

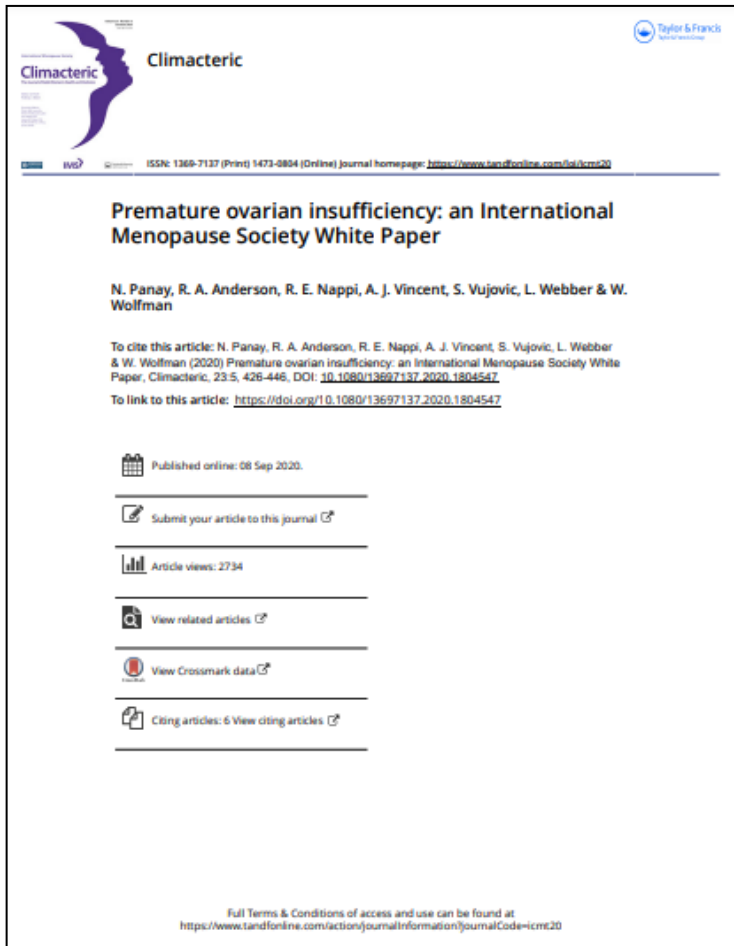
TEMA 4

Insuficiencia Ovárica Prematura: Etiología y clínica



Eva M Iglesias Bravo
Hospital de Valme. Sevilla.
13 oct 2021

IOP: Etiología y clínica



Climacteric

Taylor & Francis

ISSN: 1369-7137 (Print) 1473-0804 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/icm20>

Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper

N. Panay, R. A. Anderson, R. E. Nappi, A. J. Vincent, S. Vujovic, L. Webber & W. Wolfman

To cite this article: N. Panay, R. A. Anderson, R. E. Nappi, A. J. Vincent, S. Vujovic, L. Webber & W. Wolfman (2020) Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper, *Climacteric*, 23:5, 426-446, DOI: [10.1080/13697137.2020.1804547](https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547>

Published online: 08 Sep 2020.

Submit your article to this journal

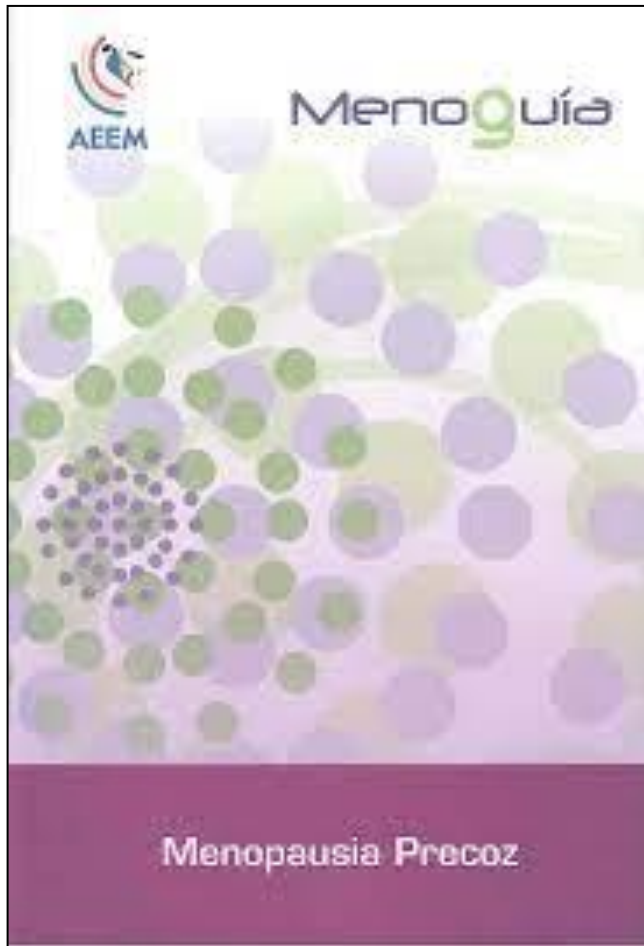
Article views: 2734

View related articles

View Crossmark data

Citing articles: 5 View citing articles

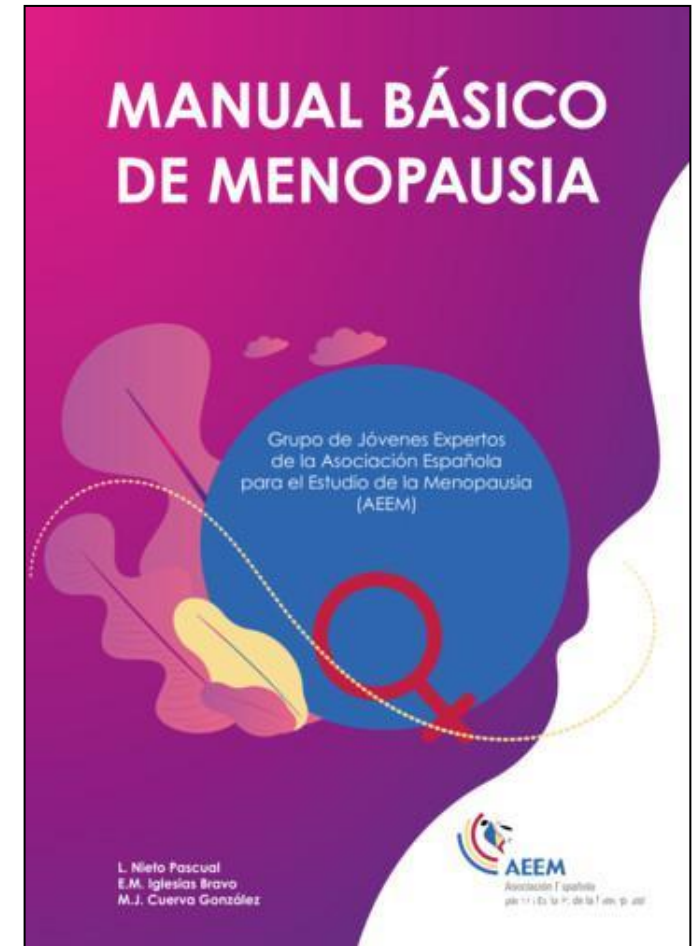
Full Terms & Conditions of access and use can be found at <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=icm20>



AEEM

Menoguía

Menopausia Precoz



MANUAL BÁSICO DE MENOPAUSIA

Grupo de Jóvenes Expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

L. Nieto Pascual
E.M. Iglesias Bravo
M.J. Cuerva González

AEEM
Asociación Española para el Estudio de la Menopausia

Introducción

- **Definición:** pérdida de función ovárica «normal» en una mujer menor de 40 años.
- **Terminología:**
 - Fallo ovárico precoz
 - Menopausia precoz
 - Insuficiencia ovárica primaria
 - **Insuficiencia ovárica prematura**

Importancia

- Importante **repercusión** sobre la salud, deseos genésicos y calidad de vida de las pacientes
- Circunstancia que puede **pasar desapercibida** en las consultas
- **Frecuencia:**
 - 1-4% de la población mundial (o superior)
 - Incidencia aumenta con la edad:
 - 1/10.000 en <20 a
 - 1/1.000 en <30 a
 - 1/100 en <40 años

Criterios diagnósticos

Mujer menor de 40 años
>3-4 meses de amenorrea
FSH > 40 UI/L x 2 veces

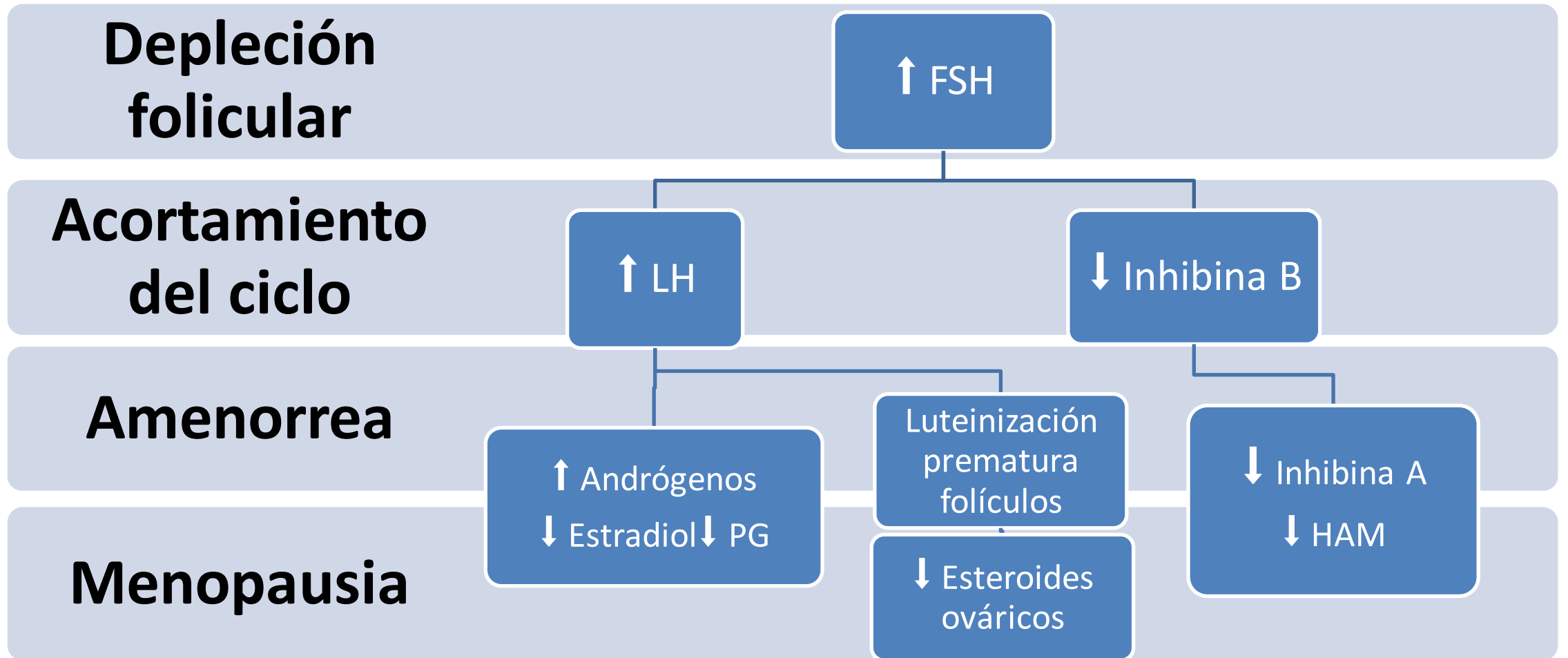
Impredecible:

50% recuperan función ovárica
5-10% gestación espontánea

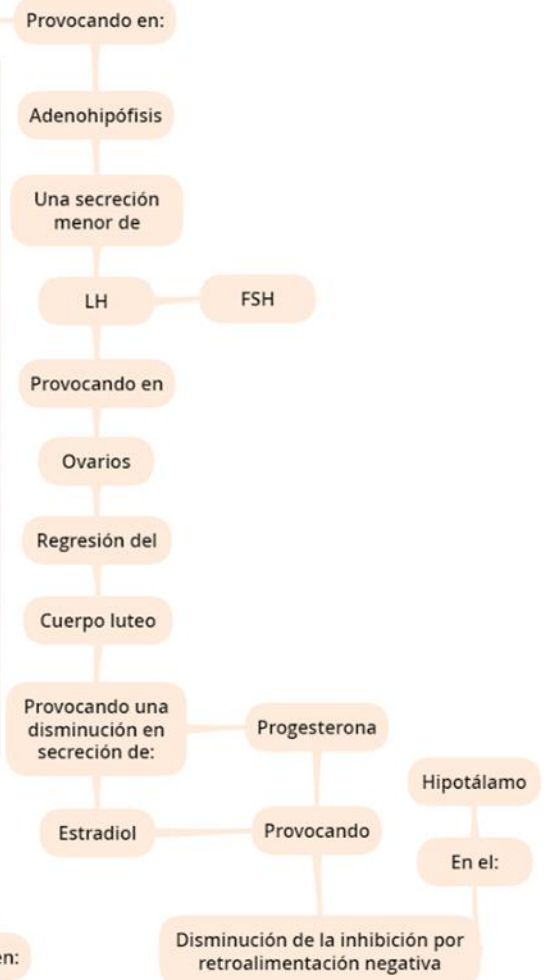
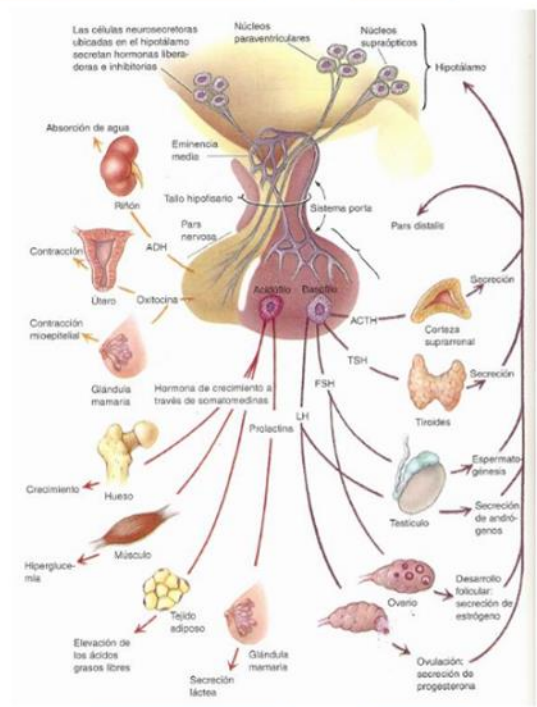
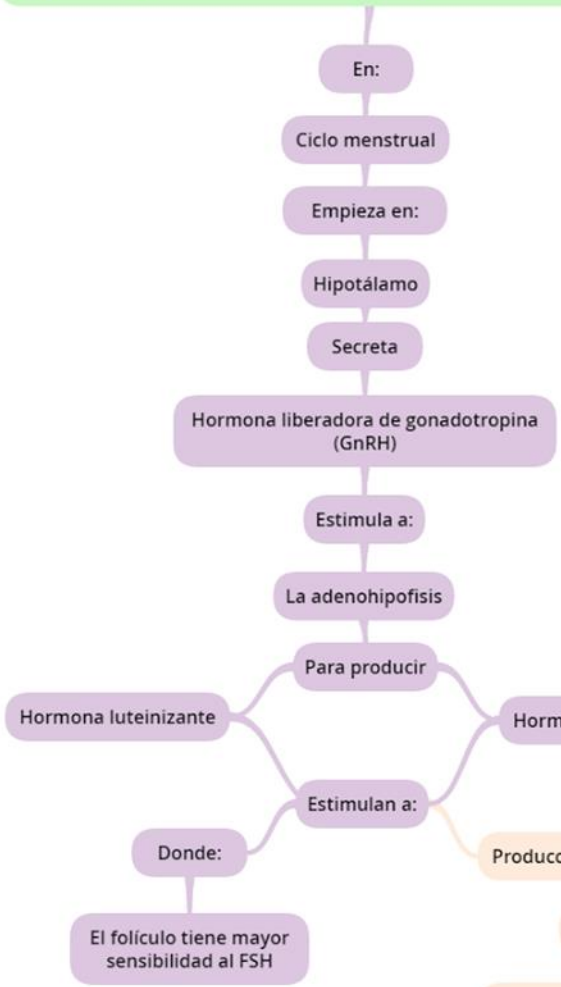
Estado clínico	Nivel de FSH	Fertilidad	Menstruaciones
Normal	Normal	Normal	Regulares
Oculto	Normal	Reducida	Regulares
Bioquímico	Elevado	Reducida	Regulares
Evidente	Elevado	Reducida	Irregulares o ausentes

Fuente: Nelson LM. Primary Ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360:606-14.

Endocrinología



Eje hipotálamo-hipófisis-ovario



Etiología

IOP origen espontáneo	Idiopática (50 %)	
	Genética	Alteraciones del cromosoma X (5 %): monosomía X, trisomía X, deleciones, traslocaciones, síndrome X frágil
		Alteraciones autosómicas: mutación del receptor FSH, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, mutación del gen FOXL2
	Autoinmune	Patología tiroidea autoinmune, síndrome de Addison, diabetes mellitus, síndrome poliglandular autoinmune tipos 1 y 2
	Infecciosa	Ooforitis por parotiditis, tuberculosis, malaria, varicela, <i>Shigella</i> , citomegalovirus, herpes simple
Metabólica	Déficit de 17- α -hidroxilasa, galactosemia, déficit de aromatasa	
IOP de origen iatrogénico (25 %)	Quimioterapia Radioterapia Embolización de vasos pelvianos Ooforectomía Histerectomía	

Fuente: Nelson LM. Primary Ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360:606-14.

Factores genéticos

- 30% mujeres tienen historia familiar de menopausia prematura o IOP.
- **Anomalías ligadas al cromosoma X (13%):**
 - Sd. De Turner (X0): 1/2500 nacidas. Amenorrea primaria o secundaria en casos de mosaicismos. Características fenotípicas propias.
 - Sd. X frágil (gen FMR1): 20% IOP
- **Otras mutaciones autosómicas o ligadas al X (6%) :** BMP15, DIAPH2, GDF9, ESR1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, Inhibina A, GALT, AIRE...
- Sd Perrault, ataxia telangiectasia, disgenesia gonadal...

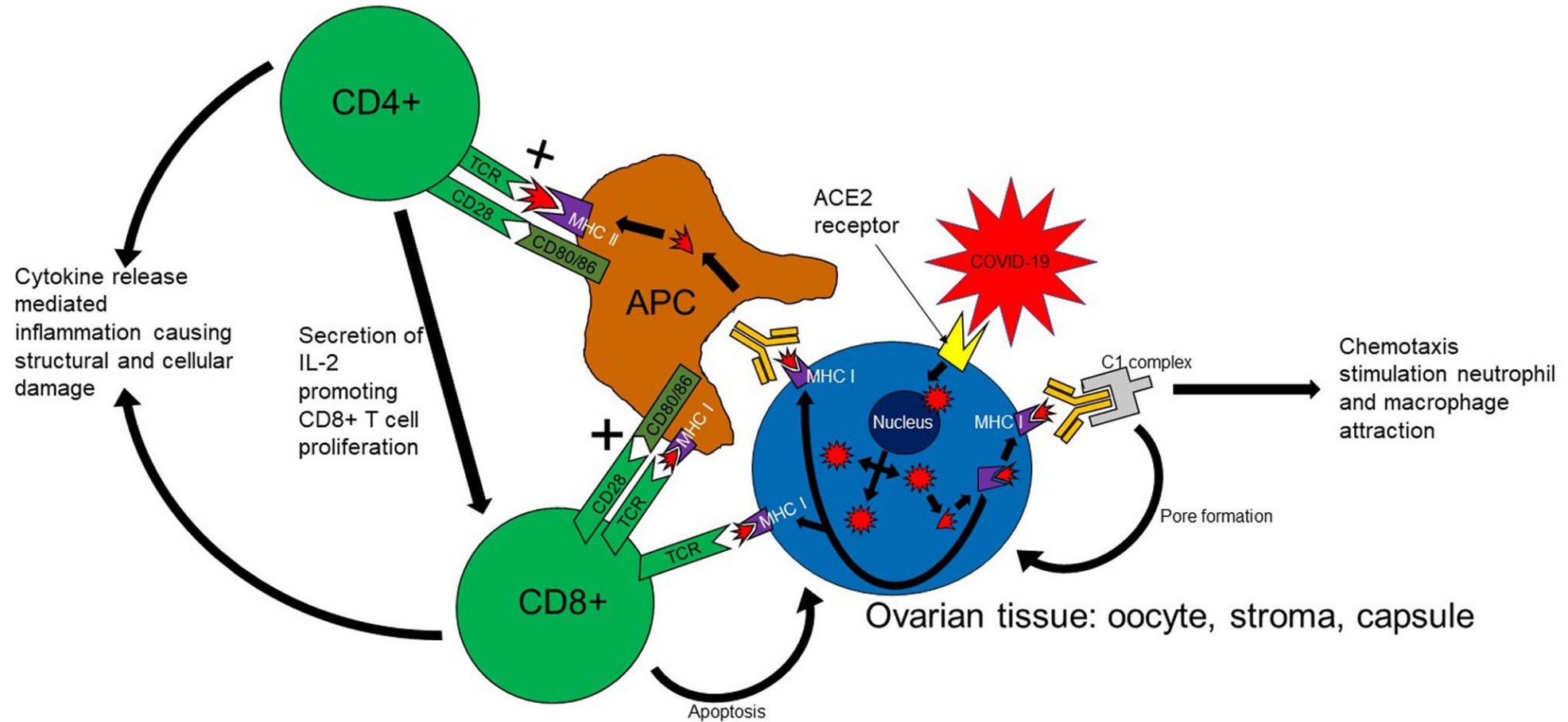
Factores autoinmunes

- 4-30% de IOP.
- Tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo, DM tipo I, insuficiencia suprarrenal, sd. Sjögren, artritis reumatoide, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, enfermedad celíaca, miastenia gravis y alopecia.
- Sds poliglandular autoinmune tipo I y II: ooforitis linfocítica 60%
 - Tipo I: enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, candidiasis en infancia
 - Tipo II: Diabetes tipo I, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo o enf. Graves

Otros factores

- **Causas infecciosas:** TBC, malaria, CMV, varicela, parotiditis, VIH, Shigella, Herpes simple
- **Toxinas:** exposición a hidrocarburos aromáticos (tabaco), phthalatos y bisfenol-A (producción de plásticos) y otros
- **Metabólicas:** galactosemia (niveles tóxicos de galactosa en el ovario)

COVID-19 e IOP



Anifandis G. COVID-19 and human reproduction: A pandemic that packs a serious punch. *Syst Biol Reprod Med* 2021 Feb;67(1):3-23.
 Wilkins J. POI secondary to COVID-19 infectio: an original case report. *Int J Gynecol Obstet* 2021; 154: 179-85

Causas iatrogénicas (12%)

- **Quimioterapia:** depende del tipo (cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina), reserva ovárica previa, dosis y edad de administración.
 - Análogos GnRH: pueden tener efecto protector pero los resultados son controvertidos.
- **Radioterapia:** 1Gy en infancia
- **Cirugía pélvica:**
 - Embolización arterias uterinas
 - Quistes, cánceres, torsiones..
 - Cirugía profiláctica en mutaciones BRCA

Causas iatrogénicas (12%)

Tabla 4. Riesgo de IOP secundaria al tipo de neoplasia

Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none">• Irradiación total o de la pelvis• QT intensiva para trasplante de médula ósea• QT para el Linfoma Hodgkin (agentes alquilantes)• Sarcomas de tejidos blandos metastásico• Cáncer de mama
Riesgo Medio	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia mieloblástica aguda• Hepatoblastoma• Osteosarcoma y Sarcoma de Erwin• Sarcomas de tejidos blandos no metastásico• Linfoma no Hodgkin• Tumor cerebral que requiera RT >24 Gy
Riesgo Bajo	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia linfoblástica aguda• Tumor de Wilm• Sarcomas de tejidos blandos en estadio I• Tumor de células germinales (sin RT)• Retinoblastoma• Tumor cerebral que requiera cirugía o RT < 24 Gy

Causas iatrogénicas (12%)

Tabla 5. Riesgo de IOP para los fármacos antineoplásicos

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

Clínica

- Amenorrea/oligomenorrea
 - 10-28% amenorrea primaria
 - 4-18% amenorrea secundaria
- Esterilidad/subfertilidad
- Síntomas derivados de la ↓estrógenos



Síndrome climatérico



- Afecta 60-80% de mujeres durante la transición a la menopausia, y un 20% repercute seriamente en su calidad de vida.
- **Síntomas:** sofocos, sudoración, palpitaciones, insomnio, parestesias, cefaleas y vértigo.
 - Cambios en el patrón del sueño 40%
 - Cambios en el humor 30%
 - Cambios en la piel y el vello

SGM



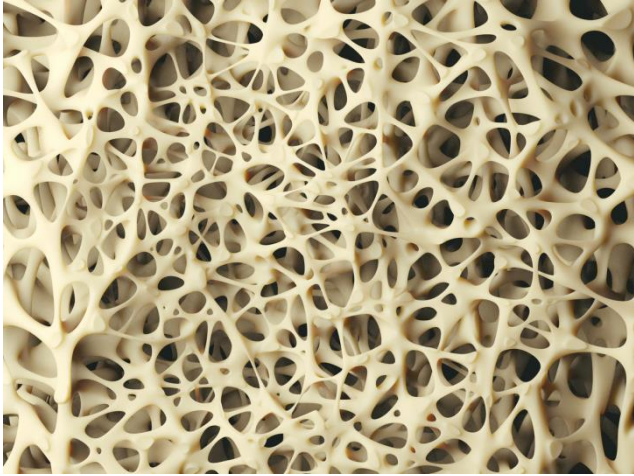
50%

Tabla 1. Síntomas y signos del síndrome genitourinario de la menopausia

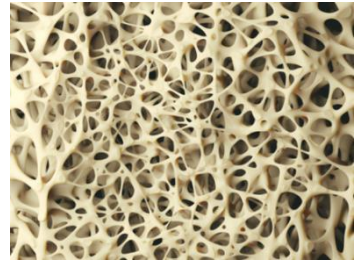
Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none">• Sequedad vaginal (más frecuente)• Disminución de lubricación con la actividad sexual• Disconfort o dolor con la actividad sexual• Sangrado poscoital• Disminución de la excitación, del orgasmo y del deseo• Irritación, ardor o prurito vulvar o vaginal• Disuria• Urgencia/frecuencia miccional	<ul style="list-style-type: none">• Disminución de la hidratación• Disminución de la elasticidad• Reabsorción de labios menores• Palidez/eritema• Pérdida de rugosidades vaginales• Pérdida de carúnculas himeneales• Fragilidad tisular/fisuras/petequias• Prolapso o eversión uretral• Prominencia del meato uretral• Retracción uretral• Infecciones del tracto urinario recurrentes
Hallazgos complementarios: pH > 5, aumento de células parabasales en el índice de maduración, disminución de células superficiales en la preparación en fresco o índice de maduración.	

Fuente: Portman DJ, Gasd ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Womens' Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014 Nov;79(3):349-54.

Repercusión en Salud

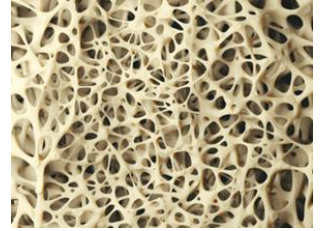


Salud ósea



- **Incidencia:** 8-27% presentan osteoporosis según definición de DMO ($T < -2,5$)
- **Problemas para diagnóstico:**
 - FRAX no validada en menores de 40 años
 - T-score generalmente no se usa hasta que el pico de masa ósea se ha alcanzado
 - Baja masa ósea: Z-score < -2 (IOF; ISCD)
 - Falta de conocimiento en pacientes y responsables de su salud
 - Recomendable repetir DEXA a los 5 años de inicio de TH, pero no hay evidencias

Salud ósea



- **Factores que afectan -:**

- Masa pico insuficiente
- ↑Resorción ósea asociada a la depleción E
- Comorbilidades y factores específicos que causan IOP
- Retraso en el diagnóstico
- Otros: falta de ejercicio, déficit vit D, no TH, ↓ingesta de calcio
- Baja adherencia al tto (hormonofobia)

- **Factores que afectan +:**

- Asesoramiento sobre factores de riesgo
- DEXA de inicio
- Instauración precoz de TH
- Monitorización del tratamiento y seguimiento
- Estilo de vida: ejercicio, sol, dieta....

Salud cardiovascular



- **Los E reducen la resistencia vascular periférica mediante:**
 - **Mecanismos indirectos:**
 - Mejoran perfil lipídico
 - Mejoran metabolismo de hidratos de carbono
 - Regulan la cascada de coagulación y fibrinólisis
 - **Mecanismos directos:**
 - Efectos no genómicos o rápidos: modulación de la función endotelial y el tono vascular
 - Efectos genómicos o a largo plazo: mejoran función endotelial mejorando la respuesta de la pared arterial a la lesión y aparición de aterosclerosis

Salud cardiovascular



- Cambios metabólicos por hipoestrogenismo: obesidad central, ↑grasa visceral, ↑resistencia a la insulina (DM tipo 2), ↑LDL, ↓HDL, ↑TGs (Sd metabólico)
- Disfunción endotelial, ↑inflamación, HTA, alteraciones mecanismos mediados por óxido nítrico
- Riesgo de cardiopatía isquémica un 48% mayor que población con menopausia a los 50 a, siendo superior en pacientes con menopausia quirúrgica (11,3/1000 al año frente a 8,8/1000 al año).
- IOP es factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica, aumentando un 3% el riesgo de ECV por cada año de «menopausia» antes de los 50 a.
- Mayor mortalidad en mujeres sin tratamiento

Deterioro cognitivo



- **Asociación** a demencia y enfermedad de Parkinson
- **Menopausia quirúrgica:**
 - Metanálisis 2019: evidencia actual limitada, pero sugiere que la menopausia qx ≤ 45 a, se asocia con mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo.
 - Estudio retrospectivo 2021: disminución de las funciones frontales son de hasta el 73,8% en mujeres con menopausia qx (función ejecutiva, regulación emocional, regulación conductual, toma de decisiones, metacognición y conciencia). Uso de TH: factor protector.

Orprayoon N. Effect of surgical menopause and frontal lobe cognitive function. Climacteric 2021; 24(4): 389-93. Georgakis M. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2019;106:9-19.

Salud psicosexual



- SGM, respuesta sexual disminuida
- Problemas de fertilidad
- Sentimiento de envejecimiento prematuro
- Vergüenza
- Disminución de la autoestima
- Ansiedad/síntomas depresivos



Tratamiento médico
Abordaje deseos genésicos
Consejo sexual
Disponibilidad para resolver dudas
Abordaje psicológico (reestructuración cognitiva)
Tratamiento especializado

Calidad de vida



- **No existe una herramienta estandarizada, pero:**
 - Percepción de la salud inferior a grupos control
 - Mayor frecuencia de tristeza, ansiedad y depresión
 - Inferior autoimagen y confianza
 - Mayor uso de antidepresivos/ansiolíticos
 - Peor calidad de la relación de pareja/miedo a nuevas relaciones
 - Mayor sintomatología sexual (dispareunia, lubricación, deseo, excitación, orgasmo y satisfacción)
 - Preocupación por realizar tratamiento hormonal a largo plazo
 - Peor calidad de vida

Diagnóstico

- **IMPORTANTE diagnóstico precoz:**
 - Permitir tomar decisiones sobre la planificación familiar
 - Evitaría deterioro de la calidad de vida
 - Reduciría riesgo de secuelas a largo plazo
- **¿Posibilidad de predecirlo??**
 - Estudios genéticos???

Diagnóstico

- **Anamnesis:**

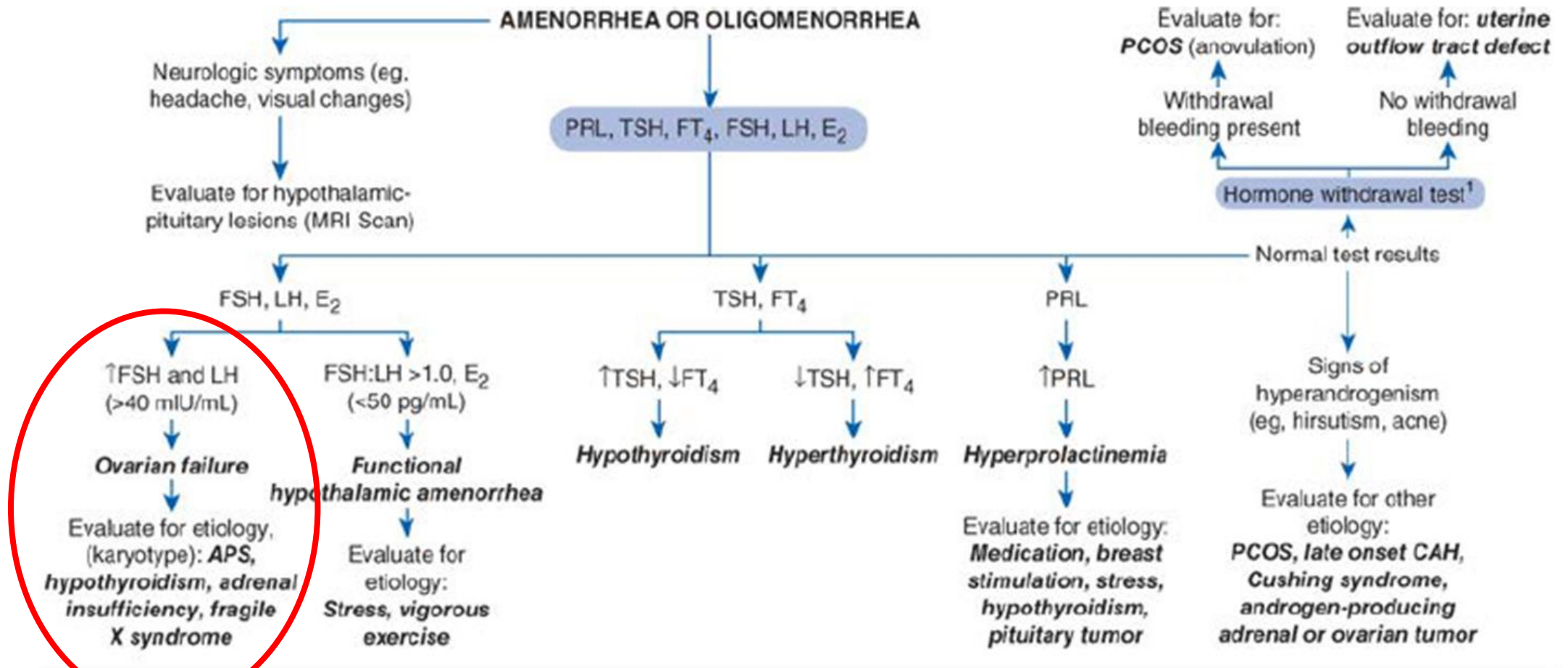
- Historia menstrual: amenorrea >3-4 meses; FM; menarquia
- Síntomas: sofocos, insomnio, SGM, cambios de humor, vida sexual...
- Problemas de fertilidad, gestaciones previas
- Historia familiar de menopausia prematura, síndromes genéticos
- Patologías concomitantes o previas
- Tratamientos médicos/quirúrgicos
- Hábitos tóxicos

Diagnóstico

- **Exploración física:** general y ginecológica
- **Analítica completa y hormonal:** FSH y LH elevadas, E2 bajo. HAM. TSH, T4, PRL....
 - FSH >40 (>25 según algunas guías) en dos determinaciones separadas 4 sem.

Reserva Ovárica	Nivel en Sangre AMH
Alto (asociado a SOP)	Mas de 4.0 ng/ml
Normal	1.5 - 4.0 ng/ml
Normal / Bajo	1.0 - 1.5 ng/ml
Bajo	0.5 - 1.0 ng/ml
Muy Bajo	Menos de 0.5 ng/ml

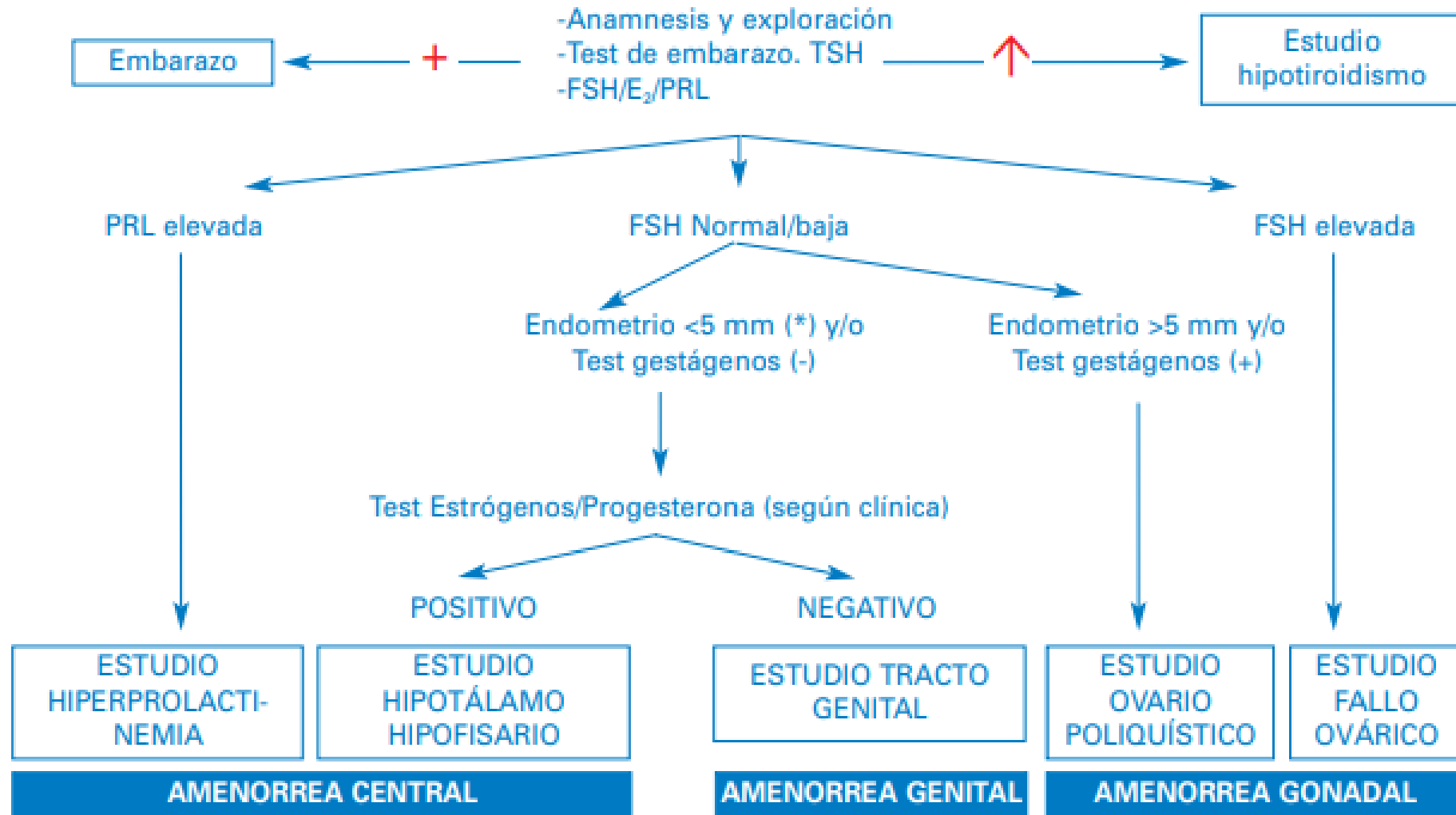
Diagnóstico



¹Give medroxyprogesterone 5–10 mg orally daily for 5 days. If withdrawal bleeding ensues, endogenous estrogen is adequate (eg, anovulation is occurring).

Hipogonadismo hipergonadotropo

Algoritmo 1. Amenorreas



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

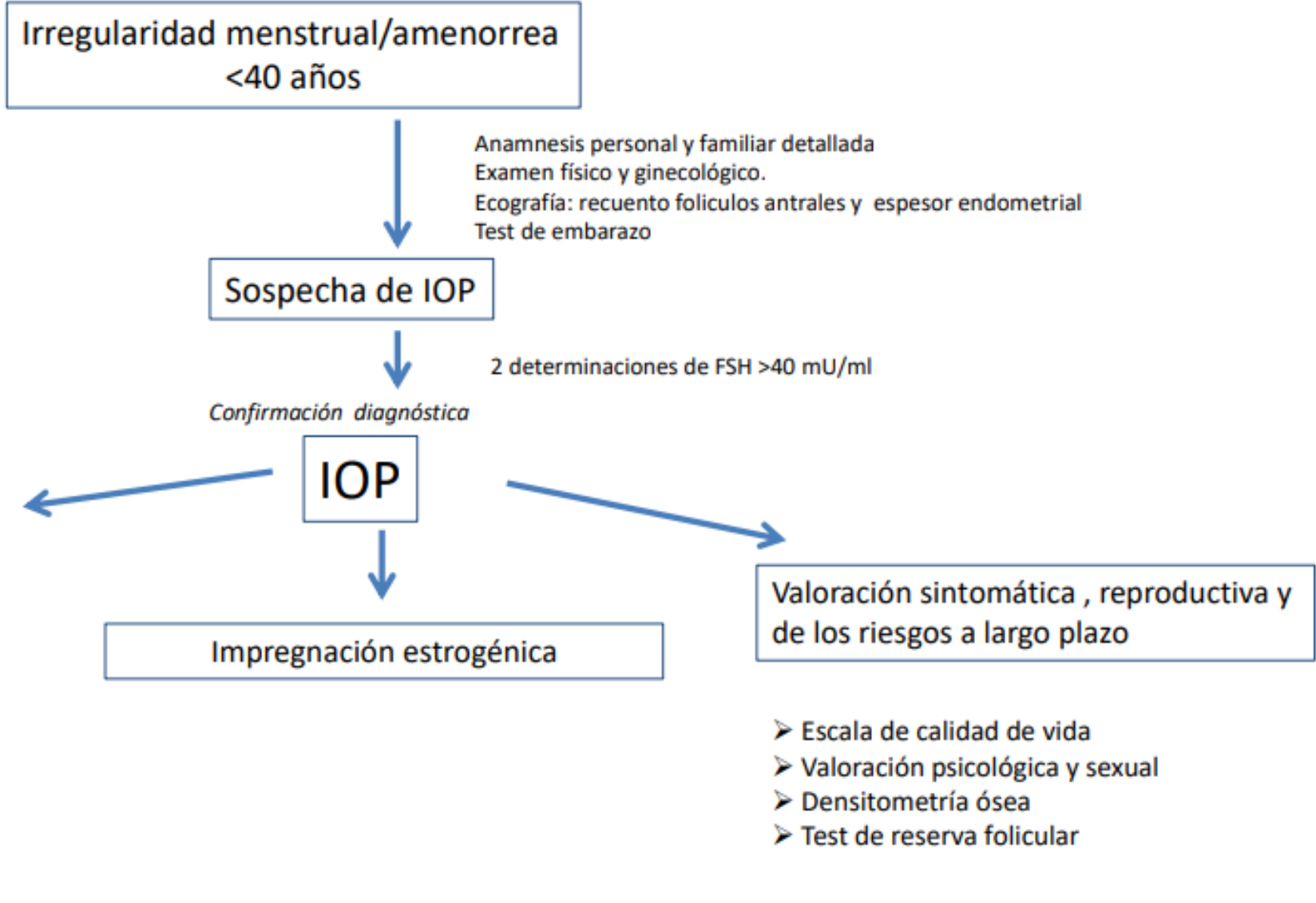
Diagnóstico

- **ETV:** bajo recuento folículos antrales/ninguno, volumen ovárico, endometrio.
- **Cariotipo, cromosoma X, test mutaciones autosómicas** (no de rutina)
- **Estudio inmunológico**
 - Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea
 - Anticuerpos anti 21-hidroxilasa suprarrenal
 - Anticuerpos anti-ovario

Diagnóstico

- **Recomendables:**
 - HbA1c basal o estudio de resistencia a la insulina
 - Perfil lipídico
 - DEXA basal
 - Toma de tensión arterial

Algoritmo diagnóstico de la IOP



Bibliografía

- Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, et al. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas* 2015; 80: 220-25
- Panay RA, Anderson RE, Nappi AJ, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2020;23(5): 426-46
- Juliá MD, Díaz B, Fontes J, et al. Menopausia Precoz. *Menoguía AEEM*. 2014
- Lmbrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA et al. POI: A toolkit for the primary care Physician. *Maturitas* 2021; 147: 53-63
- ESHRE Guideline: management of women with POI. *Human Reprod* 2016; 31(5): 926-37
- Full Guideline in <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>
- Li XT, Li PY, Liu Y, et al. Health-related quality of life among patients with POI: a systematic review and meta-analysis. *Quality of Life Research* 2020; 29: 19-36
- Golezar S et al. An exploration of factors affecting the quality of life of women with POI: a qualitative study. *BMC Women's Health* 2020; 20: 163
- Singer D. Managing the psychological sequelae of POI. *Post Reproductive Health* 2019. 25(3): 150-55