

Introducción

- **La falla ovárica prematura (FOP)** se define como el cese anticipado de la función ovárica (endocrina y reproductiva) antes de los 40 años. Es una verdadera endocrinopatía que se manifiesta por amenorrea secundaria, hipoestrogenismo, elevación de gonadotrofinas, infertilidad y síntomas climatéricos, con graves repercusiones osteoarticulares, cardiovasculares, psíquicas y socioculturales.
- El término fue propuesto por primera vez en 1942 por Fuller Albright, considerado el padre de la endocrinología. Jones y Moraes Ruehsen en 1967 la definieron como el cese no fisiológico de los ciclos menstruales antes de los 40 años y luego de la aparición de la pubertad. Inicialmente la FOP fue considerada irreversible cuando los niveles séricos de hormona folículo-estimulante (FSH) eran mayores de 40 UI/ml y se asociaban con esterilidad permanente por la ausencia de folículos primordiales. En estudios posteriores, se desafiaron dichos criterios y se refirió la posibilidad de **falla ovárica intermitente** en mujeres con cariotipo normal, inclusive en aquellas con más de una determinación hormonal ya que **se han descrito embarazos espontáneos en 5-10% de los casos**.
- Actualmente, se piensa que el término más preciso para nombrar a este síndrome sería el de **insuficiencia ovárica primaria (POI)**. Esta terminología es semánticamente más precisa, ya que es un término usado para describir la función ovárica alterada en una continuidad evolutiva en lugar de un punto final específico. Esta condición puede ser transitoria o progresiva, y por lo general resulta en la falla definitiva prematura.

Epidemiología

- La FOP afecta a 1 de cada 10 mil mujeres a la edad de 20 años, 1 cada 1000 a los 30 años y 1 de cada 100 a los 40 años. Como causa de amenorrea secundaria, la FOP se encuentra entre 4 y 18% de las mujeres jóvenes.
- Estudios epidemiológicos han demostrado que la edad promedio en la que se diagnostica la FOP es de 33.5 ± 4.8 años (media de edad de inicio de los síntomas: 25 años)

Clasificación Histológica

- **Afolicular:** existe una depleción completa de los folículos con cese de la función ovárica permanente.
- **Folicular:** el ovario presenta estructuras foliculares con posibilidad de reiniciar la función ovárica. Este último tipo puede subdividirse en:
 - A: Ooforitis (inmunoinflamatoria)
 - B: Ovarios con escasos folículos presentes
 - C: Ovarios con numerosos folículos presentes (síndrome de ovarios resistentes)
- En algunas ocasiones, la variante folicular, puede evolucionar a la afolicular.

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
	25/08	09/09

Clasificación Etiológica

- **Primaria**
 - Idiopática (la más frecuente)
 - Genética
 - ✓ Anormalidades cromosómicas (sobre todo del cromosoma X)
 - ✓ Polimorfismos del gen receptor de FSH y mutaciones del gen de inhibina B
 - ✓ Deficiencia enzimática (galactosemia, deficiencia de aromatasa y desmolasa)
 - Enfermedades autoinmunes
- **Secundaria**
 - Quimioterapia y radioterapia
 - Quirúrgicas (ooforectomía bilateral, histerectomía, embolización de la arteria uterina)
 - Infecciosa (parotiditis, ¿VIH?)

Clasificación Fisiopatogénica

- Conceptualmente, la FOP se caracteriza por 1 de 2 procesos: la disfunción folicular ovárica o el agotamiento de los folículos primordiales funcionales antes de los 40 años
- Tres posibles mecanismos pueden estar asociados con la FOP: una disminución congénita de folículos primordiales (síndromes genéticos), la atresia folicular acelerada (radioterapia, quimioterapia) y la incapacidad para reclutar folículos primordiales. Se produce entonces una interrupción del proceso coordinado de crecimiento folicular y ovulación. La carencia de folículos conduce a un nivel reducido de estradiol, inhibina y hormona antimülleriana (AMH), con un elevado nivel de FSH y LH.

CLASIFICACIÓN FISIOPATOGENICA

AGOTAMIENTO FOLICULAR

NÚMERO INICIAL BAJO DE FOLICULOS

- Disgenesia gonadal pura (falla gonadal primaria)
- Aplasia / hipoplasia tímica
- **IDIOPATICA**

ATRESIA ACCELERADA DE FOLICULOS

- Relacionadas al cromosoma X (Sme de Turner)
- Galactosemia
- Premutacion del gen FMR 1 (Sme X frágil)
- Ooforitis viral
- Toxinas ambientales
- Iatrogénicas (CX, RT, QT)

DISFUNCIÓN OVÁRICA DE FOLÍCULOS

DEFECTOS DE LAS ENZIMAS DE LA ESTEROIDEOGÉNESIS

- Deficiencia de 17 alfa hidroxilasa
- Deficiencia de 17-20 desmolasa
- Deficiencia de aromatasa

AUTOINMUNIDAD

- Addison
- Hipotiroidismo
- DBT 1
- Sjogren, LES, AR

DEFECTOS DE SEÑAL

- Receptor anormal de gonadotrofinas
- Síndrome de ovario resistente

IDIOPÁTICA

Para la mayoría de las pacientes que se presentan con FOP la causa es desconocida (alrededor del 70% de los casos)

FOP de Causas Genéticas

- Con el advenimiento de tecnologías de cribado genético más sofisticadas, las etiologías genéticas para la FOP pueden representar un 20-25% de los casos. Genéticamente, la falla ovárica está asociada con anomalías del cromosoma X. Aunque el mecanismo preciso no ha sido dilucidado completamente, se cree que las mutaciones de los loci del brazo largo (q) del cromosoma X, que regulan el desarrollo y la viabilidad de las células germinales, pueden ser un factor contribuyente.
- **Síndrome de Turner**
 - Es una alteración cromosómica frecuente, caracterizada por monosomía completa o parcial del cromosoma X en algunas o todas las células. Constituye el 1.5% de las concepciones y el 10% de los abortos espontáneos; se describe en 1 de cada 2500 recién nacidos vivos.
 - El 50-60% de los casos presenta ausencia completa del cromosoma X, un 20% presenta alteraciones estructurales del cromosoma X (deleciones totales o parciales), y el otro 20% se presenta como mosaicismos
 - Existe un recuento normal de células germinales primordiales en las primeras semanas de la gestación, que va disminuyendo con aumento del tejido fibroso, dando como resultado ovarios afoliculares constituidos por tejido fibroso o con sólo algunos folículos atrésicos (cintillas ováricas) Como consecuencia, se observa una disfunción ovárica de magnitud variable (amenorrea primaria o secundaria)
 - El síndrome de Turner se asocia también con otros estigmas: estatura baja, cuello y tórax anchos, mamilas separadas, coartación de la aorta, valvulopatías, 4to y 5to metacarpianos cortos, nevos pigmentados, paladar ojival, déficit cognitivo (retraso mental leve), anomalías vertebrales y alteraciones renales. Frecuentemente se asocia a enfermedades autoinmunes (Hashimoto, Addison, vitíligo, etc.)
 - Los niveles circulantes de andrógenos suprarrenales y su conversión a estrógenos pueden llevar a cierto desarrollo de vello púbico y axilar. Los genitales internos y externos femeninos están bien diferenciados, pero son hipoplásicos por la falta de exposición importante a los estrógenos
 - Un bajo porcentaje (3-5%) de las mujeres adultas con síndrome de Turner que presentan mosaicismos (como 45X-46XX) pueden tener menstruaciones espontáneas esporádicas y cierto desarrollo de las mamas, logrando embarazos excepcionalmente. Son las pacientes que verdaderamente presentan FOP.
- **Premutación del Gen *FMR1* (Síndrome X Frágil)**
 - Es una condición dominante ligada al cromosoma X con penetración incompleta y una prevalencia de 1/4000 en varones y de 1/6000 en mujeres. Una de cada 700 mujeres son portadoras de la mutación.
 - Clínicamente se caracteriza por retraso mental (sobre todo en los varones), alteraciones en el comportamiento y un fenotipo característico (cara alargada, frente prominente, orejas grandes, articulaciones hiperextensibles, etc.) Es una de las principales causas de retraso mental hereditario.
 - La genética del síndrome es compleja. Afecta a personas que presentan más de 200 repeticiones de trinucleótidos CGG en la región 5' no traducible del gen *FMR1* (gen del retardo mental del X frágil 1), cuando lo normal es de 6 a 55 repeticiones.

- Como resultado, una mutación completa se refiere a un alelo con más de 200 repeticiones. Entonces, la definición de premutación corresponde a la presencia de entre 55 y 200 repeticiones. Las personas con premutaciones parecen tener mayor expresión del gen *FMR1*, con disminución, pero no ausencia, de la proteína FMR1. El porcentaje de portadoras de premutaciones que presentan FOP oscila entre el 12% y el 28%. Aparentemente el número de repeticiones influye en el momento de aparición de la FOP. El mecanismo por el cual la premutación causa la falla ovárica se desconoce, pero podría deberse a la generación de efectos tóxicos por el cambio en la concentración de la proteína FMR1.
- **Otras Causas Genéticas**
 - Son muy raras. Se han demostrado mutaciones en el gen del receptor de FSH (autosómica recesiva) y se han descrito otras mutaciones de varios genes autosómicos que podrían estar relacionados con FOP
 - La galactosemia (deficiencia de galactosa 1-fosfato uridililtransferasa) lleva a la acumulación tóxica de galactosa durante la infancia, que conduce a retardo en el crecimiento, trastornos oculares, renales, hepáticos e insuficiencia ovárica.
 - Otras alteraciones enzimáticas están relacionadas al déficit de 17 α -hidroxilasa, 17-20 desmolasa y deficiencia de aromatasa

Tóxicos Ováricos

- La quimioterapia y la radioterapia son las causas más comunes de falla ovárica inducida por tóxicos. Ambos factores son dosis, edad y (en el caso de la quimioterapia) droga dependientes.
- Tanto la quimioterapia como la radioterapia reducen significativamente la función ovárica. En general, la tasa de atresia folicular está directamente relacionada con el nivel de exposición. La quimioterapia induce la apoptosis de los folículos ováricos maduros. El examen histológico del tejido ovárico después del tratamiento a menudo muestra fibrosis cortical, daño vascular y disminución del número de folículos. Los alcaloides de la vinca (como la vinblastina) y los antimetabolitos (como el metotrexato) tendrían bajo riesgo de gonadotoxicidad, pero los agentes alquilantes (como la ciclofosfamida) son mucho más riesgosos y resultan citotóxicos incluso si el ovario está en un estado de reposo. Estos agentes pueden llevar a la FOP a cerca del 40% de las mujeres
- El uso de agonistas de GnRH antes de la quimioterapia podría reducir el daño ovárico, mientras que la administración de anticonceptivos orales parece tener poco efecto protector
- La radiación directa a la pelvis (como en el tratamiento del linfoma de Hodgkin) acelera la atresia de los folículos ováricos. Incluso con el "blindaje" de la pelvis, es difícil proteger la función ovárica que es altamente sensible a la radiación. La transposición quirúrgica de los ovarios fuera de la pelvis, lejos del campo de radiación, puede ser eficaz para reducir al mínimo la exposición a radiaciones, si bien la mayoría de estas pacientes requerirá de técnicas de fertilización asistida para lograr un embarazo

- Las toxinas ambientales que provocan el daño de los ovocitos pueden causar FOP. Las toxinas del tabaco son las más ampliamente estudiadas: alteran la función ovárica al acelerar la atrofia folicular y la atresia a través del aumento de la apoptosis en las células germinales primordiales. Los disruptores endocrinos, los metales pesados, los disolventes, los insecticidas y otros productos químicos industriales se asociaron con resultados reproductivos adversos y falla ovárica en animales
- Otras variables exógenas, como los virus, han sido asociadas con la FOP. Se destaca el virus de la parotiditis, relacionado con la orquitis y la falla testicular en los varones, por lo que puede presumirse su participación como causa de ooforitis y falla ovárica
- Más recientemente, se ha sugerido que el HIV o la terapia antiviral pueden conducir a la FOP. Un estudio prospectivo reciente evaluó 78 mujeres VIH-positivas y encontró que estas pacientes tendían a tener niveles anormales en el conteo de folículos antrales, así como alteraciones en el nivel de FSH, inhibina B y AMH con respecto a la población no infectada

Falla Ovárica Autoinmune

- La FOP se puede asociar con una variedad de trastornos autoinmunes, más comúnmente tiroiditis y autoinmunidad suprarrenal.
- Un 15-25% de los casos de FOP están asociados a autoinmunidad tiroidea, por lo que resulta importante investigar siempre la función tiroidea en estas pacientes. La autoinmunidad suprarrenal está presente en 2-5% de las pacientes con FOP; puede ser clínica o subclínica y preceder a la enfermedad de Addison en 8 a 14 años. La prevalencia de la enfermedad de Addison en la población general es de 1/10 mil
- También hay una fuerte asociación entre la FOP y el síndrome poliglandular autoinmune. Esta condición puede incluir hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo y diabetes mellitus tipo 1. Otros trastornos autoinmunes asociados son el síndrome de Sjögren, la miastenia gravis, el vitíligo, la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico

FOP de Causa Idiopática

- En pacientes con cariotipo 46XX, la causa de la FOP es comúnmente desconocida; se considera que alrededor del 70% de los casos son idiopáticos.
- Pueden presentarse formas esporádicas o familiares (5-15% de los casos) y asociarse a un número reducido de ovocitos o a una atresia acelerada
- Una vez excluidas las anormalidades cromosómicas, los desórdenes genéticos del metabolismo, los efectos de la iatrogenia y las infecciones, en la mayoría de las mujeres, la causa de FOP no puede ser explicada. En el 40% de las pacientes se pueden observar folículos en la ecografía.
- Puede asociarse a enfermedades autoinmunes, más frecuentemente hipotiroidismo.

Evaluación

Diagnóstico

- Debe ser confirmado por la obtención en el laboratorio de 2 niveles de FSH en el rango de la menopausia (mayor a 40 U/L) con al menos 1 mes de diferencia en el transcurso de 3 ó más meses de amenorrea
- Además, se solicitarán β -hCG (gonadotropina coriónica), LH, TSH, prolactina y estradiol. Se pueden agregar anticuerpos antiadrenal (anti 21-hidroxilasa) y cortisol matinal. Los anticuerpos antiováricos se han encontrado en un 10-69% de las mujeres con FOP, pero no han sido clínicamente útiles ya que también se encuentran en un número significativo de controles
- Debido a que es posible tener una producción intermitente de estrógenos en la FOP, una prueba de progesterona no sería particularmente útil. Otras pruebas diagnósticas incluyen la ecografía transvaginal (TV) con evaluación de los ovarios; si se encuentran ovarios de tamaño y volumen normal con alto recuento de folículos antrales, se descartaría el diagnóstico de FOP.
- Para aquellas mujeres con función ovárica disminuida, las opciones para evaluar la reserva ovárica incluyen dosaje de FSH en fase folicular temprana, AMH, inhibina B y recuento de folículos antrales por ecografía TV. Los niveles disminuidos de inhibina B y sobre todo de AMH indican una reserva ovárica pobre.
- Como consecuencia de la disminución de los niveles de estrógenos, las mujeres con FOP a menudo no alcanzan el pico de masa ósea y pueden experimentar pérdida dicha masa; por ello puede resultar importante solicitar una densitometría ósea a estas pacientes
- Se considera relevante realizar un cariotipo y, de ser posible, contar con estudios moleculares según el caso individual (*FMR1* para búsqueda de síndrome de X frágil, receptor de FSH, *GALT* (galactosemia), *FOXL2*, etc.)
- Cuando la FOP se presenta como amenorrea primaria, el 50% de los casos se asocia con un cariotipo anormal. Sin embargo, la mayoría de las FOP que se presentan con amenorrea secundaria tienen un cariotipo normal. Si se identifica un cromosoma Y, la paciente debe ser asesorada sobre la exéresis gonadal por el mayor potencial de malignidad

Historia Clínica

- Es conveniente investigar: ciclos menstruales espontáneos pasados, antecedentes familiares de FOP, cirugías ováricas previas, radiación, quimioterapia, enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo, déficit suprarrenal, vitíligo, lupus, artritis reumatoidea, enfermedad celíaca, etc.), infecciones (bacterianas, virales incluido VIH), padecimientos que involucren al cromosoma X u otras enfermedades genéticas (retraso mental masculino)

Examen Físico

- Se centra en la constitución corporal, (por ejemplo estigmas de síndrome de Turner), la evaluación de los caracteres sexuales secundarios, la evidencia clínica de hipoestrogenismo y de enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo, Addison).

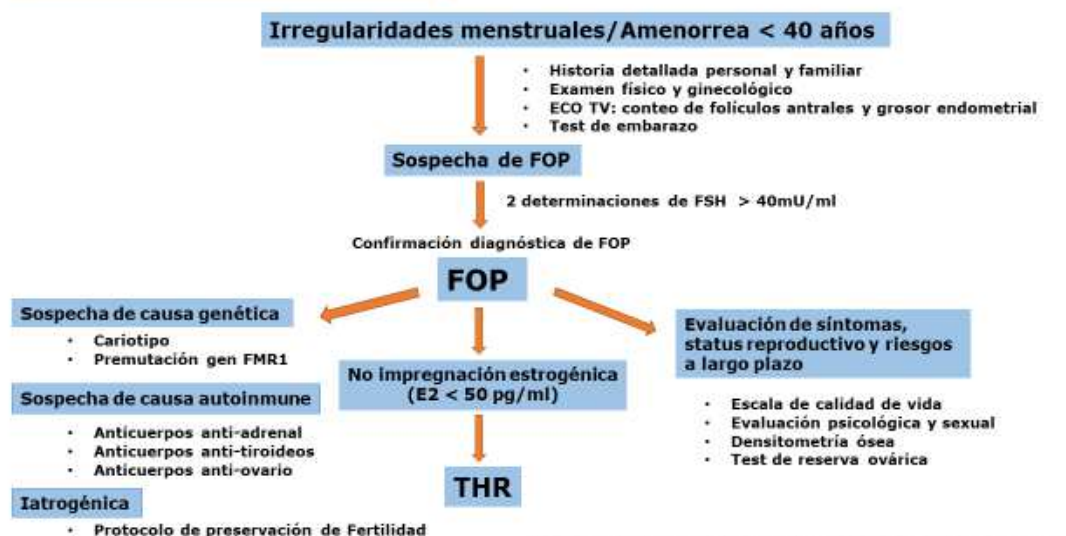
Diagnósticos Diferenciales

- Es importante descartar causas secundarias de la amenorrea. Estas condiciones incluyen embarazo, síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, enfermedad médica crónica secundaria a diabetes mal controlada o enfermedad celíaca, hábitos de estilo de vida (ejercicio extremo, falta de ingesta de calorías), lesiones hipotalámicas o hipofisarias, hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Sintomatología

- Las pacientes suelen comenzar con irregularidades menstruales, sobre todo oligomenorrea, sangrado uterino disfuncional o amenorrea. También pueden notar síntomas de hipoestrogenismo, ya sea vasomotores, vaginales (sequedad y atrofia, dispareunia), urinarios (frecuencia/urgencia, cistitis atrófica), disfunción sexual, trastornos del estado del ánimo y alteraciones del sueño
- Las pacientes también pueden experimentar consecuencias a largo plazo del hipoestrogenismo (osteoporosis, envejecimiento cardiovascular acelerado, alteración neurocognitiva)
- La infertilidad es una consecuencia fundamental de la FOP. Aunque la mayoría de las pacientes se presentan con amenorrea, alrededor del 50% tendrán diferentes grados de función ovárica residual. Se estima que un 5% a 10% es capaz de concebir de forma espontánea

FOP ALGORITMO DIAGNÓSTICO



Riesgos Asociados a la FOP

Osteoporosis

- Hay evidencia de que las mujeres con FOP tienen una densidad mineral ósea (DMO) de alrededor de 1 punto menos de T-score menor que el promedio de las pacientes de la misma edad cronológica
- La reducción de la DMO en estas mujeres comienza con la declinación de la función ovárica, antes de que se instale la amenorrea. Casi un 50% de las mujeres afectadas tienen una disminución significativa de la DMO dentro de los 18 meses desde el diagnóstico, por lo que se encuentran valores de osteopenia en la mayoría de las pacientes con FOP a las que se les solicita una densitometría ósea. En un trabajo que comparó la DMO de mujeres con FOP *versus* un grupo de control, se encontró que el 15% de las pacientes con FOP tuvieron un Z-score < -2 *versus* un 3% de los controles, así como un 8% con valores de osteoporosis (T-score < -2.5) *versus* ninguna del grupo control. Los mayores predictores fueron que la irregularidad menstrual ocurra antes de los 30 años y que haya un retardo en el diagnóstico de más de un año.
- En general, con el tratamiento hormonal sustitutivo, las pacientes recuperan rápidamente valores normales de DMO. Además, la actividad física aeróbica, la dieta rica en calcio y vitamina D y evitar hábitos nocivos (alcohol, tabaco) son importantes para preservar la salud ósea

Enfermedad Cardiovascular

- Varios estudios epidemiológicos, como el *Framingham Study* y el *Danish Nurse Cohort Study* demostraron que las mujeres menores de 40 años con hipoestrogenismo presentan aproximadamente dos veces más riesgo para enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular con respecto a los controles
- La disfunción endotelial asociada al déficit estrogénico puede contribuir a incrementar el riesgo. El hipoestrogenismo está relacionado al aumento de los triglicéridos y del colesterol total y unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), con propensión a la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico
- Los estrógenos son protectores por su función vasodilatadora y antioxidante, así como también por sus efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico
- Las guías ATP III y las recientes recomendaciones intersociedades (mal llamadas "ATP-IV") ponen énfasis en la identificación de los factores de riesgo en los adultos jóvenes. Se deben enfatizar las estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular en las pacientes con FOP

Manejo de la FOP

- Se sugiere que las pacientes sean tratadas por un equipo multidisciplinario en forma diferenciada de las mujeres menopáusicas, pudiendo darle un apoyo para el trauma emocional que la FOP representa. Las mujeres deben recibir información y asesoramiento adecuado ya que pueden encontrar esto como un diagnóstico difícil de aceptar. Se debe incluir la explicación que, en ausencia de ooforectomía, la FOP se asocia con función ovárica intermitente en casi la mitad de las mujeres afectadas. Este retorno de la función ovárica es impredecible y puede resultar en hemorragia menstrual o incluso el embarazo.
- También debe enfatizarse sobre las diferencias entre la FOP y la menopausia natural. **La FOP no es sinónimo de menopausia**
- El manejo de la FOP incluye la terapia hormonal sustitutiva (THS), la anticoncepción o manejo de la fertilidad, el apoyo psicosocial, los controles anuales para evaluar la función tiroidea y suprarrenal, y los cuidados preventivos de salud de rutina

THS

- Se indica la THS no solamente para proporcionar alivio de los síntomas relacionados con el hipoestrogenismo (manifestaciones vasomotoras, atrofia vaginal), sino también para mantener la DMO, el sistema inmune, el sistema nervioso y la reducción del riesgo cardiovascular y cerebrovascular (evidencia grado A)
- Las dosis inicial de estrógenos debería ser equivalente a la de las concentraciones de la fase folicular media del ciclo menstrual, es decir, las dosis denominadas de sustitución, cerca del doble de las administradas en la menopausia natural (por ejemplo, estradiol oral 2-4 mg, estrógenos conjugados equinos 1.25 mg, estradiol transdérmico 100 µg, gel percutáneo 1.5 mg). En mayores de 30 años, se pueden utilizar dosis menores
- Con útero presente, para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, se deben administrar gestágenos (progesterona micronizada, acetato de noretisterona, etc.) durante por lo menos 12 días del mes, lo que induce un sangrado mensual (evidencia grado A)
- Se pueden utilizar anticonceptivos combinados, que pueden ser mejor aceptados por las mujeres más jóvenes. Hay pocos datos comparativos entre los anticonceptivos con etinilestradiol y los nuevos que contienen estradiol, siendo estos últimos una opción válida para las pacientes que deseen o necesiten anticoncepción
- Si bien no existen ensayos clínicos sobre la duración óptima del tratamiento, la THS debería seguir para estas mujeres al menos hasta la media de edad de la menopausia natural (cerca de los 50 años) (consensos de la *International Menopause Society* y la *North American Menopause Society*)
- Los riesgos de la THS son bajos y no parecen ser significativamente diferentes de aquellas mujeres con función ovárica normal en la perimenopausia. **Los hallazgos del Women Health Initiative no son aplicables a las mujeres con FOP.**

- Se recomiendan además ejercicios de resistencia, aumento de la ingesta de calcio y vitamina D y evitar el tabaco y alcohol, si bien hay que destacar que estas estrategias solas no han demostrado ser adecuadas en el mantenimiento de la DMO en la población en edad reproductiva.
- Las visitas de seguimiento deben ser programadas a intervalos de 6 a 12 meses con un control periódico de TSH, calcio y cortisol. Si los anticuerpos antiadrenal están presentes, se recomienda una prueba de estimulación con ACTH para evaluar la reserva adrenal y la derivación a Endocrinología. En la FOP de origen autoinmune (enfermedad de Addison) se utilizarán corticoides en las dosis recomendadas por el especialista
- No hay evidencia que demuestre que el reemplazo con estrógenos aumente el riesgo de cáncer de mama a un nivel mayor que el encontrado en las mujeres que menstrúan, por lo que en las pacientes con FOP no es necesario iniciar controles mamográficos más tempranamente
- Algunas mujeres refieren una disminución de la libido o disfunción sexual a pesar de recibir dosis aparentemente adecuadas de reemplazo estrogénico. Esto puede ser más común en mujeres ooforectomizadas y se debe considerar dar un tratamiento adicional con testosterona o dehidroepiandrosterona
- En las pacientes para quienes la THS está contraindicada, como las sobrevivientes de cáncer de mama, antecedentes de tromboembolismo, etc., existen varias opciones, dependiendo de los síntomas y los riesgos. Con respecto a los síntomas vasomotores, pueden utilizarse venlafaxina, escitalopram o gabapentina, que son efectivas en dosis bajas. La paroxetina, en dosis de 7.5 mg fue aprobada por la *Food and Drug Administration* como droga no hormonal para el tratamiento de los sofocos, pero no debe usarse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama que están tomando tamoxifeno
- Con respecto al tratamiento de la osteoporosis, se indicarían drogas antirresortivas como los bisfosfonatos (alendronato, ibandronato), pero su larga vida media en el hueso y la falta de clarificación de sus riesgos para el desarrollo fetal han sugerido que se debería evitar su uso en mujeres jóvenes que potencialmente puedan concebir. Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) como el raloxifeno, no parecen tener los efectos a largo plazo descritos con los bisfosfonatos y proporcionan una protección adicional contra el cáncer de mama y las enfermedades cardiovasculares. Su único inconveniente es el riesgo de trombosis, pero ese riesgo es muy bajo en las mujeres jóvenes, como las que padecen FOP. Por esta razón, si no se puede administrar THS, se recomienda el uso de un SERM durante varios años, con el cambio a un bisfosfonato cuando sea apropiado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no hay evidencia de estudios a largo plazo para el uso de agentes antirresortivos como los bisfosfonatos y los SERM en este grupo de edad

Manejo de la Fertilidad y la Anticoncepción

- Es importante establecer planes para la concepción lo antes posible luego de realizarse el diagnóstico de FOP. No hay intervenciones que demuestren un incremento en las tasas de ovulación en las mujeres con FOP, o que restauren la fertilidad.
- El 50% de las mujeres con FOP con cariotipo normal conservan folículos primordiales y el 25% pueden ovular espontáneamente, pero esto es impredecible. Las mujeres con FOP tienen una probabilidad del 5-10% de concepción espontánea en algún momento después de confirmar el diagnóstico (sobre todo si está recibiendo THS) Por lo tanto, es esencial saber si la mujer desea o no buscar un embarazo.
- La ovodonación en la fertilización *in vitro* (FIV) es el tratamiento de elección. Las mujeres con FOP espontánea y cariotipo normal tienen tasas de éxito similares a aquellas que se someten a una FIV convencional, con una tasa de nacidos vivos de alrededor de 30-40% por embrión transferido. La donación de embriones y la adopción son otras alternativas que deben ser discutidas.
- Para aquellas mujeres que no desean embarazo, se debe ofrecer la anticoncepción, ya que la THS no es anticonceptiva. Los anticonceptivos orales combinados tienen el beneficio adicional de proporcionar THS, pero los dispositivos intrauterinos o métodos de barrera también son alternativas aceptables. Para aquellas que opten por estos últimos métodos, se debe aconsejar THS.

Preservación de la Fertilidad

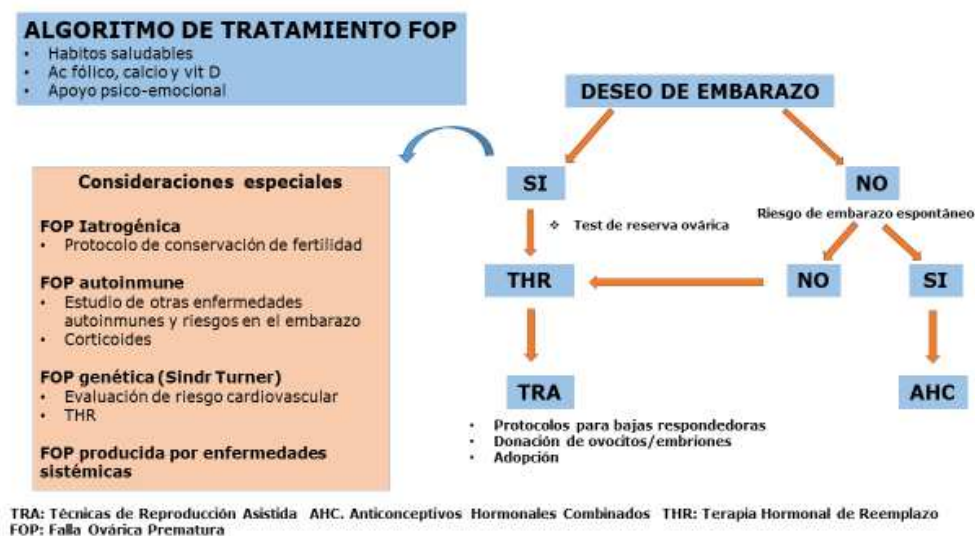
- En la actualidad, en las mujeres que recibirán quimioterapia y/o radioterapia, la FIV con congelación de embriones antes de su tratamiento ofrece la más alta probabilidad de embarazo en el futuro en caso de experimentar una FOP como resultado de dichas terapias.
- Otras opciones para la preservación de la fertilidad incluyen la criopreservación de ovocitos o tejido ovárico, o la supresión ovárica con un agonista de la GnRH. Todo esto depende de que la mujer tenga una pareja con la que desee procrear y si la espera en la inducción de la ovulación pudiera retrasar la terapia del cáncer y afectar negativamente la supervivencia. Los avances en las técnicas de preservación de ovocitos han mejorado las tasas de nacidos vivos luego de la congelación de óvulos maduros (vitrificación), pero todavía es menos exitosa que la de los embriones congelados.
- La crioconservación y el trasplante de tejido ovárico fresco son todavía experimentales, aunque se han comunicado embarazos y podrían ser una opción para pacientes prepúberes, en quienes la inducción de la ovulación no es posible. Una alternativa a la criopreservación de ovocitos sería el banco de tejido ovárico, en el que se almacenan biopsias corticales de ovario. La aplicación clínica de esta técnica en la actualidad, sin embargo, es limitada y no está contemplada en el Programa Médico Obligatorio vigente en Argentina. Otra técnica que se ha explorado recientemente es la activación de folículos ováricos latentes seguida de la reimplantación de ese tejido ovárico tratado. Estas últimas técnicas podrían proporcionar en el futuro una opción para el tratamiento de infertilidad en mujeres con FOP, pero se requiere más investigación para evaluar su viabilidad, seguridad y eficacia.

Sexualidad

- La sexualidad en las mujeres con FOP merece especial atención, dados el impacto y la angustia por un diagnóstico que puede cambiarles la vida. Los factores biomédicos y psicosociales influyen en conjunto para determinar cambios significativos de la función sexual.
- La privación hormonal puede dar origen a la atrofia vulvovaginal sintomática y contribuir a la aparición del trastorno de deseo sexual hipoactivo, modulando los circuitos centrales y periféricos que regulan la respuesta sexual. Las consecuencias a corto y largo plazo de la FOP podrían determinar actitudes negativas hacia la sexualidad. Es esencial asesorar a las mujeres con FOP al respecto y la perspectiva biopsicosocial es el mejor enfoque para manejar los síntomas sexuales, incluyendo la THS y el asesoramiento personalizado.

Salud Emocional y Apoyo Psicológico

- Las mujeres con FOP pueden experimentar disturbios psicológicos significativos. El diagnóstico de FOP y la infertilidad asociada no esperada perturba seriamente los planes de vida de estas jóvenes mujeres.
- La evidencia sugiere que las personas con infertilidad sufren de un mayor grado de estrés psicológico. Los estudios realizados específicamente en las mujeres con FOP demuestran una menor autoestima, una mayor timidez y la presencia de ansiedad social. Para muchas mujeres, el dolor es equivalente a la pérdida de un ser querido. Tales pérdidas inesperadas están frecuentemente asociadas con una mayor morbilidad psicológica, que incluye tasas más altas de depresión. Por lo tanto, estas mujeres deben ser evaluadas para depresión subyacente con posibilidad de consulta con el especialista.
- Es importante que los médicos eduquen a estas pacientes y las guíen hacia los recursos que les ayuden en su recuperación emocional. Si se considera adecuado y con el consentimiento de la paciente, informar a la familia con respecto a los desafíos que enfrentan estas mujeres puede ayudarlas a crear un ambiente de confianza, calidez, y apoyo en su casa. Otros recursos como los grupos de apoyo pueden ser beneficiosos.



TRA: Técnicas de Reproducción Asistida AHC: Anticonceptivos Hormonales Combinados THR: Terapia Hormonal de Reemplazo
FOP: Falla Ovárica Prematura

Resumen

- La FOP o falla ovárica primaria es una verdadera endocrinopatía, por un cese anticipado de la función ovárica (endocrina y reproductiva) antes de los 40 años. La FOP representa una continuidad del deterioro de la función ovárica con ovulación intermitente hasta llegar a la pérdida permanente de la función hormonal. En la mayoría de los casos de POF, la causa es desconocida
- Debido a las posibles consecuencias a largo plazo del hipoestrogenismo (enfermedad cardiovascular, deterioro neurocognitivo, osteoporosis, infertilidad), es importante establecer un diagnóstico correcto con rapidez e identificar las condiciones médicas asociadas. El manejo debe reflejar un enfoque integral, que incluye a la THS, el manejo de la fertilidad y el apoyo físico y emocional. No debe olvidarse la necesidad de un seguimiento a largo plazo de esta población con medidas periódicas de prevención y vigilancia.

Bibliografía

1. Cox L, *et al.* Primary ovarian insufficiency: an update. *International Journal of Women's Health* 2014; 6: 235-243
2. Nölting MP, *et al.* Unidad 6: Falla ovárica prematura. En: *Climaterio: Lo Que Hay Que Saber*. AAPEC Editorial Ascune 2018. p 281-309.
3. Consenso de Climaterio "Rol Actual de la THM y Estrategias de Prevención en la Medicina del Climaterio", SOGIBA 2018
4. Mishra GD, *et al.* Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019; 123: 82-88
5. 2016 IMS Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy. *Climacteric* 2016; 19(2): 109-50
6. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24(7): 728-53
7. Burgos N, *et al.* Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine*. 2017; 58(3): 413-425.
8. Peyrallo CV. Falla ovárica prematura. Causa o consecuencia. *Revista SAEGRE* 2015; 22(1): 39-50.
9. Demayo S, *et al.* Reality of premature ovarian failure in Argentina. *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65(3): 419-423.
10. European Society for Human Reproduction and Embryology Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016; 31(5): 926-37
11. Mendoza N, *et al.* Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas*. 2015; 80(2): 220-5.
12. Vujovic S, *et al.* EMAS Position Statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010, 67: 91-93
13. Webber L, *et al.* HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open*. 2017; 2: 1-11
14. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reproductive Health* 2017; 23(1): 22-35
15. Nappi RE, *et al.* Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019; 22(3): 289-295.
16. Męczekalski B, *et al.* Reproduction in premature ovarian insufficiency patients. From latest studies to therapeutic approach. *Menopause Rev* 2018; 17(3): 117-119
17. Silber SJ. Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation. *Molecular Human Reproduction* 2012; 18(2): 59-67
18. Das M, *et al.* Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy. *Human Reproduction* 2012; 27(8): 2509-2514
19. Morgan S, *et al.* How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Human Reproduction Update* 2012; 18(5): 525-535
20. Szeliga A, *et al.* Bone health and evaluation of bone mineral density in patients with premature ovarian insufficiency. *Menopause Rev* 2018; 17(3): 112-116
21. Lana MB, *et al.* What is really responsible for bone loss in spontaneous premature ovarian failure? A new enigma. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(10): 755-9.
22. De Taraciuk MB, *et al.* Psychological assessment of patients with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24(1): 44-53