

INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA (IOP)

Introducción: La insuficiencia ovárica primaria se define como el cese de la función ovárica previa a los 40 años de edad, con pérdida de las funciones germinativas y hormonales y consecuente anovulación e hipoestrogenismo. La misma representa una patología de gran importancia en salud física y mental, ya que los receptores hormonales estrogénicos (ERs), además de encontrarse en el aparato reproductivo y en mamas, se encuentran en el cerebro, tejido óseo, hígado, colon, piel y glándulas salivales. Consecuentemente, las repercusiones de la caída estrogénica van más allá de la pérdida de la capacidad reproductiva. Generan estrés psicológico, infertilidad, osteoporosis, enfermedad cardiovascular e incluso aumento de mortalidad.

Epidemiología: La prevalencia generalmente establecida es de 1%, sin embargo, data reciente sugiere ser de un 3,7%. La misma puede ser aún mayor en países en vías de desarrollo. La incidencia es de 1 en 100 mujeres antes de los 40 y 1 en 1000 antes de los 30 años de edad.

Signos y síntomas: Los signos y síntomas son los encontrados durante la menopausia y se deben a la caída estrogénica en órganos periféricos. Los mismos se encuentran enlistados en la tabla de la página 7.

Diagnóstico: La IOP se comienza a sospechar en mujeres menores de 40 años con menstruaciones irregulares de nuevo inicio, sin uso de anticonceptivos orales y con episodios de calor repentino. En lugar de menstruaciones irregulares, las pacientes pueden consultar por imposibilidad de concebir un embarazo. Con estos tres criterios, se deben medir la TSH, PRL, FSH y estradiol. El diagnóstico se hace con amenorrea con FSH de más de 25 IU/l dos veces en un intervalo de 4-6 semanas y sin otro desorden endocrinológico, como hipotiroidismo o hiperprolactinemia. El estradiol estará por debajo de 20 pg/ml y la antimulleriana (AMH) por debajo de 0,5 ng/ml.

Etiologías: Las mismas pueden dividirse en causas genéticas, fenómenos autoinmunitarios, déficit enzimáticos, tratamientos oncológicos, causas ambientales y causas desconocidas por el momento.

Genéticas y metabólicas: Dentro de las causas genéticas, se encuentra el síndrome de Turner, el síndrome del X frágil y el pseudohipoparatiroidismo tipo 1a. A su vez, el déficit congénito de enzimas de los procesos metabólicos, como las enzimas que forman galactosa a partir de lactosa y glucosa; galactosemia

Autoinmunes: La etiología autoinmune es dada por anticuerpos anti ovario. Está asociada al desarrollo de otras afecciones autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, diabetes tipo I, enfermedad celíaca, albinismo, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y miastenia gravis. La asociación puede ser parte del síndrome poliglandular autoinmune (APS). Pacientes con insuficiencia ovárica prematura tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad de Addison 8-14 años después del diagnóstico de la insuficiencia ovárica.

La autoinmunidad es gatillada por la interrelación entre fenómenos genéticos y ambientales. Involucra la acumulación de células dendríticas en el tejido glandular, con CD4 y CD8 autorreactivos y producción de autoanticuerpos IgG. Esta autorreactividad es trasladable a otros tejidos endocrinos

iatrogénica:

- Farmacológico: Tanto la quimioterapia como la radioterapia, representan un riesgo de causar insuficiencia ovárica. Las drogas más asociadas a riesgo de disminución de fertilidad son la ciclofosfamida, melfalán y dacarbazina.
- Quirúrgico: Se da como resultado de cualquier procedimiento quirúrgico que culmine en ooforectomía. Es importante dividir las causas de IOP en quirúrgicas y no quirúrgicas, ya que hay ciertos riesgos que se asocian más fuertemente a la etiología quirúrgica.

Ambientales: Dentro de las causas ambientales, las infecciones virales son la principal etiología; paperas, CMV y varicela-zoster. Otros microorganismos son tuberculosis, malaria y shigella. El cigarrillo también se encuentra asociado.

Tratamiento: El tratamiento para la prevención y disminución de efectos a corto y a largo plazo del hipoestrogenismo en la terapia de reemplazo hormonal. La misma está indicada principalmente para prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular asociada a la pérdida estrogénica a una edad no fisiológica. Se mantiene el tratamiento por lo menos hasta la edad fisiológica del climaterio y se recomienda el inicio antes del año del diagnóstico de la misma.

Dependiendo de la etiología de la insuficiencia ovárica, se pueden instaurar una serie de tratamientos, como inmunomodulación, corticoides a altas dosis, infusión de inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales, etc.

IOP y mortalidad: Las pacientes con IOP tiene un aumento en prevalencia de sufrir multimorbilidad a la edad de 60 años, en comparación con pacientes con edad de climaterio fisiológica. Esto genera un impacto negativo para la calidad y cantidad de años de vida de las pacientes.

IOP es un factor de riesgo independiente para sufrir enfermedad cardiovascular, mortalidad de causa cardiovascular y representa un aumento de mortalidad de todas las causas y el climaterio antes de los 45

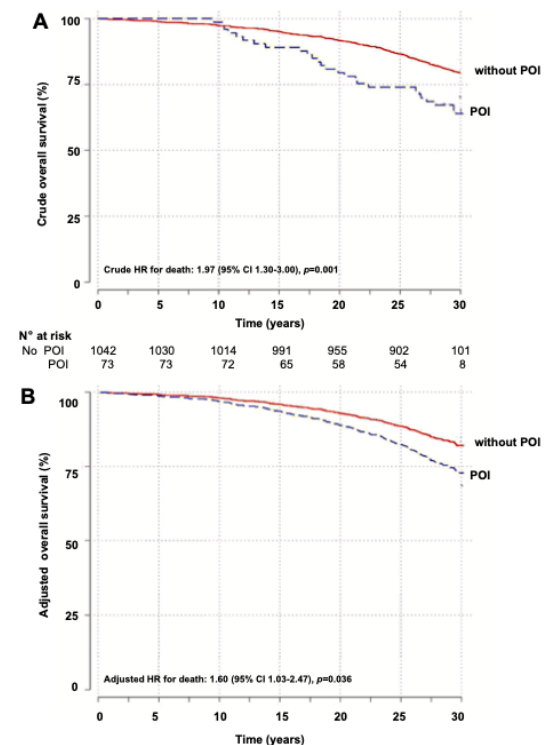
Resumen de la evidencia

Blumen J. E, Mesonez-Holguín E, Chedraui P, Soto-Becerra P, Arteaga E, Vallejo M. S. Is premature ovarian insufficiency associated with mortality? A three-decade follow-up cohort. Elsevier. 2022

Dicho trabajo es un estudio de cohorte de seguimiento de tres décadas que evalúa la asociación entre la IOP y la mortalidad. Se realizó un seguimiento en una población de 1119 mujeres, con una mediana de 47 años (44 - 52), que recibieron atención primaria desde 1990 a 1993. De las 1119 mujeres, el 6,7% tenían IOP. La variable de exposición es la IOP y el outcome la mortalidad.

Para el análisis, se tuvieron en cuenta variables basales: fecha de nacimiento, medidas antropométricas, total de cigarrillos por semana, actividad física total por semana, nivel educativo, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión) y estudios de laboratorio (glucosa, lípidos).

Asociaciones encontradas fueron un más bajo nivel educativo (78,7% vs 64,1%), una vida más sedentaria (94,4% vs 86,7%), mediana más alta de los niveles de triglicéridos (115 vs 135 mg/dL) y menor uso de métodos anticonceptivos (55,5% vs 30,7%) en pacientes con POI en comparación con la población sin POI. En cuanto a la mortalidad, fue mayor en el grupo de mujeres con POI comparado con el grupo no POI (34,7% vs 19,3%), siendo la muerte por enfermedad cardiovascular más prevalente en el grupo POI (12 % vs 5,1%).



Por otro lado, en el presente estudio no fue significativa la diferencia de muerte por cáncer entre ambos grupos. Otros estudios revelan aumento de riesgo de mortalidad asociado a cáncer gastrointestinal, pero menor riesgo de mortalidad por cáncer de mama, uterino y ovárico.

En cuanto al tratamiento para prevenir los efectos deletéreos de la PIO, no existen estudios randomizados, doble ciegos que demuestren el efecto positivo del tratamiento hormonal de reemplazo para POI. Sin embargo, un estudio en el que se analizaron 386 mujeres estimó que la deprivación prolongada de estrógenos aumenta un 0,18-20% el riesgo cardiovascular por año, mientras que la exposición prolongada a estrógenos lo reducen en un 0,15-0,16%. A partir de esto se concluye que es esencial que requiere uso de estrógenos desde el año de la POI hasta, por lo menos la edad fisiológica en la que comienza el climaterio. A su vez, se recomienda el uso de estatinas en mujeres de 40-75 años sin diabetes que tienen un riesgo cardiovascular calculado de 7,5-19,9%.

Como limitaciones, se observa que el estudio se realizó en mujeres trabajadoras, llevando a sesgo de selección, ya que se excluyen poblaciones con mayor poder adquisitivo y mejor acceso a salud. A su vez, la edad de menopausia fue referida por las pacientes y no se tuvieron en cuenta tratamientos médicos ni quirúrgicos no asociados a la ginecología, por lo que no se tuvieron en cuenta las causas de muerte no asociadas. A su vez, los factores asociados a la vida, como dieta, consumo de alcohol, actividad física, uso de cigarrillo no pudieron ser ajustadas.

Se concluye que la POI es una patología poco frecuente pero con mucho impacto en calidad y cantidad de vida de las pacientes, por lo que es relevante tomar medidas para reducir los riesgos asociadas a la misma.

Stevenson J. C, Collins P, Hamoda H, Lambrunoudaki I, Maas A. H. E. M, Maclaran K, Panay N. *Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency*. Taylor and Francis Group. 2021

Dicho artículo es una revisión del impacto del hipoestrogenismo prematuro y su asociación con el riesgo cardiovascular y cómo este riesgo cardiometabólico puede ser minimizado con terapia de reemplazo hormonal. A su vez, se describe la diferencia en incidencia de ciertos riesgo cardiometabólicos en pacientes con climaterio fisiológico y pacientes con IOP.

Riesgo cardiovascular (RCV): Con respecto al IOP y riesgo cardiovascular, el mismo representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo del mismo y la salud cardiovascular se asocia a la edad de la menopausia. El mismo aumenta 3% por año. La severidad y el riesgo de angina postinfarto se dobla en pacientes con IOP en comparación con pacientes con menopausia a los 50 años. En pacientes con IOP espontáneo se asoció a aumento de riesgo de accidente cerebrovascular, estenosis aórticas, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular y tromboembolismo venoso. El aumento de riesgo de ACV no es una asociación encontrada en varios estudios, requiere de estudios con mayor seguimiento.

Con respecto a los efectos vasculares es debido al desbalance entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La función endotelial, entendida por la respuesta vasodilatadora ante un estímulo, es indicador de salud vascular. La misma disminuye ante IOP.

TRH: No hay estudios prospectivos randomizados de largo plazo evaluando los efectos cardiovasculares de la TRH, los existentes son retrospectivos. Hay beneficio para pacientes con IOP de etiología quirúrgica con respecto a reducción de mortalidad de todas las causas, reducción de muerte de causa cardiovascular y reducción de enfermedad vascular isquémica. A su vez, la disminución del RCV con la TRH es de 0,15-0,16% por año y el mayor beneficio se ve con el uso continuo por 10 años y lo más próximo posible al diagnóstico de IOP.

Con la terapia de reemplazo hormonal no se vieron signos acelerados de envejecimiento vascular. A su vez, en pacientes con 6 meses de TRH, se vió recuperación de la respuesta vasodilatadora. No hay estudios que demuestran los beneficios de progesterona micronizada, dydrogesterone y noretisterona transdérmica en la reducción del riesgo cardiovascular, sin embargo, el paper remarca la improbabilidad de su poca eficacia.

Síndrome metabólico: En pacientes con IOP, se observó una prevalencia del 14,3% de síndrome metabólico, en comparación de 3,4% en pacientes de la misma edad que menstrúan regularmente.

TRH: La evidencia de la TRH y los efectos metabólicos está frecuentemente basada en data extrapolados de pacientes con hipogonadismo de causas múltiples o de síndrome de Turner.

Perfil lipídico y glucídico: Con respecto al perfil lipídico y glucídico, pacientes con IOP, en comparación con pacientes con climaterio fisiológico, se evidenció mayor riesgo de hiperlipidemia, colesterol total más alto a expensas de LDL y HDL más altos, glucemias más altas y mayor *resistencia a la insulina*. A su vez, pacientes con IOP tienen un riesgo 32% más alto de desarrollar *diabetes* en una media de 11 años, en comparación a pacientes con climaterio a los 50 años o más. A su vez, estas mismas tienen un riesgo 53% más alto de incidencia de diabetes, en comparación con pacientes con menopausia a los 45 años o más. Este riesgo fue de 56% para mujeres con IOP quirúrgico.

TRH: Teóricamente los estrógenos mejoran el metabolismo de la glucosa por disminución de los depósitos grasos abdominales, aumento de β -oxidación, aumento de sensibilidad a insulina y de su secreción. TRH con etinilestradiol u hormonas equinas por 6 meses en pacientes con Turner y pacientes con POI demostraron normalización de la insulina.

Los mismos evidencian que TRH con dosis creciente de 17β estradiol (1mg, 2 mg y 4mg) demostraron una reducción del grosor de la íntima y media de la arteria carótida, el aumento del el HDL, disminución de LDL y disminución de glucosa plasmática.

El aumento del HDL es mayor con la terapia de reemplazo vía oral estrogénica en comparación con formulaciones transdérmicas. Sin embargo, la incidencia de trombosis venosa es mayor con la formulación vía oral.

Presión arterial: Con respecto a la presión arterial, pacientes con IOP presentan una incidencia de 30% de hipertensión arterial, en comparación con pacientes de 45 años con menopausia fisiológica

TRH: Se evidenció una caída de la presión arterial sistólica y diastólica. El beneficio fue mayor para el estradiol transdérmico 100-150 μ g con progesterona vía oral 400 mg/día por 2 semanas por mes, en comparación con el uso de etinilestradiol 30 μ g y noretisterona (POP)

Composición corporal: Con respecto a la composición corporal, el climaterio genera cambios en la distribución grasa, haciendo la misma más prominente en la zona central y visceral. En pacientes con IOP se reportaron mayores aumentos de circunferencia de cintura y radio cintura-cadera, en relación a pacientes con climaterio fisiológico. Sin embargo, también se registraron BMI más bajos.

TRH: Con respecto a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para pacientes con IOP, la misma generó cambios menos marcados en la distribución de grasa corporal e hizo que la diferencia en cantidad de grasa e índice cintura cadera entre pacientes con IOP y pacientes sin IOP no tenga diferencia significativa.

Creatinina:

TRH: Se evidenció una disminución de la creatininemia, especialmente con el uso de estradiol transdérmico 100-150 µg +progesterona vía oral 400 mg/día por 2 semanas por mes vs etinilestradiol 30 µg y noretisterona

Musculoesquelético:

TRH: Se evidenció mejor efecto esquelético con el uso de TRH vs POP

Se recomienda fuertemente tomar la presión arterial de pacientes con IOP al inicio de la consulta y derivación al cardiólogo para tratamiento de hipertensión arterial si ese es el caso. Se recomienda hacer un seguimiento estrecho cardiovascular a las pacientes evaluando el riesgo individual, especialmente mirando riesgo familiar. La medición del calcio en las coronarias es un fuerte indicador de un bajo riesgo cardiovascular a 10 años.

El siguiente cuadro resume los efectos del climaterio fisiológico, la IOP, la IOP con reemplazo hormonal y el IOP de etiología. Las características mencionadas son en relación a otro estado clínico.

	Climaterio fisiológico	IOP	IOP con TRH	IOP quirúrgico
Síndrome metabólico	- Aumento en incidencia de síndrome metabólico	- Aumento de síndrome metabólico		
Glucemia		- Aumento de resistencia a la insulina - Caída de la tolerancia a la glucosa: glucemia más alta - Glucemia más alta	- Reducción de glucosa (*) - Normalización de hiperinsulinemia (^)	
Diabetes	- Mayor riesgo de diabetes	- Mayor riesgo de desarrollar diabetes	- Reduce la incidencia de diabetes	- Incidencia de diabetes 56% mayor
Lípidos	- Aumento de LDL - Disminución de HDL - Aumento de triglicéridos	- Mayor riesgo de hiperlipidemia - Colesterol total más alto: LDL más alto, HDL más alto - Aumento de triglicéridos	- Aumento de HDL (*). > con estrógenos orales que transdérmicos - Disminución de LDL	
Distribución grasa	- Cambios en la distribución grasa con acumulación	- Aumento de obesidad - Aumento de circunferencia de cintura y radio cintura-cadera	- Cambios menos marcados de composición corporal	

	central y visceral	- BMI más bajo	- Sin diferencia significativa de cantidad grasa ni índice cintura-cadera	
Presión arterial	- Aumenta	- Aumento de la presión arterial - Aumento de prevalencia de hipertensión arterial	- Disminución de presión sistólica y diastólica (&)	
Riesgo <3	- Aumento de riesgo <3	- 50-60% de aumento de riesgo <3 y modesto factor de riesgo <3 independiente - Aumento de mortalidad	- Reducción de riesgo cardiovascular de 0,15-0,16% / año - Reducción de mortalidad de todas las causas y de causa <3 (")	- Mayor: 11,3/1000 mujeres-año vs 8,8/1000 mujeres - año
		- Doble riesgo de angina post infarto al año y mayor severidad - Aumento de riesgo de ACV, infarto agudo de miocardio, fibrilación, tromboembolismo venoso	- Reducción de enfermedad vascular isquémica (")	- Doble riesgo de angina post infarto al año y mayor severidad - Riesgo de infarto
Aterosclerosis	- Aumento de inflamación: IL-1, IL-6, IL-18, TNF, PCR - Aumento de aterosclerosis	- Aumento de aterosclerosis (i) - Aumento de riesgo de estenosis aórtica - Disminución de vasodilatación endotelio-independiente	- Reducción del grosor de la íntima carotídea (*) - Aumento de vasodilatación endotelio-independiente	- Menos aterosclerosis (i)
Hemostasia		- Menos activación de sistema de coagulación, sistema fibrinolítico, menor dímero D y protrombina		- Mayores alteraciones hemostáticas

Ósea	- Osteoporosis - Osteoartritis	- Mayor incidencia de fracturas que en otras etiologías	- Efecto positivo (&)	
Múscular		- Debilidad		
Sistema nervioso central	- Disminución cognitiva	- Aumento de nerviosismo, disminución del líbido, depresión, demencia y declive cognitivo, demencia y Parkinson		
Creatinina			- Reducción (&)	
Piel y mucosas	- Aumento de sequedad de piel y mucosas - Sudores - Calores			

VERDE → EN RELACIÓN A PACIENTE SIN IOP

AMARILLO → EN RELACIÓN A PACIENTES CON CLIMATARIO A EDAD FISIOLÓGICA

ROSA → EN RELACIÓN A PACIENTES CON IOP SIN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)

AZUL → EN RELACIÓN A PACIENTES CON IOP DE ETIOLOGÍA NO QUIRÚRGICA

IOP: insuficiencia ovárica prematura

TRH: terapia de reemplazo hormonal

(*) basado en estudios con pacientes con hipogonadismo. El reemplazo hormonal fue con 17β estradiol 1 mg, 2mg y 4mg

(^)^ basado en estudios con pacientes con Turner e IOP. El reemplazo hormonal fue por 6 meses con estrógenos equinos o etinilestradiol.

(i) basado en estudios con modelos no humanos

(") beneficio en pacientes con IOP quirúrgico

(&) beneficio mayor con estradiol transdérmico 100-150 µg + progesterona vía oral 400 mg/día por 2 semanas por mes (TRH) vs etinilestradiol 30 µg y noretisterona (POP)

Bibliografía

1. Jankowska K. *Premature ovarian failure*. *Prezglad Menopauzalny*. 2017

2. Blumen J. E, Mesonez-Holguín E, Chedraui P, Soto-Becerra P, Arteaga E, Vallejo M. S. *Is premature ovarian insufficiency associated with mortality? A three-decade follow-up cohort*. Elsevier. 2022
3. Stevenson J. C, Collins P, Hamoda H, Lambrunoudaki I, Maas A. H. E. M, Maclaran K, Panay N. *Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency*. Taylor and Francis Group. 2021
4. Welt C. K. (Julio del 2022) Clinical manifestations and diagnosis of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). Up to date. Recuperado el 6 de Agosto de 2022 de <https://www.uptodate.com>