sus valores en sangre periférica no fluctúan como lo hacen otras hormonas se utiliza como un excelente marcador de reserva ovárica. Su nombre deriva de la capacidad de provocar la regresión de los conductos de Müller durante la diferenciación masculina, pero en la mujer la sintetizan las células de la granulosa con una acción paracrina importante en la fisiología de la dominancia folicular, inhibiendo el crecimiento de los folículos no dominantes, y siendo su concentración local creciente hasta alcanzar niveles máximos en los folículos antrales.
- Marcadores ecográficos utilizados para el pronóstico reproductivo pueden alertarnos de una IOP: volumen ovárico, número de folículos antrales o el flujo de la arteria uterina.
- Tests dinámicos que usan fármacos habituales en la estimulación ovárica (el clomifeno, la FSH exógena o los análogos de la GnRH), para medir la variación de la FSH, el estradiol o la inhibina, si bien no mejoran el valor diagnóstico de las otras pruebas como para justificar el gasto y la exposición a estos fármacos.

Tabla 8. Estudio inmunológico

Marcadores inespecíficos:	Marcadores órgano-específicos
• ANA • Ac anti músculo liso • Ac anti células parietales • Ac anti mitocondriales	• Ac anti adrenales • Ac anti tiroglobulinas • Ac anti microsomales • Ac anti ovario • Ac anticardiolipina • Ac anticoagulante lúpico • Ac antibeta 2 microglobulina

Algoritmo 2. Diagnóstico de la Insuficiencia Ovárica Primaria



A modo de resumen, podemos decir de los test de la reserva ovárica que:

- Los más exactos son el recuento ecográfico de folículos antrales y la medida de la AMH.
- Los más baratos son el recuento ecográfico de folículos antrales y el valor basal de FSH y E2 (entre 1º y 3º día del ciclo).
- Se deben abandonar los test dinámicos por no aportar beneficios respecto a los anteriores y porque resultan caros.
- De momento sólo tienen utilidad para el pronóstico reproductivo en mujeres que se van a someter a algún tratamiento de fertilidad, aunque se están diseñando modelos matemáticos que incorporan la AMH en la predicción de la edad de la menopausia que serán de gran interés en un futuro cercano para el diagnostico de la IOP.

Seguimiento de la paciente con IOP

La mayoría de las mujeres con IOP, especialmente las más jóvenes o las que no han cumplido su deseo genésico, asimilan mal el diagnóstico, por lo que requieren de apoyo emocional e información detallada de su condición y de las consecuencias a medio y largo plazo. Por tanto, una única visita no parece suficiente para que comprenda la trascendencia de su trastorno y conozca las opciones terapéuticas más adecuadas para su situación particular, máxime si es la dificultad reproductiva lo que le preocupa.

Tabla 9. Opciones de planificación familiar en la IOP

- Esperar el embarazo espontáneo
- Vivir sin hijos
- Adopción
- Niños de acogida
- Donación de ovocitos
- Donación de embriones

Tratamiento con deseo reproductivo

Aunque las mujeres con IOP no son necesariamente estériles, es evidente que la mayoría de ellas van a padecer problemas de fertilidad. Dos son las estrategias en la paciente con IOP que desea un embarazo: la preservación de la fertilidad en las que presentan riesgo de padecerla (generalmente iatrogénica), o el tratamiento para conseguir el embarazo.

1. Preservación de la fertilidad

Desde hace años se vienen proponiendo distintas estrategias para proteger y conservar la función ovárica en pacientes con riesgo de desarrollar una IOP.

- La **criopreservación de ovocitos** ha mejorado mucho sus resultados con las técnicas de vitrificación y no plantea los problemas éticos de la congelación de embriones, consiguiéndose unas cifras de supervivencia a la desvitrificación del 97% y una tasa de gestación del 65,2%. Para ello, se requiere previamente de una hiperestimulación ovárica controlada y posterior fecundación in vitro de los ovocitos. En el caso de una paciente con tumor hormonodependiente, la estimulación ovárica podría realizarse con inhibidores de la aromatasa.
- La **vitrificación de embriones** es la técnica sobre la que se posee una mayor experiencia y con la que se consiguen tasas de embarazo comparables a la trasferencia con embriones frescos. Aparte de otras cuestiones éticas, tiene el inconveniente de no poder emplearse en menores de edad.
- Criopreservación de la corteza ovárica y la maduración *in vitro* de ovocitos. Otras alternativas para las pacientes en las que no puede realizarse la estimulación ovárica.

El primero se realiza por laparoscopia y posterior trasplante ortotópico o heterotópico, y sería la técnica más recomendable en niñas.

En la maduración *in vitro* de los ovocitos se puncionan los folículos antrales pequeños sin necesidad de estimularlos.

Sin embargo, para cualquiera de estas técnicas, no se dispone de suficiente evidencia para establecer ningún grado de recomendación.

- La **transposición quirúrgica de los ovarios** también se realiza por laparoscopia y puede ser útil en los casos en los que la RT afecte a los ovarios, aunque sus resultados son muy variables (una efectividad del 16 al 90% según las series).
- El empleo de agonistas de la GnRH se ha sugerido como tratamiento para preservar la fertilidad en pacientes que reciben QT y disponemos incluso de metanálisis que sostienen esta idea. Podrían usarse en pacientes con cáncer de mama, donde los QT son menos tóxicos, pero su recomendación está siempre detrás de las opciones anteriores.

2. Tratamientos de fertilidad

Con respecto al tratamiento para conseguir el embarazo, es evidente que el único realmente válido es la donación de ovocitos o embriones. Pero al tener registros de embarazos espontáneos hasta en el 10% de los casos de IOP, se han propuesto varias opciones para intentar el embarazo en estas pacientes.

- Según una revisión reciente, no existen tratamientos óptimos, si bien parece oportuno conseguir en ellas una disminución de los niveles basales de la FSH antes de proceder con una estimulación de la ovulación.

Entre las opciones que se han esgrimido figuran los estrógenos, los anticonceptivos combinados, el citrato de clomifeno, los agonistas o antagonistas de la GnRH, el DHEA y los corticoides. De ellos, solo los estrógenos parecen demostrar eficacia sobre la foliculogénesis al disminuir los niveles de FSH y aumentar la expresión intrafolicular de sus receptores, lo que puede justificar la aparición de embarazos espontáneos en mujeres con IOP y THS.

- En este sentido, un ECA doble ciego frente a placebo evidenció aumentos significativos de las ovulaciones (32% *vs* 0%, $p<0,05$) cuando se emplea etinilestradiol (0,05 mg cada 8 horas durante dos semanas previas a la estimulación con FSHr) y se consigue disminuir la FSH por debajo de 15 mUI/ml.

  El tratamiento estrogénico se requiere también en pacientes con IOP que no han tenido un desarrollo adecuado de sus genitales internos (síndrome de Turner), siendo elemental para el crecimiento uterino previo a la transferencia de embriones.

La DHEA se ha utilizado con éxito variable en bajas respondedoras.

- En un pequeño ECA doble ciego frente a placebo (a 10 pacientes se les administra DHEA 25 mg/8 h durante 16 semanas) aumentando el recuento de folículos antrales, el volumen ovárico y los niveles de testosterona, DHEAS y estradiol.
- El uso de agonistas de la GnRH previo a la estimulación no mejora la ovulación y el de antagonistas o de citrato de clomifeno puede ser incluso perjudicial. El empleo concomitante de corticoides, por sus efectos secundarios, solo se aconsejan en pacientes con IOP de causa autoinmune.

Otra consideración en las pacientes con IOP que desean embarazo es el riesgo inherente al propio embarazo. Así, hay situaciones de aumento de riesgo cardiovascular (las mujeres con síndrome de Turner suelen tener defectos cardiacos que incrementan el riesgo cardiovascular con el embarazo.

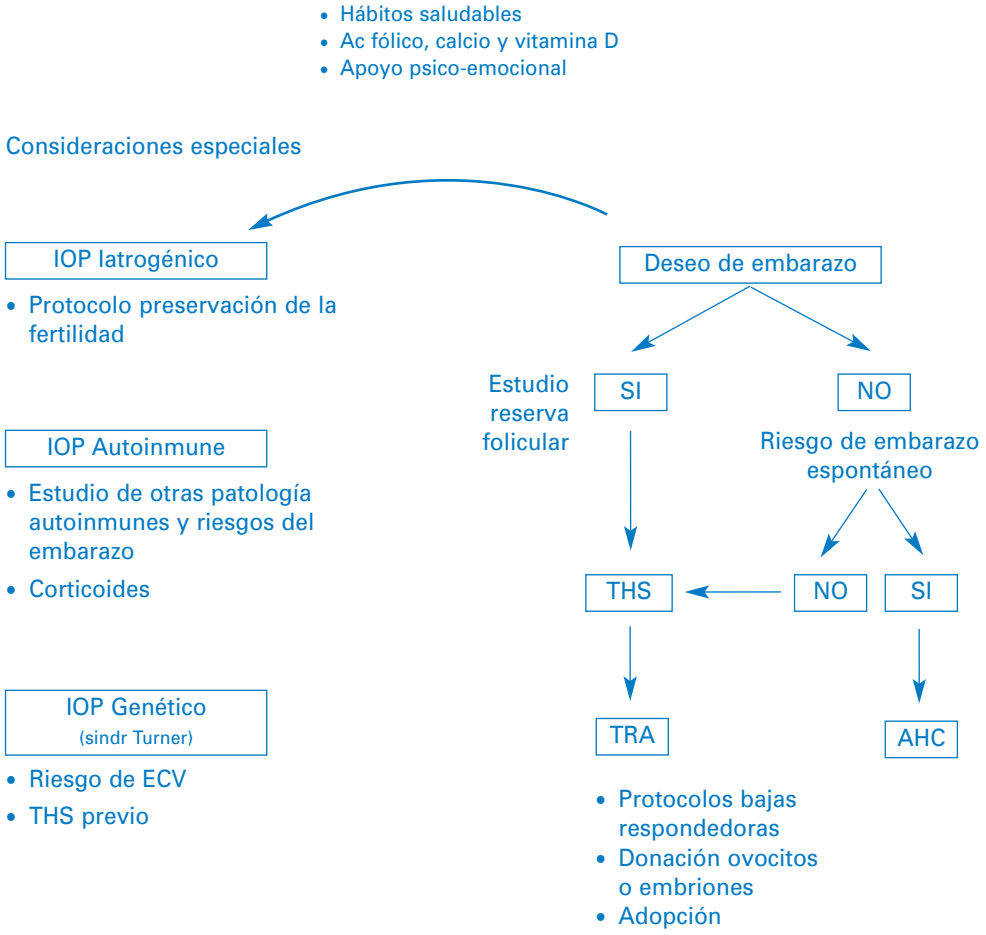
Tabla 10. Recomendaciones para la preservación de la fertilidad

- Todas las mujeres en edad fértil que vayan a ser sometidas a un tratamiento potencialmente gonadotóxico deben ser advertidas de esta riesgo antes de iniciarlo y deben ser informadas de las técnicas disponibles para la preservación de la fertilidad.
- Entre las opciones para la preservar la fertilidad se incluyen la congelación de embriones, la congelación de ovocitos, y la cirugía de transposición ovárica.
- Existe limitada evidencia sobre la eficacia de la supresión ovárica.
- La congelación de tejido ovárico puede ser eficaz pero todavía se considera una técnica experimental.

Tabla 11. Listado de mayor a menor evidencia para la preservación de la fertilidad

Vitrificación de ovocitos.
Vitrificación de embriones
Criopreservación de corteza ovárica
Maduración in vitro de ovocitos
Agonistas GnRH
Transposición de ovarios

Algoritmo 3. Manejo terapéutico de la Insuficiencia Ovárica Primaria



THS: Terapia Hormonal Sustitutiva. TRA: Técnicas de Reprodución Asistida. AHC: Anticoncepción Hormonal Combinada

Tratamiento sin deseo reproductivo

Las estrategias terapéuticas de la paciente con IOP sin deseos reproductivos van encaminadas fundamentalmente a:

- Alivio de los síntomas asociados al déficit hormonal.
- Prevención de sus consecuencias a largo plazo.

El tratamiento gira en torno a reemplazo estrogénico, sin olvidar el apoyo psicológico y sin detrimento de otras recomendaciones generales en salud que incluyan hábitos de vida saludables para la prevención del la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

Tratamiento hormonal

El tratamiento hormonal es necesario para corregir la sintomatología y las consecuencias tardías del hipoestrogenismo. Su propósito en la paciente con IOP es simular la actividad endocrina del ovario, a la mínima dosis eficaz y por la vía más cómoda o apropiada para cada paciente. Aquí (y solo aquí) sí es apropiado el término *Tratamiento Hormonal Sustitutivo* (THS).

Recomendamos iniciarlo en cuanto se diagnostique la IOP y mantenerlo hasta -al menos- los 50 años, edad de la menopausia natural. Pero antes de su indicación, se recomienda evaluar a la paciente para descartar procesos que aumenten sus efectos secundarios y que, con relativa frecuencia coexisten con la causa de la IOP. Así, el THS estaría contraindicado en pacientes que sufran o hayan sufrido ECV, cáncer de mama o trombosis venosa profunda. En las pacientes con esclerosis múltiple, melanoma maligno, porfiria, lupus, endometriosis, hipertensión arterial o enfermedad hepática, es recomendable esperar a la remisión de estos cuadros.

- En consenso mundial sobre THS publicado en 2013 se recomendó expresamente que en pacientes con IOP se mantuviese hasta la edad de la menopausia natural.

Con respecto al tipo de THS disponible, no se han establecido cuáles son las dosis o formulaciones adecuadas para mujeres jóvenes con IOP. Aunque no existen evidencias de mayor eficacia o seguridad con ninguna de ellas, como recomendación general sugerimos, que sea una manera cómoda de administrarse, por la capacidad que tiene este factor de influir sobre el índice de cumplimiento. Además, también es recomendable que las pacientes sean controladas de forma anual para poder monitorizar el tratamiento y detectar patología asociada o de nueva aparición.

En las pacientes donde se contraindique el uso de THS existen diversas opciones dependiendo de la sintomatología o riesgo que presenten (Tabla 12).

Estilo de vida y dieta

Aunque el THS reduce el riesgo de fractura y de ECV, son necesarias otras medidas de estilo de vida, como el ejercicio físico regular, junto a ejercicios de resistencia, así como el abandono de hábitos tóxicos y de una dieta rica en omega 3, calcio y vitamina D o tomar el sol diariamente para alcanzar niveles adecuados de Vit D; o bien la ingesta de suplementos de calcio (hasta alcanzar con la dieta los 1200 mg/día de calcio elemental) y vitamina D (800 UI/día) para mantener una buena salud ósea.

Un capítulo importante es la adaptación psicológica al proceso, por lo que debemos esforzarnos en explicar su naturaleza, dar tiempo para asimilar la información, solventar las dudas que puedan surgir y facilitar fuentes de información y de apoyo.

Alternativas al THS

En consecuencia, ante una contraindicación al uso de THS y si se comprueba el diagnostico de osteoporosis, estaría indicado el uso de otros fármacos antirresortivos (SERM o bisfosfonatos). Además, todas nuestras recomendaciones irán encaminadas a que el *pico* de masa ósea sea el óptimo, para lo cual, y desde la edad más temprana posible, indicaremos aque-

Tabla 12. Recomendaciones en pacientes con IOP que no pueden usar THS

Síntomas vasomotores • Fitoterapia con isoflavonas o *Cimicífuga racemosa*, siempre que no tengan un cáncer de mama u hormonodependiente. • Otras terapias alternativas con gabapentina, ISRS y clonidina han probado ser eficaces en el tratamiento de los sofocos. • Dado que los sofocos desaparecen poco a poco sin tratamiento en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas, puede reducirse gradualmente la dosis de cualquier fármaco después de uno a dos años de administración.
Atrofia vaginal • La actividad sexual regular ayuda a mantener la salud vaginal. • Se recomienda abandonar el tabaco por su beneficio para la salud y porque participa en los efectos del hipoestrogenismo. • Es conveniente iniciar el tratamiento con agentes hidratantes vaginales, complementados con el uso lubricantes durante el coito. • Se aconsejar la práctica de ejercicios del suelo pélvico. • Tratar los posibles factores psicológicos subyacentes (ansiedad o depresión) que puedan empeorar el cuadro. • Para las mujeres con cáncer de mama que presenten bajo riesgo de recurrencia o las que estén tomando tamoxifeno, así como en aquellas que las cremas hidratantes/lubricantes no sean eficaces, se recomiendan estrógenos locales a muy baja dosis o de nula absorción, previo balance riesgos/ beneficios y consensuándolo con la paciente y el oncólogo. • No recomendamos ningún tratamiento estrogénico sistémico o local en las mujeres en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.
Anticoncepción • La QT y la terapia antiestrogénica son teratogénicas. Las mujeres con IOP y riesgo de embarazo deben utilizar anticoncepción segura durante su tratamiento. • Según los criterios de elegibilidad de la OMS no están indicados los ACH en mujeres con antecedente de cáncer de mama. • Los métodos de elección son los de barrera o el DIU de cobre. • Puede considerarse el uso de métodos con sólo-gestágenos en una mujer con historia de CM en circunstancias en que los beneficios superen el riesgo de recidiva.
Osteoporosis • La mejor alternativa al THS en estas pacientes son los SERM (raloxifeno o bazedoxifeno), mantenidos mientras sean eficaces, y siempre (salvo riesgo trombótico) anteponiéndose al uso de los bisfosfonatos u otros antiresortivos. • En cualquier caso se recomiendan los hábitos saludables (dieta, ejercicio físico regular y abandono de hábitos tóxicos), tomar el sol, y suplementos de calcio y vitamina D.

llas medidas higiénico-dietéticas de valor reconocido: dieta con baja cantidad de proteínas, ingesta adecuada de lácteos y derivados, práctica regular de ejercicio físico, abandono del hábito tabáquico, etc. Además, otras medidas habilitadas para la mujer postmenopáusica son aquí también recomendables, como añadir suplementos de calcio y vitamina D a la dieta, para garantizar la adecuada absorción de estos principios tan altamente implicados en el metabolismo óseo.

Debemos también hacer otra consideración en el uso de otros fármacos antirresortivos distintos del THS. Debido al riesgo que presenta el consumo de algunos de ellos a largo plazo (fundamentalmente el alendronato) se han recomendado estrategias que incluyen las vacaciones terapéuticas y la terapia secuencial. En el segundo caso, tanto raloxifeno como bazedoxifeno están aprobados por la European Medicines Agency (EMA) para su uso en la OP y no parecen tener los efectos a largo plazo descritos con el alendronato. Además, los SERMs proporcionan una protección añadida frente al cáncer de mama y la ECV. Su único inconveniente es el aumento del riesgo trombótico, pero es muy bajo a edades jóvenes, como son las que padecen una IOP. Teniendo esto en cuenta, la AEEM recomienda el uso de SERM si no se puede emplear THS, y mantenerla una serie de años hasta reemplazarla por otro tipo de tratamiento de acción antifractura más potente cuando se requiera.

Anticoncepción

En pacientes con IOP, es excepcional pero posible la reaparición de la función ovárica de forma espontánea (20%) e incluso de un embarazo (5-10%), por lo que es recomendable la anticoncepción hormonal combinada (ACH).

No existe razón alguna para denegar el uso de ACH por la edad, salvo que la usuaria sea fumadora o padezca una enfermedad donde esté contraindicado el uso de estrógenos.

La relación entre el tabaquismo, el uso de ACH y la ECV puede estar relacionada con las altas concentraciones de fibrinógeno plasmático intravascular y el depósito de fibrina, así como con una mayor expresión del factor tisular de los monocitos. Para los tumores hormonodependientes, la ECV o el riesgo trombótico, la contraindicación al uso de ACH es extensible a cualquier edad. Sin embargo, para una mujer sana no fumadora, la edad no constituye un obstáculo para el empleo de métodos hormonales.

Por otra parte, en el seguimiento de los métodos hormonales, existe consenso en no recomendar controles periódicos específicos por el uso de ACH.

La decisión sobre la interrupción de la ACH debe basarse en un asesoramiento anticonceptivo individualizado, puesto que en la actualidad no hay ninguna prueba que permita confirmar el momento en que cesa definitivamente la función ovárica.

Los AHC se han utilizado con éxito para el tratamiento de los trastornos del ciclo menstrual en mujeres de cualquier edad. Se ha sugerido incluso que en las mayores de 40 años su uso podría reducir los cánceres ginecológicos, la pérdida de masa ósea y las ECV; y recientemente se le está dando un importante valor al riesgo cardiovascular y anímico que conlleva el cese temprano de la función ovárica. Así visto, las mujeres con IOP tienen más cambios en su estado de ánimo, más tendencia a la depresión y más riesgo de ECV, mayor cuanto más temprano ocurra.

En algunas guías se intentan posicionar algunos ACH para las mujeres de esta edad, destacando los que llevan estrógenos naturales, con los que se ha observado una reducción del riesgo trombótico y del sangrado menstrual abundante.

Sumario y recomendaciones

- Debe utilizarse el término *Insuficiencia Ovárica Primaria* (IOP), anteriormente conocida como insuficiencia ovárica prematura, fallo ovárico precoz o simplemente menopausia precoz, para referirnos a la pérdida de la función hormonal ovárica en una mujer menor de 40 años.
- La IOP espontánea es más frecuente de lo pensado, y puede estar detrás de una paciente joven que consulta por trastornos del ciclo. Su incidencia es de 1/250 en las mujeres de 35 años y 1/100 mujeres de 40 años.

Clínica

- La IOP tiene un efecto negativo sobre la salud general de la mujer a corto, medio y largo plazo. Su sintomatología es la propia de la menopausia natural y sus riesgos a largo plazo son mayores cuanto más joven es la paciente que la sufre y más brusca su presentación (menopausia quirúrgica).
- La clínica de la IOP se caracteriza por el trastorno del ciclo menstrual (sangrado infrecuente o amenorrea), junto con los síntomas de hipoestrogenismo propios de la menopausia (sofocos, insomnio, sequedad vaginal, etc). Debido a que en el 50-75 % de las mujeres con IOP espontánea hay cierta producción hormonal, la ausencia de estos síntomas no debe disuadirnos de su diagnóstico.

Etiología

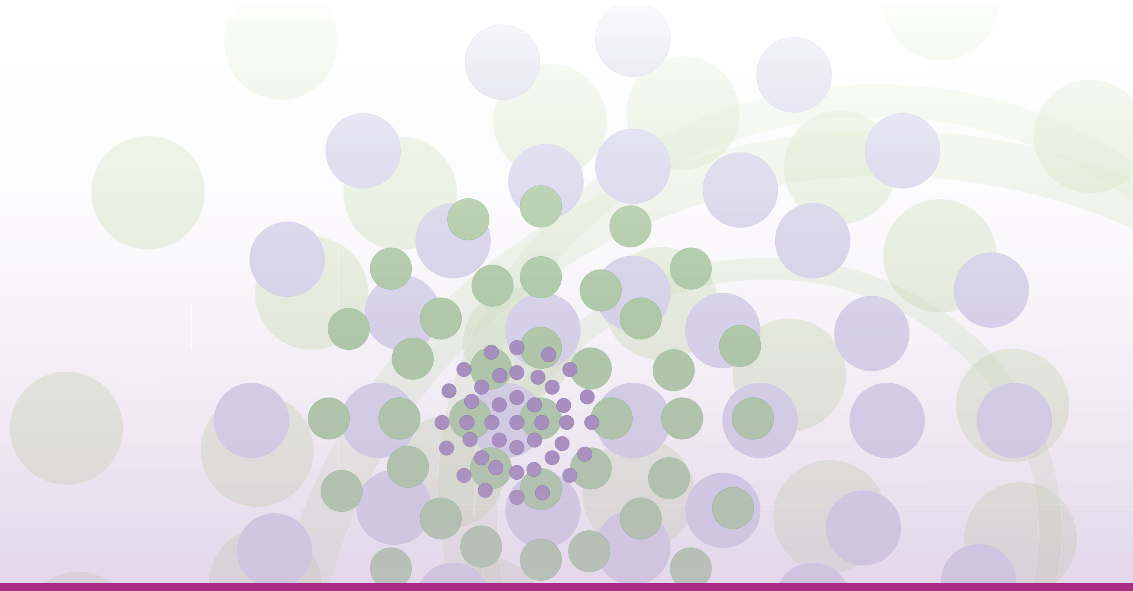
- La mayoría de las IOP son de causa desconocida, aunque se esgrimen causas genéticas, metabólicas, autoinmunes, ambientales, infecciosas o iatrogénicas que deben tenerse en cuenta para su diagnóstico y seguimiento:
  - Síndrome de Turner (45 XO), es una de las causas genéticas más comunes de IOP. Aunque las que lo padecen tiene una dotación folicular inicial normal, se produce un agotamiento folicular acelerado.
  - Síndrome X frágil – Las mujeres con la premutación del gen FMR1 tienen un mayor riesgo de IOP, sobre todo si tienen algún familiar afecta con IOP.
  - Otros defectos somáticos y genéticos del cromosoma X asociados con IOP: mutaciones de los genes FOXL2, NR5A1, BMP15, FSHR, Gs alfa y de las enzimas esteroidegénicas.
  - IOP autoinmune: causa del 4 % de las IOP con cariotipo 46 XX. Estas pacientes presentan una ooforitis autoinmune linfocítica y tienen anticuerpos antiadrenales o antitroideos positivos. Se desconoce la frecuencia de ooforitis autoinmune en mujeres con IOP que no presentan insuficiencia adrenal.
  - IOP secundaria a cirugía, radio o quimioterapia.

Diagnóstico

- Se recomienda el diagnóstico temprano de la causa de la IOP y sus consecuencias.
- Recomendamos diagnosticar la IOP cuando concurran las tres situaciones siguientes:
  - Mujer menor de 40 años.

Información para las mujeres:

Menopausia Precoz o Insuficiencia Ovárica Primaria



Documento dirigido al profesional sanitario para informarle del contenido de la MenoGuía para pacientes

- Trastorno del ciclo (sangrado infrecuente o amenorrea) secundario de 3-6 meses de evolución.
- Niveles de FSH superiores a 40 UI/l (en dos determinaciones separadas al menos un mes) ± estradiol inferior a 50 pg/ml.

- En consecuencia, no es necesaria la presencia de amenorrea para hacer el diagnóstico, ya que con frecuencia las mujeres tienen función ovárica intermitente y menstruaciones espontáneas incluso años después de su presentación.
- El diagnóstico de la IOP es importante para poder explicar a la afectada la variabilidad y el pronóstico reproductivo, así como para poder detectar las complicaciones o tratar los efectos del hipoestrogenismo.
- Sugerimos la determinación de anticuerpos antiadrenales y antitiroideos en una paciente con IOP y cariotipo normal donde se sospeche una causa autoinmune.

Tratamiento

- El tratamiento de la IOP comienza desde el mismo momento en que se diagnostica el cuadro, informando de una manera sensible y detallada sobre los métodos diagnósticos que se pueden realizar, sobre el pronóstico reproductivo y sobre las medidas terapéuticas disponibles. Muchas veces se necesitará del apoyo emocional de un psicoterapeuta, sobre todo en las mujeres más jóvenes.
- En una paciente con IOP, el THS se considera de elección para aliviar los síntomas de hipoestrogenismo y prevenir las consecuencias a largo plazo, sobre todo la osteoporosis (Grade 1B). En estos casos se considera que el TH es sustitutivo (THS)
- Cualquier formulación de THS o de ACH es válida para las mujeres con IOP, y sugerimos que pueda continuarse hasta aproximadamente los 50 años, la edad promedio de la menopausia natural (Grade 2B).
- El THS previene o retrasa la aparición de ECV, de OP/fractura, y de depresión/demencia en la mujer con IOP.
- El THS es también recomendable en mujeres con deseo genésico porque su uso aislado o anterior a la estimulación ovárica se ha acompañado de mayores tasas de embarazo.
- En cualquier caso, se recomienda un estilo de vida saludable para mejorar la fertilidad, la sintomatología, la salud ósea y la cardiovascular que incluya ejercicio físico regular, tomar el sol, e ingesta adecuada de calcio, vitamina D y omega 3.
- El tratamiento de las mujeres con IOP autoinmune es similar al de otras causas de IOP.
- Recomendamos no usar la terapia de reemplazo de andrógenos en las mujeres con IOP espontánea con función adrenal normal (Grade 2B).

Anticoncepción

- Dada la posibilidad, aunque poco probable, que un porcentaje de mujeres con IOP tengan embarazos espontáneos, recomendamos para las que no deseen embarazo un método anticonceptivo, preferentemente hormonal combinado (Grade 2B).

Fertilidad

- La mejor opción es la ovodonación/embriodonación.
- Ningún tratamiento con óvulos propios ha resultado eficaz, aunque la impregnación estrogénica previa ha dado buenos resultados en estudios aislados
- Desafortunadamente, no hay agentes para la inducción de la ovulación con probada eficacia en pacientes con IOP (Grade 2B).
- Recomendamos realizar una valoración cardiovascular previa en las a las mujeres con síndrome de Turner candidatas para ovodonación, debido a su riesgo de ECV durante el embarazo.
- En caso de que una paciente se vaya a someter a un tratamiento que reduzca su fertilidad (cirugía, RT o QT) se debe informar de este riesgo ello y de las técnicas disponibles para poder preservarla. De ellas, las más eficientes son la vitrificación de ovocitos y de embriones.

Bibliografía

1. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? Climacteric. 2013 Dec 16. [Epub ahead of print]
2. Bleil ME, Bromberger JT, Latham MD, Adler NE, Pasch LA, Gregorich SE, Rosen MP, Cedars MI. Disruptions in ovarian function are related to depression and cardiometabolic risk during premenopause. Menopause. 2013 Jun;20(6):631-9
3. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D, Mol B, Lambalk C. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update 2006; 12: 685–718.
4. Cobo A, Diaz. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2011; 96: 277-85.
5. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. Menopause 2011; 18: 262-6.
6. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. Maturitas 2013; 74:391-2. Climacteric 2013; 16:203-204.
7. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet 2010;376: 911-21
8. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet 2010; 376: 911–21
9. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of western european women. J Sex Med 2006; 3:212-222.
10. Ferrarini E, Russo L, Fruzzetti F, Agretti P, De Marco G, Dimida A, Gianetti E, Simoncini T, Simi P, Baldinotti F, Benelli E, Pucci E, Pinchera A, Vitti P, Tonacchera M. Clinical characteristics and genetic analysis in women with premature ovarian insufficiency. Maturitas 2013; 74:61-67.
11. Ferrarini E, Russo L, Fruzzetti F, et al. Clinical characteristics and genetic analysis in women with premature ovarian Insufficiency. Maturitas 2013; 74:61–67.
12. Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. Hum Reprod 1999; 14: 532-5.
13. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, Lee JS, Thurston R, Vuga M, Harlow SD. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. Am J Epidemiol. 2013; 178:70-83.
14. Lete I, Bermejo R, Parrilla JJ, et al. Use of contraceptive methods and risk of unwanted pregnancy in Spanish women aged 40-50 years: results of a survey conducted in Spain. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2007; 12:46-50.
15. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, Elorriaga MA, Díaz T, González JV, Lete I, Lobo P, Martínez-Astorquiza T, Nieto A, Olalla MA, Pérez-Campos E, Porqueras R, Quereda F, Salamanca A, De La Viuda E. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of Perimenopause. Maturitas 2013 Mar; 74(3):283-290.
16. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Galiano D, Salamanca A, Mozas J, Quereda F, Vázquez F, Martínez-Astorquiza T, Moron F. Multigenic combination of estrogen-related genes is associated with age at natural menopause in a Spanish population. Menopause Int. 2009; 15:150-6.
17. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Villero J, Baró F, Calaf J, Cancelo MJ, Coronado P, Estévez A, Fernández-Moya JM, González S, Llaneza P, Neyro JL, del Pino J, Rodríguez E, Ruiz E, Cano A. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. Maturitas 2013; 76: 99-107.
18. Mintziori G, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Pérez-López FR, Schenck-Gustafsson K, van der Schouw YT, Simoncini T, Tremollieres F, Tarlatzis BC, Rees M, Goulis DG. EMAS position statement: Fertility preservation. Maturitas 2014; 77: 85-9.
19. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? Hum Reprod Update. 2012; 18:525-35.
20. Ramezani Tehrani F, Dólleman M, van Disseldorp J, Broer SL, Azizi F, Solaymani-Dodaran M, Fauser BC, Laven JS, Eijkemans MJ, Broekmans F. Predicting menopausal age with anti-Müllerian hormone: a cross-validation study of two existing models. Climacteric. 2014 Mar 14. [Epub ahead of print]
21. Robles A, Checa MA, Prat M, Carreras R. Medical alternatives to oocyte donation in women with premature ovarian failure: a systematic review. Gynecol Endocrinol. 2013; 29: 632-7.
22. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: A 2014 update. Mol Cell Endocrinol. 2014 [Epub ahead of print]
23. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Options on fertility preservation in female cancer patients. Cancer Treat Rev 2012; 38: 354-61.
24. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Beltrán E, Comino R, Allué J, Castelo-Branco C, Cornellana MJ, Duran M, Haya J, Juliá MD, Llaneza P, Navarro MC, Quereda F.

Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of menopausal symptoms in Breast Cancer patients. Maturitas 2013 Jul; 75(3):294-300

25. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. Maturitas 2010; 65:161-6.
26. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia M, Lavopa C, Loverro G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo controlled trial. Fertil Steril 2007; 87:858-61.
27. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. Climacteric 1999; 2:284-6.
28. van der Voort DJ, van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. Osteoporos Int 2003;14: 525-30
29. van Dijk LJ, Nelen WL, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Hermens RP, Bergh C, Nygren KG, Simons AH, de Sutter P, Marshall C, Burgers JS, Kremer JA. The European Society of Human Reproduction and Embryology guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: an electronic guideline implementability appraisal. Implement Sci. 2011:6:7
30. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod 2003;18: 117-21.
31. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol 2005; 6: 209–18.
32. Yeung TW, Li RH, Lee VC, Ho PC, Ng EH. A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):380-8.

Información para las mujeres: Menopausia Precoz o Insuficiencia Ovárica Primaria

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.
Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, diagnóstico o tratamiento. Busque siempre la opinión de su propio médico u otro profesional sanitario cualificado respecto a cualquier duda. © 2014 AEEM.

Autor: Rafael Sánchez Borrego, (*Barcelona*)

Editor Invitado: Mª Dolores Juliá Mollá, (*Valencia*)

Actualización de la información: Mayo 2014.

Menopausia Precoz

Concepto

¿Qué es la Menopausia Precoz?

Se trata del cese de la actividad ovárica normal antes de los 40 años, edad en la que la inactividad ovárica se considera dentro de la evolución natural. La menopausia ocurre generalmente entre los 45 y los 50 años, sin embargo en algunas mujeres ésto sucede antes de los 40 años.

En la actualidad, se prefiere denominar a la Menopausia Precoz como Insuficiencia Ovárica Primária (IOP), ya que es un concepto no irreversible. La IOP ocurre cuando los ovarios dejan de funcionar antes de los 40 años. En La mujer con IOP los ovarios no producen hormonas estrógenos, progesterona y andrógenos, (hormonas producidas por el ovario) en cantidad normal y dejan de liberar óvulos, o lo hacen de forma intermitente, desapareciendo por consiguiente la menstruación. Algunas mujeres con IOP reglan de vez en cuando, y podrían quedarse embarazadas.

Antes se llamaba "la insuficiencia ovárica prematura" y "menopausia prematura", pero estos términos son engañosos, porque las mujeres con IOP no siempre dejan de menstruar, y sus ovarios no siempre están completamente agotados.

Frecuencia/prevalencia:

¿Es muy frecuente?

La IOP se da en un 1 por mil antes de los 30 años y en un 1 por cien antes de los 40.

La IOP debido a tratamientos necesarios para enfermedades benignas o malignas es de un 3.5 a 4.5 % antes de los 40 años.

Etiología ¿Hay alguna causa de IOP temporal o todos los casos deben considerarse definitivos?

¿Qué causas la pueden producir? ¿Por qué mis ovarios dejan de funcionar?

En la gran mayoría de casos se desconoce causa alguna. Esta situación se puede producir de forma espontánea.

- Cuando el fallo ovárico se produce de forma espontánea la mayoría de las veces es por algún defecto congénito en los cromosomas ó en sus genes (Sd. de Turner, Sd. X Frágil…).

- O tras el tratamiento aplicado para curar ciertas enfermedades: por ejemplo la extirpación quirúrgica de los ovarios ó la radioterapia ó quimioterapia necesarias para tratar diversas enfermedades neoplásicas.
- O por alguna alteración de la autoinmunidad en las que el cuerpo/organismo ataca a sus propios ovarios.
- O por toxinas.

En la mayoría de las ocasiones no se conoce la causa del cese de la actividad ovárica. El riesgo de desarrollar una IOP aumenta si la mujer tiene antecedentes familiares con esta condición.

No todos los casos deben considerarse definitivos, en ocasiones son temporales y las mujeres pueden recuperar la función ovárica, al menos temporalmente.

- Necesidad de diagnóstico etológico.

¿Hay algún beneficio en conocer la causa de mi IOP si ya tenemos claro cuál va a ser el tratamiento?¿Compensa económicamente la realización de un estudio completo si el resultado no va a variar el tratamiento final?

Es importante que a las mujeres con sospecha de IOP le sean estudiadas todas las posibles causas conocidas de la IOP. Algunas de las causas conocidas pueden asociarse con otros efectos en su salud o la salud de los miembros de su familia y pueden requerir asociar otros tratamiento específicos.

Aspecto económicos.

Por supuesto que compensa el coste económico, pues la IOP se asocia con frecuencia a problemas no solo del ovario, sino también de otras glándulas (del tiroides o suprarrenal) que hay que diagnosticar y requieren tratamiento porque afectan en gran medida a su salud y a la de su familia pues muchos casos de IOP son familiares. En otros casos el estudio genético es necesario como en el síndrome de Turner, que se asocia con frecuencia a malformaciones cardíacas y de los huesos, que hay que tratar adecuadamente. También las mujeres con IOP y premutación el gen FMR 1, debe conocer que su descendencia tiene más posibilidades de tener IOP y que se produzca la mutación de dicho gen, que causa retraso psíquico importante. Así que son razones muy importantes como para asumir el coste económico.

Síntomas

¿Qué síntomas se pueden presentar? Significa que tendré los síntomas reconocidos de la mujer menopáusica?

Los síntomas son debidos a la falta de estrógenos que son las hormonas principales que el ovario produce: la ausencia de regla (amenorrea) es lo que más llama la atención en una mujer joven o que las reglas son infrecuentes, o más escasas. Los síntomas no difieren de los que puede presentar una mujer de más de 40 años cuando desaparece la menstruación.

Otros síntomas causados por los bajos niveles de estrógenos son: los sofocos, la sudoración nocturna, las alteraciones del sueño, las alteraciones emocionales, la disminución de la concentración mental, la disminución del deseo sexual, la sequedad vaginal que puede dar lugar a relaciones sexuales dolorosas.

¿Qué otros síntomas debo tener en cuenta? ¿otros síntomas menos frecuentes?

Ciertos síntomas pueden ser indicios sobre la causa de la IOP: Sentirse débil o muy cansada todo el día, pérdida involuntaria de peso, dolor abdominal, ansia por la sal, coloración de la piel cada vez más oscura sin exposición al sol. Ello orientará a una enfermedad autoinmune, que afecta a otras glándulas como tiroides o suprarrenal.

¿Volveré a tener la regla?

Si usted ha sido diagnosticada de una IOP, debe saber que sí que puede volver a tener la regla, pues la IOP es una condición que no es permanente, es decir que con frecuencia la fun-

ción ovárica es intermitente y que hasta un 50 % de mujeres volverán a reglar espontáneamente aunque sea temporalmente; de hecho hay mujeres que han recuperado la función ovárica incluso tras 8 años sin regla y también entre el 5-10% se quedan embarazadas espontáneamente.

Implicaciones en la fertilidad/ aplanificacion de su fertilidad.

Las mujeres con IOP tiene con frecuencia un problema de esterilidad/infertilidad pues interfiere en su capacidad de gestar. Sin embargo, aproximadamente entre el 5-10% de ellas son capaces de gestar espontáneamnete y parir normalmente.

Consecuencias

¿Tiene alguna consecuencia para el futuro? Si padezco una IOP, ¿tengo mucho peligro de romperme algún hueso? ¿tengo más posibilidades de padecer osteoporosis y fracturas? ¿Puedo morirme muy joven por un problema de corazón?

Cuando los niveles de estrógenos son bajos o nulos hay un mayor riesgo de desarrollar diversa patología:

- Infertilidad (esterilidad): no se puede restablecer la función del ovario con ningún tratamiento, aunque hay un 5-10% que pueden concebir de forma espontánea.
- Osteoporosis: debido a la falta de estrógenos se produce un aumento de la fragilidad de los huesos y por consiguiente un mayor riesgo de fracturas.
- Enfermedad cardiovascular: los niveles de estrógenos bajos a una edad joven pueden aumentar el riesgo de ataques al corazón.
- Ánimo depresivo: la pérdida inesperada de la función ovárica puede producir una tristeza persistente en estas mujeres. Es conveniente una visita psicológica para valorar este problema o bien para hacer prevención del mismo.
- Enfermedades autoinmunes: en estas mujeres es interesante valorar periódicamente otras glándulas como el tiroides y la suprarrenal con el fin de detectar alguna deficiencia que puede asociarse al fallo ovárico.

Diagnóstico

¿Si no tengo la regla significa que mis ovarios no funcionan?

Si usted no tiene la regla, debe acudir a su médico pues no siempre significa que sus ovarios ya no funcionan. Él le realizará algunas pruebas, pues hay circunstancias en que la mujer de queda en amenorrea, como el embarazo, durante el puerperio y durante la lactancia. La falta de la regla puede estar causada por el aumento de una hormona llamada prolactina (PRL), o por alteraciones de la función tiroidea (a valorar los valores plasmáticos de TSH y T4 libre), o por diversas situaciones como cambios en el peso, tanto por sobrepeso u obesidad como por pérdida de peso, (sobre todo si la perdida es brusca), o por estrés (problemas psíquicos, laborales…) y por supuesto, también puede tener una IOP. Con las determinaciones hormonales que su médico le realice, además de una buena historia clínica, su médico le informará de la causa de su amenorrea.

¿Cómo se diagnostica? ¿Qué pruebas me tienen que realizar?

Incluso si usted no quiere gestar, la IOP puede tener amplias implicaciones de largo alcance para su salud en general. Tiene mayor riesgo de osteoporosis y posiblemente de enfermedades del corazón, por lo que es muy importante el diagnóstico temprano y que se manejen de forma adecuada. Su médico le indicará, en función de su edad, síntomas, y su valoración individual las pruebas que debe realizarse. Las más frecuentes son:

La historia clínica detallada, interrogando sobre antecedentes familiares de IOP, la exploración física general y ginecológica, la analítica de sangre y la ecografía ginecológica son los pasos que su médico efectuará para llegar al diagnóstico.

¿Prueba de embarazo?

Ante una mujer menor de 40 años, con retrasos menstruales o amenorrea, lo primero que debemos realizar es una prueba de embarazo para descartar la existencia de una gestación.

- La ecografía ginecológica con el recuento de folículos antrales nos dará una información de la reserva ovárica.
- El análisis de sangre medirá los niveles de estradiol (la más importante hormona estrogénica producida por el ovario) que estará disminuido y los niveles de Hormona Folículoestimulante (FSH), producida por la glándula hipofisaria situada en el cerebro, que estarán aumentados como respuesta al estradiol ovárico disminuido. Ellos pueden explicar por qué las reglas son irregulares o la amenorrea.

Estos análisis se repetirán en más de una ocasión para confirmar su estabilidad.

- Cuando la insuficiencia ovárica es espontánea también le indicarán efectuar otro análisis de sangre para estudiar si hay algún problema en los cromosomas (cariotipo). (Los cromosomas son estructuras en las células que contienen miles de genes.)
- Determinación de anticuerpos para detectar enfermedades autoinmunes.

¿Debería consultar con un médico?

- Consulte a su médico si usted es menor de 40 años y sus períodos han sido irregulares durante al menos tres meses.

Herencia

Mi madre tuvo la menopausia antes de los 40 años, ¿tendré las mismas posibilidades que ella de padecerla? ¿Hay algún componente hereditario? ¿Lo pueden heredar mis hijas?

Si su madre tuvo la Menopausia antes de los 40 años, usted tiene también más posibilidades de tener la una IOP que si no tuviera ese antecedente, pues existe una asociación familiar en muchos casos. Por ello, es muy importante que conozca las implicaciones de la IOP en su salud, y consulte a su médico en cuanto tenga desarreglos de la menstruación, para tener un diagnóstico precoz y tomar las medidas y tratamiento adecuados para mantener bien su salud. Si aún no ha tenido hijos, debe planificar su fertilidad pronto, antes de que pueda tener los retrasos de la menstruación. Y si usted tiene hijas, también tendrán más posibilidades de tener IOP, debido a esta asociación familiar. De hecho, aproximadamente el 10% de los casos de IOP son familiares.

Manejo y Tratamiento

Me han diagnosticado Insuficiencia ovárica primaria: ¿qué hacer?

La mayoría de las mujeres con IOP, especialmente las más jóvenes, encuentran que es un diagnóstico difícil de aceptar desde el punto de vista emocional, pero tener información permite controlar diversos aspectos de la propia salud para convivir mejor con el cese de la función ovárica.

Con toda seguridad deseará volver a comentar diversos aspectos de su situación con el médico que le atiende: ¡hágalo! Una única visita no es suficiente para comprender los diversos aspectos del problema, cómo puede influir en su vida individual y de relación y qué opciones de tratamiento son las más adecuadas para su caso personal.

Cuando una mujer joven se encuentra en la situación de IOP a menudo desea conseguir una gestación lo más rápidamente posible pero antes de nada...

Debe cuidar de su salud

¿Cómo se trata la IOP? No tengo regla y me han recomendado tratamiento hormonal sustitutivo, hasta cuando podré tomarlo? Me mandaron al psicólogo por mi cáncer de mama pero… y por mi no regla?

El tratamiento de la IOP depende la causa que lo originó. La forma mas común de tratamiento es la terapia hormonal.

- El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) es necesario y siempre recomendable para evitar los molestos síntomas de la falta brusca de estrógenos, sobre todo las sofocaciones, sudoración y la sequedad vaginal, y a proteger sus huesos de la osteoporosis y las alteraciones vasculares a largo plazo. Estas reemplazan en parte las que los ovarios han dejado de producir ya.

Cuanto antes se inicie el tratamiento, mejor.

Se recomienda tomarlo hasta la edad en que es más frecuente la menopausia (hacia los 50 años).

La terapia hormonal puede ser forma en pastillas o bien en forma de parche o de crema en la piel.

Solo en los casos en que exista una enfermedad tromboembólica o tras el diagnóstico de un cáncer hormonodependiente este tratamiento estará contraindicado y se le pude dar tratamientos alternativos para algunos síntomas a valorar por su médico.

- Atender a la salud mental y emocional: es frecuente que el diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria ocasione ansiedad y depresión de intensidad variable, sobre todo si no se ha cumplido el deseo de ser madre. La ayuda profesional permite encontrar el lugar donde elaborar y organizar los sentimientos que afloran ante este diagnóstico.
- Llevar un estilo de vida saludable: el ejercicio moderado realizándolo de forma habitual, la dieta rica en calcio, tomar el sol diariamente para alcanzar niveles adecuados de vitamina D y evitar el tabaco y el sobrepeso disminuyen el riesgo de osteoporosis y de enfermedad coronaria.

¿Cuándo deben realizarme una densitometría ósea?

La densitometría ósea (DO) es la exploración de referencia para poder evaluar la masa ósea y el riesgo de fractura. Se sabe que el déficit de estrógenos es un factor conocido de riesgo de osteoporosis y el retraso en el diagnostico de la IOP juega un importante papel en el desarrollo de una baja densidad ósea.

Está indicada en todas aquellas mujeres menopáusicas que tengan además factores de riesgo personales añadidos a la osteoporosis: edad de aparición y antigüedad de la insuficiencia ovárica primaria, entre otros. Por tanto, una vez sea diagnosticada de IOP debe realizarse una DO mediante DEXA.

Tratamiento Síntomas

Tengo mucha sequedad vaginal e infecciones urinarias de repetición. ¿Cómo podría solucionarlo? Tengo pareja reciente y no tengo reglas tras la quimioterapia ¿Como trato la sequedad vaginal?

La atrofia uro-genital produce importante sintomatología que afecta al 40% delas mujeres, y necesitan una prevención y tratamiento activo.

Estos síntomas pueden ser más acusados cuando se ha recibido un tratamiento con quimioterapia.

La administración de los tratamientos con hidratantes y regeneradores del epitelio, así como lubricantes para las relaciones sexuales, le aliviarán estos síntomas.

También se le pude administrar tratamiento hormonal con estrógenos en aplicación directa (crema, óvulos) que revierten la atrofia.

Deseo de gestación

Y ¿si quiero tener hijos? ¿Podré tener hijos? Tengo 35 años y no tengo la regla, podré quedarme embarazada espontáneamente?

Lo más costoso de aceptar para las mujeres con fallo ovárico precoz es la dificultad para tener hijos.

Cuando la insuficiencia ovárica es espontánea y con cariotipo normal puede suceder que el ovario presente cierto grado de actividad de forma intermitente y la gestación espontánea se pueda producir en un 5 a 10% de las parejas (en condiciones de normalidad ovárica la tasa de

gestación espontánea llega al 60-70%). Pero no hay ninguna prueba que nos indique si ésto va a suceder y tampoco los tratamientos de estimulación de la ovulación de los que se dispone en la actualidad son capaces de activar estos ovarios para que se produzca la ovulación.

Cuando una mujer no puede quedar embarazada por su cuenta, todavía puede quedar embarazada con las nuevas tecnologías. Estos métodos utilizan óvulos que proceden de otra mujer. Las opciones con claras posibilidades de éxito son la donación de óvulos. Y por supuesto la adopción.

Cada mujer o cada pareja puede escoger la opción que considere más adecuada para sus circunstancias médicas y sus convicciones religiosas y éticas

Es tranquilizador saber que la donación de óvulos alcanza tasas de éxito de alrededor del 60% al 65%.y que es un tratamiento bien establecido desde la mitad de los años 80.

Preservación de la Fertilidad

Si mi madre y mi hermana tuvieron menopausia precoz y yo tengo 30 años hay alguna prueba que pueda predecir mi reserva ovárica? ¿Puedo congelar mis óvulos preventivamente? ¿Durante cuánto tiempo?

Es muy importante que tenga la información adecuada de su reserva ovárica, para poder planificar su deseo de descendencia y tratar los efectos de la falta de estrógenos y prevenir en lo posible las consecuencias o omplicaciones de la IOP. Una buena medida, es la valoración de la reserva ovárica, que se puede hacer mediante ecografía transvaginal, con la que se cuenta el número de los folículos de sus ovarios en los primeros días del ciclo.

La otra prueba otra es la determinación mediante análisis de sangre de una hormona llamada hormona antimulleriana, (AMH) que es un reflejo de la actividad folicular que también nos informa de la reserva ovárica, la combinación de ambas puede ayudar a predecir la reserva ovárica.

Una forma de preservar la fertilidad futura, es efectivamente la de la congelación de sus óvulos, para lo que debe acudir a un centro de Reproducción asistida, para obtener sus óvulos mediante estímulo de los ovarios, y éstos se pueden congelar hasta el momento de utilizarlos, y se pueden mantener congelados por tiempo indefinido.

Fertilidad tras quimioterapia (QT) o radioterapia (RT). Si me van a someter a tratamiento con QT o RT ¿debería de tener en cuenta preservación de la fertilidad?

- Los avances en este sentido, son muy importantes. Y si usted va a ser sometida ese tipo de tratamiento debe tener en cuenta su fertilidad futura y por tanto la preservación de su fertilidad con las técnicas de R. Asistida. Las técnicas más recomendadas actualmente son la vitrificación de ovocitos, la vitrificación de embriones y la criopreservación de la corteza ovárica.

Quimioterapia

¿Si he tenido un tratamiento con Ciclofosfamida, mis ovarios tendrán posibilidad de funcionar?

La ciclofosfamida es uno de los quimioterápicos con más capacidad de daño sobre el ovario. Se utiliza en el tratamiento de determinados tumores (sobre todo hematológicos) y de otras enfermedades autoinmunes (por ejemplo la esclerosis múltiple). Aún así, en un porcentaje entre el 5 y el 10% de los casos, la función ovárica se recupera.

El que sus ovarios vuelvan a funcionar va Va a depender de la edad a la que se le administró y de la dosis.

El riesgo de IOP es BAJO (<20%) si se le puso antes de los 30 años y es intermedio , si se le administró entre los 30 y 39 años

Tengo pareja reciente y no tengo reglas tras la quimioterapia… ¿me puedo quedar embarazada?

Los quimioterápicos oncológicos actúan sobre los ovarios produciendo, en ocasiones, el

cese de su función prematuramente y sus efectos, por tanto, dependen del agente, la dosis empleada y la edad de la mujer.

Por tanto, puede recuperar la función ovárica y haber un embarazo.

Si hago THS porque estoy en amenorrea tras quimio de un cáncer no hormono-dependiente: tengo más posibilidades de que si mis ovarios vuelven a funcionar tenga más reserva ovárica?

Para que un tumor o sus tratamientos afecten a la reserva ovárica no necesariamente tienen que ser del área ginecológica o mamaria.

Depende mucho del tipo de tumor que ha padecido, pero sobre todo, del tipo de tratamiento que haya necesitado. Porque hay tipos de RT y QT frente a tumores no ginecológicos que son muy agresivos para la función ovárica. En cualquier caso, su oncólogo debe advertirla del riesgo de esta pérdida, y mantener todas las recomendaciones para preservar su fertilidad.

Por otra parte, en algunas mujeres que han padecido una IOP y han recibido THS pueden recuperar espontáneamente su función ovárica e incluso quedar embarazadas.

Cirugia Profilactica

Por ser portadora de un cáncer hereditario, ¿tendré más riesgos que beneficios después de la cirugía?

La cirugía profiláctica en mujeres afectas de cáncer de mama o de ovario con mutación genética, ha demostrado la reducción de estos cánceres (de mama y de ovario) por lo que se aconseja la cirugía profiláctica en todas ellas. No hay dudas de que los beneficios superan con mucho a los riesgos.

¿Qué es el síndrome de Turner?

El síndrome de Turner es una enfermedad genética caracterizada por la presencia de un solo cromosoma X (la mujer normal tiene 2 cromosomas X). Solo afecta a las niñas, y su incidencia es de 1cada 2,500 niñas. La ausencia del segundo cromosoma X determina la falta de desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Esto confiere a las mujeres que padecen el síndrome de Turner un aspecto infantil e infertilidad de por vida.

¿Cuáles son los síntomas del síndrome de Turner?

Las niñas con síndrome de Turner pueden presentar

- Estatura baja.
- Tener el tórax plano y ancho, en forma de escudo.
- Las manos y los pies hinchados desde el nacimiento.
- Tener un cuello membranoso.
- Párpados caídos.
- Ojos resecos.
- Implantación baja de las orejas.
- Desarrollo retrasado o incompleto de los caracteres sexuales secundarios en la pubertad, que incluye mamas pequeñas y vello púbico disperso. Esto es debido a que no tiene ovarios normales por lo que no tienen la pubertad.
- Amenorrea.
- Infertilidad.

Las niñas con síndrome de Turner suelen tener inteligencia normal pero pueden tener dificultades para las matemáticas y en el aprendizaje de la comunicación no verbal.

También pueden tener otros problemas: del corazón, renales o hepáticos, afectación del tiroides, pérdida de la audición o problemas en sus huesos.

¿Existe una prueba para el síndrome de Turner?

Sí que existe. Si se sospecha que una niña puede tener el síndrome de Turner, existe un aprueba realizada en una muestra de sangre de la paciente, que es el análisis del cariotipo que nos dará el diagnóstico.

¿Cómo se trata el síndrome de Turner?

No hay manera de curar el síndrome de Turner, pero hay maneras de reducir los problemas que causa. Las niñas pueden ser tratadas con hormona del crecimiento para ayudar a aumentar su estatura.

La terapia con reemplazo de estrógenos con frecuencia se inicia cuando la niña tiene 12 ó 13 años de edad y ayuda a estimular el crecimiento de las mamas, del vello púbico y otras características sexuales y, posteriormente, se administran dosis de mantenimiento de estrógenos y progesterona para mantener dichos caracteres y ayudar a evitar la osteoporosis y otros problemas derivados de la falta de estrógenos en los años futuros.

En varios momentos a lo largo de sus vidas también deben ser revisados por los problemas que el síndrome de Turner puede causar. Esto involucra pruebas de audición, de los ojos, varios exámenes de sangre diferentes, y algunas pruebas para comprobar el estado del corazón, audición, de los ojos entre otros. Si alguno de estos problemas se presenta, deben recibir tratamiento para los mismos.

¿Y si mi hija quiere tener hijos?

Incluso con tratamiento, muchas niñas con síndrome de Turner no pueden tener hijos. Algunas pueden quedar embarazadas con un tratamiento especial llamado "fertilización in vitro", que utiliza los óvulos de otra mujer, que es la donante. Si su hija quiere tener hijos, cuando esté preparada para ello, debe preguntar a su médico cuáles son sus opciones y él le informará de las posibilidades, pero teniendo en cuenta sus riesgo cardiovascular, principalmente la disección aórtica por lo que la valoración cardiovascular es esencial antes de considerar gestar.

¿Cómo será la vida de mi hija?

Las niñas con síndrome de Turner necesitan atención médica especial durante toda su vida. Pero no todas las niñas con síndrome de Turner van a tener la atención médica que necesitan cuando sean adultas. Cuando la niña crece, asegúrese de que entiende que debería seguir controles periódicos cada año. Su médico debe chequear la aparición de signos de:

- Problemas del corazón.
- Enfermedad de la tiroides.
- Diabetes.
- Colesterol alto.
- Problemas hepáticos.
- Pérdida de la audición.
- Problemas oculares.
- Osteoporosis (una enfermedad que debilita los huesos).