



Premature Ovarian Insufficiency, an Important
Cause of Early Menopause: Review of the
Literature with Clinical Case Reports

Eliana Robles Granda and Francisca Briones Moreira

EasyChair preprints are intended for rapid
dissemination of research results and are
integrated with the rest of EasyChair.

April 20, 2023

Insuficiencia Ovárica Prematura, causa importante de menopausia precoz: Revisión de la literatura con reporte de casos clínicos

(Premature Ovarian Insufficiency, an important cause of early menopause: Review of the literature with clinical case reports)

E.P., Robles Granda ^(1 a) *, F.N., Briones Moreira ⁽²⁾

(1) Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil, Ecuador

a. Especialista en Gineco-Obstetricia del Hospital Alfredo G. Paulson, Guayaquil-Ecuador

(2) Especialista en Gineco-Obstetricia del Hospital Alfredo G. Paulson, Guayaquil-Ecuador

*Correspondencia. E-mail: eliana.roblesg@ug.edu.ec (E.P., Robles Granda)

ORCID ID: 0000-0003-2972-2106

RESUMEN

La menopausia precoz se establece por el cese definitivo de los ciclos menstruales y marca el final de la etapa reproductiva de la mujer antes de los 40 años. Esta condición puede producirse por Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP) de desarrollo espontáneo o causas externas, que deteriora la capacidad reproductiva de mujeres jóvenes y su calidad de vida, con consecuencias a mediano y largo plazo como disfunción genito-urinaria, dislipidemias, insulino resistencia, densidad ósea disminuida, alteraciones cardiovasculares, cognitivas, entre otras. Su prevalencia es alrededor del 1% en menores de 40 años, y el objetivo de este trabajo es revisar aspectos importantes de la Insuficiencia ovárica prematura y su relación con la menopausia, objetivado a través del reporte de 2 casos clínicos significativos. **Caso 1:** Paciente de 26 años, nuligesta, con amenorrea desde los 22 años hasta fecha actual, con valores de FSH y LH, Estradiol y Hormona antimulleriana, compatibles con menopausia. **Caso 2:** Paciente de 30 años, nuligesta, quien a los 16 años fue operada de ooforectomía derecha por teratoma quístico inmaduro, con 6 meses de amenorrea y valores de FSH, LH, Estradiol y Hormona antimulleriana compatibles con menopausia. Ambas pacientes padecieron de irregularidades menstruales desde su menarquia, lo cual fue evaluado por especialistas cuando los periodos de amenorrea fueron extensos. Esto recalca la importancia de una evaluación oportuna de la IOP en jóvenes que persisten con trastornos menstruales luego de 2 años de menarquia, con estudios diagnósticos y manejo que ayuden a preservar su salud reproductiva a la que tienen derecho.

Palabras clave: Insuficiencia ovárica primaria, menopausia prematura, amenorrea

ABSTRACT

Early menopause is established by the definitive cessation of menstrual cycles and marks the end of the reproductive stage of women before the age of 40. This condition can be caused by Premature Ovarian Insufficiency (POI) of spontaneous development or external causes, which impairs the reproductive capacity of young women and their quality of life, with medium and long-term consequences such as genito-urinary dysfunction, dyslipidemia, insulin resistance, decreased bone mineral density, cardiovascular, cognitive alterations, among others. Its prevalence is around 1% in those under 40 years of age, and the objective of this work is to review important aspects of premature ovarian insufficiency and its relationship with the development of menopause, objectified through the report of 2 significant clinical cases. **Case 1:** A 26-year-old patient, nulliparous, with amenorrhea from the age of 22 to the current date, with values of FSH and LH, Estradiol and Anti-Müllerian Hormone, compatible with menopause. **Case 2:** A 30-year-old patient, nulliparous, who at the age of 16 underwent right oophorectomy for immature cystic teratoma, with

6 months of amenorrhea and FSH, LH, Estradiol and anti-Müllerian hormone values compatible with menopause. Both patients suffered from menstrual irregularities since their menarche, which was evaluated by specialists when the periods of amenorrhea were extensive. This underscores the importance of a timely evaluation of IOP in young people who persist with menstrual disorders after 2 years of menarche, with diagnostic studies and management that help preserve their reproductive health to which they are entitled.

Key words: Primary ovarian insufficiency, menopause premature, amenorrhea.

1. INTRODUCCION

La menopausia se la define como el cese definitivo de los ciclos menstruales, y el cambio de la etapa reproductiva a una no reproductiva en la mujer, la cual debe ocurrir alrededor de los 50 años de edad; sin embargo, en algunas mujeres este proceso fisiológico en su vida se produce a edades tempranas, menor a los 40 años, debido a una insuficiencia o falla ovárica prematura, ocasionando la denominada menopausia prematura o precoz, la cual además de causar problemas de infertilidad, se asocia con múltiples riesgos para la salud, incluyendo la aparición de síntomas vasomotores molestos, disminución de la densidad ósea, mayor riesgo de fracturas, progresión temprana de la enfermedad cardiovascular, impacto psicológico que puede incluir depresión, ansiedad, deterioro temprano de la cognición, entre otros aspectos [1]. Otras causas de menopausia prematura incluyen las de origen quirúrgico como la ooforectomía bilateral antes de los 40 años de edad, o las que son el resultado directo de un régimen radioterápico o de quimioterapia, como tratamiento oncológico [2].

La Sociedad Internacional para la Menopausia (ISM) considera que el término de falla ovárica prematura usado desde el pasado como sinónimo de insuficiencia ovárica prematura (IOP), debe ser sustituido o cambiado en forma definitiva por este último, ya que el término de “prematuro” implica condiciones espontáneas o yatrogénicas y el término “insuficiencia” debe ser usado en lugar del término “falla”, porque refleja la posibilidad de que todavía halla algún grado de actividad ovárica de aparición intermitente que cause una ovulación aislada y no una falla definitiva del ovario [3]. Sin embargo, más allá de los conceptos, el estado de menopausia derivado de una insuficiencia ovárica prematura ya establecida, tiene connotaciones importantes en la vida de las mujeres que la padecen de tipo endocrinológico, inmunológico, cardiovascular, osteomuscular, sexualidad, fertilidad, así como en su economía y en definitiva en su calidad de vida [4].

Con respecto al concepto de menopausia precoz o prematura es importante hacer su distinción con la denominada menopausia temprana ya que es la menopausia precoz la que está relacionada con la Insuficiencia ovárica prematura presentándose antes de los 40 años de edad y la menopausia temprana es la que ocurre entre los 40 y 45 años de edad [5] y según datos proporcionados por el consorcio de Inter LACE (The International collaboration on the life course Approach to reproductive health and Chronic disease Events) la prevalencia de menopausia prematura en población femenina de países de altos ingresos es del 2% (rango de 1-3%) y de menopausia temprana es de 7.6% (rango del 5-10%), lo que sugiere que un poco más del 10% [6] o una de cada 10 mujeres presentan menopausia prematura o temprana [7]. Otros estudios señalan que la prevalencia de la IOP es del 1% en mujeres a la edad de 40 años, 0.1% a los 30 años y del 0.01% a los 20 años [8–10].

La insuficiencia ovárica prematura es diagnosticada cuando se confirma la triada compuesta por amenorrea secundaria por un periodo mínimo de 4 meses, deficiencia de los niveles de esteroides sexuales y la evaluación sérica de 2 registros de la FSH mayores a 40 UI/l, en mujeres menores de 40 años[9]. La edad de 40 años ha sido designada como referencia ya que refleja dos desviaciones estándar bajo el promedio de edad de la menopausia natural[3] y se trata de un estado de hipogonadismo hipergonadotrófico, con amenorrea antes de cumplir 40 años de edad [11], con la consideración de que un 50% de los casos puede existir algún grado de función ovárica esporádica, con ovulación espontánea en el 20% de los casos y de

un 5 a 10% de las mujeres con IOP podrían lograr una gestación [9] . Cuando las condiciones de la IOP ocasionan un hipogonadismo persistente, en una mujer con cariotipo normal y que anteriormente ha tenido ciclos menstruales [9], convierten a esta joven mujer en una menopáusica prematura. De ahí la importancia de un diagnóstico oportuno de esta patología para establecer opciones de tratamiento que mejoren su salud reproductiva y calidad de vida en el futuro.

Si bien la IOP puede presentarse a cualquier edad, luego de haber tenido la menarquia, el deterioro de la función ovárica puede ocurrir en cualquier momento inclusive antes de la menarquia y en este caso se diferencian de los casos de disgenesia gonadal ya que los ovarios en mujeres con insuficiencia ovárica prematura son de aspecto similar a los de las postmenopáusicas y no se observan morfológica o histológicamente, como cintillas gonadales o gónadas en cordón como caracterizan a la disgenesia gonadal [11].

Por lo tanto, la insuficiencia ovárica prematura puede incluir un espectro de alteraciones entre las que podemos considerar, de acuerdo a los niveles séricos de FSH basal y evidencia del cuadro clínico, en alguno de los siguientes aspectos tales como: IOP oculta, con disminución de la reserva ovárica y manifiesta con infertilidad no explicada y FSH dentro de los valores normales; IOP de tipo bioquímica con datos de infertilidad no explicada y FSH aumentada; IOP manifiesta caracterizada por ciclos menstruales irregulares y FSH aumentada; IOP con ciclos menstruales irregulares desde la menarquia, posibilidad de gestación ocasional y nivel de FSH aumentada y menopausia prematura caracterizada por amenorrea, esterilidad y disminución marcada de los folículos primordiales [12].

El reconocimiento oportuno de las mujeres que desarrollarán un cuadro de menopausia precoz por insuficiencia ovárica prematura, sigue siendo un reto diagnóstico y mucho más su manejo terapéutico y de ahí el objetivo de realizar la revisión de esta temática y mostrar a través del reporte de dos casos clínicos, las pautas que se siguieron dentro de las limitaciones de recursos que presentan algunas pacientes que acuden a la Consulta Externa del Hospital.

2. METODOLOGÍA

Para la realización de este artículo, se efectuó una amplia revisión bibliográfica de la temática, en base a artículos científicos actualizados, usando base de datos especializadas e incluyendo dos casos clínicos confirmados de menopausia prematura a través de los estudios diagnósticos respectivos, los cuales fueron admitidos luego de obtener los permisos respectivos de la Dirección Hospitalaria y Jefatura de Docencia y de Epidemiología, quienes autorizaron el uso de las historias clínicas de las pacientes investigadas, con el consentimiento informado de cada una de ellas para obtener sus datos completos. Los resultados de los exámenes de cada caso clínico se los ordenó en 2 tablas similares que evidencien los resultados en forma clara para su análisis y conclusión final.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

La IOP tiene una etiología no bien conocida ya que alrededor del 90% puede ser de naturaleza espontánea o idiopática [8] o puede ser consecuencia de agentes externos. Entre las causas de IOP se mencionan las de causa genética, alteraciones metabólicas enzimáticas, autoinmunes, infecciosas virales, iatrogénicas como el tratamiento quimioterápico o de radiación usados para el manejo del cáncer ginecológico en edades tempranas de la vida o por cirugía ovárica agresiva, toxinas ambientales y hábitos como el tabaquismo, entre otros factores [8, 13].

Por otra parte, la patogenia de la IOP puede estar relacionada con mecanismos que incluyen reducción del número máximo de folículos, agotamiento folicular aumentado o por disfunción folicular [8]. El diferimiento de la maternidad por el que optan actualmente muchas mujeres por aspiraciones personales y profesionales, con menstruaciones aparentemente regulares, pero que presentan disminución en la respuesta adecuada a la estimulación ovárica, con valores de FSH y Hormona antimulleriana (HAM)

alterados , así como el caso de pacientes que usan métodos anticonceptivos por largo tiempo, que luego de ser suspendidos, continúan con amenorrea, son situaciones que pueden causar un retraso en el diagnóstico oportuno y sólo se evidenciaría cuando los niveles de FSH permanecen elevados en el valor que caracteriza a la menopausia [14, 15]

Entre los factores biopsicosociales de riesgo para el desarrollo de una menopausia prematura se mencionan los factores genéticos, que incluyen la herencia compartida entre madres, hijas y hermanas; historia familiar, como demuestran estudios que indican riesgos de menopausia prematura entre mujeres con una hermana o varias con igual condición en una probabilidad de 8 veces más; embarazo múltiple, que tienen 5 veces más probabilidades de IOP que en la población general; variantes genéticas; factores reproductivos que incluyen la edad de la menarquia, en la cual todavía hay debates en la relación entre la menarquia temprana y la edad de la menopausia [6]. Sin embargo, estudios como el InterLACE, que incluye datos de 50.000 mujeres post menopáusicas de 9 estudios realizados en Inglaterra, Escandinavia, Australia y Japón han mostrado que las mujeres con menarquia temprana (considerada en menores de 11 años) tenían un alto riesgo de menopausia prematura y menopausia temprana, en relación a las que tuvieron su menarquia a la edad de 13 años [16, 17]. Asimismo, estudios de mujeres norteamericanas y de China con definiciones de menarquia temprana de igual o menor a 9 años versus 12 años en el estudio NHS II y de igual o menor a 12 años versus 15 años en estudio Chino Biobank, también encontraron una relación entre la menarquia temprana y la menopausia temprana [7]. Según una publicación reciente, indica que se ha identificado asociado a la edad de la menopausia, polimorfismos de nucleótido único (SNP) en una gran cohorte de mujeres europeas, en las que se observó que el mayor riesgo cardiovascular se observó en aquellas mujeres con menos porcentaje de SNP [15]. Otros factores de índole reproductivo como la nuliparidad y sobre todo asociado a la menarquia temprana contribuyen como factores de riesgo para menopausia prematura y temprana [7]; los ciclos menstruales irregulares también pueden ser un indicador temprano de menopausia temprana, así también hay evidencia de que mujeres con ciclos regulares pero cortos , pueden tener niveles bajos de Hormona antimulleriana, la cual es un marcador de reserva ovárica [18]; la relación entre el síndrome de ovario poliquístico y el uso de anticonceptivo orales combinados puede dar hallazgos confusos y faltan más estudios. Otros factores de riesgo mencionan el tabaquismo, índice bajo de masa corporal; factores relacionados a la vida temprana y ambientales que incluyen abuso sexual en infancia y adolescencia, divorcio de padres, aunque se deben realizar más estudios [6, 7, 17]. Con respecto al riesgo de desarrollar cáncer ginecológico en pacientes que han tenido menopausia precoz, estudios han señalado que no hay relación entre el cáncer cérvico uterino y la menopausia prematura, y con respecto al cáncer de mama, no encontró asociación con un mayor riesgo en pacientes que alguna vez fueron fumadoras [19]

Las consecuencias de la IOP y menopausia prematura pueden incluir aparición temprana de síntomas vasomotores, alteraciones del estado de ánimo, disfunción sexual y síndrome genitourinario de la menopausia; alteraciones de la fertilidad; y otras a largo plazo como hipercolesterolemia, disfunción cardiovascular, disminución de la densidad mineral ósea, insulino resistencia, síndrome metabólico, alteraciones de la función cognitiva [1, 12, 15].

CASO CLINICO 1

Paciente de 26 años, Nuligesta, con vida sexual activa, sin antecedentes patológicos personales, familiares y quirúrgicos de importancia. Con respecto a los antecedentes gineco-obstétricos, su menarquia se dio a los 11 años de edad, con ciclos menstruales irregulares desde la menarquia. Acude a la consulta externa del Hospital Alfredo G. Paulson de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, por no haber presentado menstruación desde hace 4 años, refiriendo uso anticonceptivo hormonal combinado inyectable mensual por 12 meses seguidos, en el año 2016, y que luego de suspender su uso, no ha vuelto a tener ciclos menstruales hasta la fecha de hoy. Ha acudido a varias consultas médicas y le ha sido prescrito varios tipos de tratamientos hormonales a base de didrogesterona en tabletas de 10 mg, progesterona micronizada 100 mg, con las cuales nunca tuvo menstruación y una asociación estrógeno -gestágena combinada, con la cual, si tuvo sangrado transvaginal, durante los 3 meses seguidos que la usó pero que se suspendió cuando dejó su uso hasta la

fecha de su consulta. No menciona otro dato clínico de importancia. Al examen físico general se observa una mujer joven de aspecto normal, orientada en tiempo y espacio, con presión arterial de 118/71 mm Hg, peso de 53,6 kg, talla de 148 cm, con IMC 24.4 Kg/m², mamas con desarrollo normal, abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación profunda; área genito urinaria: desarrollo normal del vello pubiano, a la especuloscopia se observa cérvix pequeño; al tacto vaginal sequedad vaginal y útero en anteversión. Se solicitan exámenes complementarios de inicio que incluyen los siguientes: Estudios hormonales: TSH, Prolactina; FSH, LH, Estradiol, Testosterona y Hormona antimulleriana (HAM), biometría hemática, exámenes bioquímicos generales y ecografía transvaginal. En los resultados de los exámenes (Tabla I) se destacan los valores elevados de gonadotropinas hipofisarias: FSH de 103.6 mUI/ml y del LH de 74.8 mUI/ml, disminución marcada de estrógenos de 5 pg/ml y de Hormona antimulleriana (HAM) de menos de 0.010 ng/ml, asociado a una ecografía transvaginal que muestra una disminución del tamaño normal del útero y ovarios atróficos, todo lo cual configura un cuadro de hipogonadismo hipergonadotrófico, que unido a su cuadro clínico configura el diagnóstico de Menopausia prematura/ Insuficiencia ovárica prematura. En este caso específico se solicitó un cariotipo estándar pero que no pudo ser realizado por la paciente.

Tabla I. Resultados de Exámenes del Caso Clínico 1.

EXAMEN COMPLEMENTARIO	VALOR	VALORES REFERENCIALES
Biometría hemática	Series normales	
Perfil hepático	En límites normales	
Perfil de lípidos	En límites normales	
Perfil renal	En límites normales	
Glucosa	89	Menor a 100 mg/dl
TSH	1.89 uIU/ml	0.90 – 4.20 UIU/ml
FSH	103.6 mUI/ml	21.57 – 134.87 mUI/ml postmenopausia
LH	74.8 mUI/ml	16.0 – 58.5 mUI/ml postmenopausia
Estradiol	5 pg/ml	Mayor a 178 pg/ml
Prolactina	14.2 ng/ml	Hasta 29.9 ng/ml
Testosterona	0.05 ng/ml	0.10 -0.48 ng/ml
Hormona antimulleriana (HAM)	Menor a 0.010 ng/ml	0.672 – 7.55 ng/ml
Ecografía Transvaginal	Útero de 5 cm x 3 cm. x 3 cm, ovarios de 1.2 cm sin folículos, endometrio de 1 mm..	
Cariotipo	No se realizó	

Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Alfredo G. Paulson

El tratamiento actual de la paciente se hizo con Terapia Hormonal (TH), usando una combinación de píldoras que contienen valerato de estradiol 2 mg – Norgestrel 0.50 mg en grageas por 21 días seguidos, de manera cíclica con suspensión de 7 días y luego reanudar su toma. Además, por la sequedad vaginal se prescribió estriol vaginal en crema para su aplicación 2 veces por semana en dosis indicada, suplementos con Calcio + vitamina D. Luego de 6 meses de seguimiento y uso de TH, la paciente presenta sangrado transvaginal regular, en forma mensual, no refiere molestias genitales y en ecografía de control, el útero ha aumentado todos sus diámetros. La paciente y su pareja desean en el futuro tener un hijo, y se ha sugerido la técnica de fertilización in vitro con ovulo de donación.

CASO CLINICO 2

Paciente de 30 años, Nuligesta, con vida sexual activa, con antecedentes patológicos personales de alergia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antecedentes patológicos familiares de ninguna importancia, antecedentes quirúrgicos ooforectomía derecha a los 16 años de edad por teratoma quístico inmaduro, cuyo control fue manejado por especialista en Oncología. Con respecto a los antecedentes gineco-obstétricos, su menarquia se dio a los 12 años de edad, con ciclos menstruales irregulares desde la menarquia, con periodos frecuentes de oligo/amenorrea. Acude a la consulta externa del Hospital Alfredo G. Paulson de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, por presentar durante todo el año 2020 periodos de

oligomenorrea y desde hace 6 meses amenorrea, lo cual preocupa ya que si desea tener hijos. Al examen físico general se observa una mujer joven de aspecto normal, orientada en tiempo y espacio, con presión arterial de 127/80 mm Hg, peso de 55,9 kg, talla de 155 cm, con IMC 23.2 Kg/m², mamas de aspecto normal, abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación profunda; área genito urinaria: desarrollo normal del vello pubiano, a la especuloscopia se observa cérvix de aspecto inflamatorio, útero en anteversión. Se solicitan exámenes complementarios de inicio que incluyen los siguientes: Examen de HCG beta en sangre, estudios hormonales: TSH, Prolactina; FSH, LH, Estradiol, Testosterona y Hormona antimulleriana (HAM), biometría hemática, exámenes bioquímicos generales y ecografía transvaginal. Los resultados de los exámenes (Tabla II), destacan el examen de HCG-beta en sangre negativo, los valores elevados de gonadotrofinas hipofisarias: FSH de 97.35 mUI/ml y del LH de 46.53 mUI/ml, corroborados en un segundo examen, disminución de estrógenos de 6.26 pg/ml y de Hormona antimulleriana (HAM) de menos de 0.010 ng/ml. La ecografía transvaginal indica útero de aspecto normal, imagen quística en anexo derecho de 27 x 24 x 28 mm (en sitio donde se realizó ooforectomía derecha hace 14 años), ovario izquierdo pequeño y sin folículos, lo cual pone de relieve un caso de hipogonadismo hipergonadotrófico, que unido a su cuadro clínico configura el diagnóstico de Menopausia prematura/ Insuficiencia ovárica prematura. Cabe indicar que luego de los resultados de la ecografía transvaginal, se le solicitaron marcadores tumorales para patología ovárica tipo Ca 125, Ag. CEA, Alfafetoproteína, Índice Roma y todos salieron negativos.

Tabla II. Resultados de Exámenes del Caso Clínico 2.

EXAMEN COMPLEMENTARIO	VALOR	VALORES REFERENCIALES
Biometría hemática	Series normales	
Perfil hepático	En límites normales	
Perfil de lípidos	En límites normales	
Perfil renal	En límites normales	
Glucosa	90	Menor a 100 mg/dl
HCG beta en sangre	Negativo	
TSH	1.57 uIU/ml	0.90 – 4.20 UIU/ml
FSH	97.35 mUI/ml	21.57 – 134.87 mUI/ml postmenopausia
LH	46.53 mUI/ml	16.0 – 58.5 mUI/ml postmenopausia
Estradiol	6.26 pg/ml	Mayor a 178 pg/ml
Prolactina	6.82 ng/ml	Hasta 29 ng/ml
Testosterona	0.05 ng/ml	0.10 -0.48 ng/ml
Hormona antimulleriana (HAM)	Menor a 0.010 ng/ml	0.672 – 7.55 ng/ml
Ecografía Transvaginal	Útero de 7 cm x 4 cm. x 3 cm, ovario Izquierdo de 1,2 cm sin folículos, endometrio de 2 mm, imagen quística en área de anexo derecho de 27x 24 x 28 mm con trabécula de 1 mm de espesor y sin vascularización.	
Cariotipo	No se solicitó	

Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Alfredo G. Paulson

Si bien en el caso específico de esta paciente, la ooforectomía derecha realizada a los 16 años de edad por un tumor de ovario contribuye a sus irregularidades menstruales, éstas ya comenzaron desde su menarquia y el ovario izquierdo estructuralmente se observa atrofiado a una edad prematura, acelerando la aparición de la menopausia. Luego de su control en Oncología, se administró Terapia hormonal (TH), suplementos de calcio + vitamina D hasta revisión posterior. Esta paciente también le preocupa su fertilidad futura.

En los casos clínicos presentados podríamos distinguir el primero, de aparición espontánea en una joven que desde los 22 años desarrolló amenorrea secundaria, y en el segundo caso, la IOP, parece de causa mixta, luego de la ooforectomía realizada por la aparición de un tumor de ovario denominado teratoma inmaduro a los 16 años de edad y cuyo único ovario no pudo tampoco compensar las necesidades de producción de hormonas esteroideas sobre todo estrógenos que necesitaba para el correcto funcionamiento de sus ciclos menstruales. Ambas pacientes tienen en común, las irregularidades del ciclo menstrual desde su menarquia,

con periodos de oligomenorrea, cuyo manejo fue pasado por alto hasta que tuvieron periodos largos de amenorrea, lo que pone de relieve la necesidad de prevención mediante información responsable y educación a los padres de familia y adolescentes sobre la importancia de los controles ginecológicos cuando las irregularidades menstruales se extienden más allá del periodo considerado como de inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, luego de 12 a 18 meses desde la menarquia [20], y se investiguen las posibles causas de la disfunción del ciclo menstrual y alternativas de tratamiento.

Con respecto a las manifestaciones clínicas de la IOP que deriva en una menopausia prematura, pueden ser variables al inicio ya que algunas pacientes presentan poca o ninguna manifestación clínica, luego ciclos menstruales irregulares, con periodos de oligomenorrea que luego se convierte en amenorrea con un mínimo de 4 meses seguidos, en mujeres menores de 40 años de edad e infertilidad inexplicada.[9] Cuando la deficiencia estrogénica se instaura aparecen la sudoración nocturna, sofocos, taquicardia, sequedad vaginal, dispareunia, infecciones urogenitales recurrentes, los cuales son síntomas característicos de la etapa menopáusica, y si no se establece tratamiento se predispone a la osteoporosis y enfermedades cardiovasculares [21, 22] Además, existen síntomas tanto a nivel psicológico como emocional (labilidad, irritabilidad, o trastornos del sueño), ya que se producen cambios en el sistema nervioso central como la alteración de las concentraciones de neurotransmisores como son la norepinefrina, dopamina, serotonina, y de neuropéptidos y neuroesteroides [23]. Otros síntomas pueden ser trastornos alimentarios, peso bajo, dolor abdominal, debilidad, piel hiperpigmentada, que sugieren una insuficiencia adrenal[2] y considerar también el impacto de la deficiencia de andrógenos, sobre el humor, actividad sexual y energía [24], lo que trae repercusiones significativas en la economía, calidad de vida, sexualidad y estado psicológico de las pacientes[4, 25].

Para establecer el diagnóstico es relevante realizar una historia clínica completa, ya que podemos encontrar aspectos que predicen o predisponen a la enfermedad tales como anomalías genéticas, antecedentes familiares de menopausia prematura o temprana, embarazo múltiple, menarquia temprana, nuliparidad, tabaquismo o bajo peso [3, 9], antecedentes de cirugía uterina u ovárica o enfermedades autoinmunes [24]. Para el examen físico se debe realizar estudio de la antropometría y escala de Tanner, peso, talla, examen de los caracteres sexuales secundarios, aspecto del clítoris, vulva y vagina, signos de hiperandrogenismo y de virilización (seborrea, acné, hirsutismo), secreción mamaria, examen de cérvix[26].

El diagnóstico concreto de IOP desde el punto de vista clínico, se lo realiza en mujeres de edad menor a 40 años, desorden de la menstruación o síntomas de insuficiencia de estrógenos y con valores séricos de FSH mayores a 40mUI/ml, en por lo menos 2 determinaciones de laboratorio, con un espacio de tiempo de 30-45 días [7, 9, 24].

Los exámenes complementarios que se deben realizar incluyen estudio de hormona beta gonadotropina coriónica humana, ecografía pélvica o transvaginal, determinación de niveles de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina, estradiol, hormona estimulante de la tiroides (TSH), T4 libre, Hormona antimulleriana (HAM). La evaluación de la de la IOP puede ser determinada a través de la medición de la reserva ovárica mediante los niveles de FSH solicitados al tercer día del ciclo menstrual, o en cualquier momento en caso de amenorrea, dosaje de Hormona antimulleriana y evaluación ecográfica de los folículos antrales [2], los cuales nos pueden permitir un diagnóstico temprano de la patología y prevenir las complicaciones futuras [2, 9]. Otros estudios genéticos incluyen el cariotipo y pruebas para la premutación de *FMR1* los que están indicados si las mujeres tienen antecedentes familiares de insuficiencia ovárica primaria o tienen discapacidad intelectual, temblor o ataxia, o si la IOP se da en mujeres con menos de 35 años[9, 26].

El diagnóstico diferencial debe incluir embarazo, alteraciones en el eje tiroideo, hiperprolactinemia, síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, alteraciones cromosómicas, entre otras [24].

Con respecto al tratamiento, en pacientes diagnosticadas con IOP y específicamente en las pacientes con menopausia prematura, el manejo debe ser multifactorial debido a su afectación física, hormonal y

psicosocial y por tanto debe estar dirigido a disminuir su sintomatología y sobre todo a prevenir las consecuencias a mediano y largo plazo de deficiencia estrogénica prematura. El principal tratamiento reconocido es la terapia hormonal (TH) mediante el uso de asociación de estrógeno-gestágenos[1, 2, 9, 27, 28], porque permite proporcionar al organismo los niveles de estrógenos y demás hormonas que los ovarios han dejado de producir y deberían ser usados hasta la edad en que normalmente debería haberse producido la menopausia en mujeres sin IOP[9].

Para la terapia a base de estrógenos usada para el manejo de la menopausia prematura y temprana se puede disponer de diversas presentaciones tipo oral, vaginal y transdérmico [22]. Las presentaciones de tipo transdérmico y vaginal son las usadas de preferencia, sobre todo en estos casos de uso prolongado, ya que evitan el metabolismo hepático de primer paso y se asocian en menor frecuencia a eventos tromboembólicos, teniendo como principal objetivo alcanzar concentraciones sanguíneas fisiológicas de estrógenos similares las que se dan en la mitad del ciclo menstrual (entre 200 – 400 pmol/l)[1, 3, 29].

La terapia hormonal estrogénica se debe combinar con progestinas en forma cíclica durante 10 – 12 días al mes [27] para evitar hiperplasia endometrial. Entre otros tratamientos se mencionan el uso de estrógenos local de uso vaginal, sobre todo en mujeres en los que a pesar del uso de terapia hormonal sistémica, presentan síntomas genitourinarios molestos o en quienes tengan contraindicaciones para el uso sistémico[3], testosterona gel o dehidroepiandrosterona (DHEA) oral, aunque sus usos no están todavía bien avalados[1, 3]. Otras alternativas terapéuticas han incluido las isoflavonas de soya; tratamientos específicos para controlar sintomatología específica como la ocasionada en casos de osteopenia/osteoporosis, síntomas depresivos y no olvidar tratamientos para problemas de la esfera psicosexual y psicoafectiva que pueden irse manifestando con el pasar del tiempo [3].

Finalmente, como se observa en ambos casos, la preocupación principal de las pacientes, que genera ansiedad y depresión, radica en la posibilidad de tener hijos o no. Si bien se ha reportado que de un 5 al 10% de mujeres con IOP podrían tener embarazos espontáneos, luego de un tiempo posterior a su diagnóstico, o retornar a los niveles hormonales normales, sin embargo, los tratamientos de inducción de ovulación tienden a no ser efectivos en mujeres con IOP y cuando la paciente ha desarrollado menopausia prematura, el cuadro se vuelve irreversible y las posibilidades de embarazo sólo podrán ser cristalizadas, a través de centros de manejo de fertilidad de alta complejidad, donde técnicas como la donación de ovocitos siguen siendo una de las más eficaces para lograr un embarazo en una paciente con IOP[27, 30].

4. CONCLUSION

El reconocimiento oportuno de la insuficiencia ovárica prematura (IOP) es fundamental para la identificación de sus posibles causas y tomar las medidas necesarias para su diagnóstico, orientación y tratamiento adecuados que permitan a su vez, la conservación de la fecundidad y mitigar el desarrollo de la menopausia prematura, disminuyendo el impacto que la deficiencia estrogénica provoca en la salud general y salud sexual y reproductiva de una mujer joven afectada por esta patología.

Debido a que las irregularidades menstruales desde la menarquia es motivo frecuente de consulta ginecológica, es recomendable que los profesionales de la salud cuenten con un protocolo sobre esta temática para que puedan hacer un seguimiento correcto de las pacientes con esta patología y hacer intervenciones oportunas para preservar su fertilidad futura y salud.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La publicación de esta revisión con reporte de casos clínicos se ha realizado con fines académicos y de actualización de un tema importante para la salud sexual y reproductiva.

En ambos casos clínicos se cuenta con la autorización firmada de las pacientes y de la Jefatura de Docencia del Hospital Alfredo G. Paulson.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras del presente artículo niegan tener algún conflicto de interés en la realización de esta temática.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM (2016) Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 106:1588–1599
2. Peyrallo CV (2015) Falla ovárica prematura. Causa o consecuencia. *Rev SAEGRE* 12:12
3. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Panay N (2020) REVISION Insuficiencia ovárica prematura: Documento Estratégico de la Sociedad Internacional de. 54
4. Sanchez Gonzalez C, Martinez Cruz N, Campos Caña J (2017) Clinical-biochemical characteristics of the primary ovarian failure. An institutional experience of 12 years. *Ginecol Obstet Mex* 85:799–808
5. Bompoula MS, Valsamakis G, Neofytou S, Messaropoulos P, Salakos N, Mastorakos G, Kalantaridou SN (2020) Demographic, clinical and hormonal characteristics of patients with premature ovarian insufficiency and those of early menopause: data from two tertiary premature ovarian insufficiency centers in Greece. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 36:693–697
6. Giri R, Vincent AJ (2020) Prevalence and Risk Factors of Premature Ovarian Insufficiency/Early Menopause. *Semin Reprod Med* 38:237–246
7. Mishra GD, Chung H-F, Cano A, et al (2019) EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 123:82–88
8. Maclaran K, Panay N (2015) Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health Lond Engl* 11:169–182
9. Gomez Tabares GG, Saldarriaga W, Hurtado L (2018) Insuficiencia ovárica prematura. 24:11
10. Chon SJ, Umair Z, Yoon M-S (2021) Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol* 9:672890
11. Maclaran K, Nikolaou, Dimitrus (2019) Early Ovarian Ageing. *Obstet Gynaecol* 21:107–116
12. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC (2019) Premature Ovarian Insufficiency and Long-Term Health Consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 17:604–609
13. Lobo Rogiero A. (2019) Menopausia y Senectud. In: *Endocrinol. Reprod. Yen Jaffe Fisiol. Fisiopatol. Manejo Clínico, Octava. AMOLCA, Medellín- Colombia*, pp 323–324

14. Torella M, Riemma G, De Franciscis P, La Verde M, Colacurci N (2021) Serum Anti-Müllerian Hormone Levels and Risk of Premature Ovarian Insufficiency in Female Childhood Cancer Survivors: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers* 13:6331
15. Louwers YV, Visser JA (2021) Shared Genetics Between Age at Menopause, Early Menopause, POI and Other Traits. *Front Genet* 12:676546
16. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, et al (2017) Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod Oxf Engl* 32:679–686
17. Bae J, Park S, Kwon J-W (2018) Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health* 18:36
18. de Kat AC, Broekmans FJM, Lambalk CB (2021) Role of AMH in Prediction of Menopause. *Front Endocrinol* 12:733731
19. Kim JM, Yang YS, Lee SH, Jee SH (2021) Association between Early Menopause, Gynecological Cancer, and Tobacco Smoking: A Cross-Sectional Study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 22:3165–3170
20. Hugh Taylor, Pal Lubna, Seli Emre (2020) *Speroff. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*, 9 edición. Wolters Kluwer, Philadelphia
21. Schipper I, Louwers YV (2020) Premature and Early Menopause in Relation to Cardiovascular Disease. *Semin Reprod Med* 38:270–276
22. Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I (2021) Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 35:101561
23. Maki PM, Thurston RC (2020) Menopause and Brain Health: Hormonal Changes Are Only Part of the Story. *Front Neurol* 11:562275
24. Benvegna C, Paz V, Singh L, et al (2019) Insuficiencia ovárica prematura. *Rev Argent Endocrinol Metab* 56:20–29
25. Moukhah S, Ghorbani B, Behboodi-Moghadam Z, Zafardoust S (2021) Perceptions and experiences of women with premature ovarian insufficiency about sexual health and reproductive health. *BMC Womens Health* 21:54
26. Pinkerton JoAnn V (2020) Fallo ovárico primario - Ginecología y obstetricia. In: *Man. MSD Versión Para Prof.* <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/anomal%C3%ADas-menstruales/fallo-ov%C3%A1rico-primario>. Accessed 5 Aug 2021
27. Barriga P P, Montiel G C, Barriga P P, Montiel G C (2021) Insuficiencia Ovárica Primaria en Adolescentes: Revisión de la literatura a propósito de un caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 86:217–227
28. Maciejewska-Jeske M, Szeliga A, Męczekalski B (2018) Consequences of premature ovarian insufficiency on women's sexual health. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev* 17:127–130

29. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N (2017) HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017:hox007
30. Llahana S, Follin C, Yedinak C, Grossman A (2019) *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Springer