

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-contrroles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios *cross sectional* e investigaciones sin contrroles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

Insuficiencia ovárica prematura

Una paciente es diagnosticada como una insuficiencia ovárica primaria (POI) con un cariotipo normal, una prueba de frágil X de permutación, un nivel de hormona folículo estimulante (FSH) de 70 mIU/mL y un nivel de estradiol de 20 pg/mL. La paciente está teniendo sofocos por lo menos una vez al día y se siente miserable. La paciente ha leído que las mujeres con POI a veces pueden ovular espontáneamente y les gustaría concebir si es posible. Le preocupa que la terapia hormonal (TH) suprima la ovulación. ¿Cuál debe ser el régimen óptimo de TH?

Comentario

La insuficiencia ovárica primaria, también conocida como insuficiencia ovárica prematura o menopausia prematura, es la pérdida de la función ovárica en una mujer menor de 40 años. La menopausia natural, definida como el cese de la menstruación durante 12 meses, refleja el agotamiento del número establecido de folículos ováricos primordiales a, que la niña tiene al nacer.

Aunque no hay criterios diagnósticos oficiales, la POI es frecuentemente diagnosticada por amenorrea durante al menos 4 meses en mujeres menores de 40 años, niveles de FSH en la menopausia (por encima de 40 UI/mL) obtenidos en dos ocasiones con un intervalo mínimo de un mes y bajos niveles de estradiol (por debajo de 50 pg/mL).¹

La insuficiencia ovárica primaria tiene diversas etiologías, incluyendo anomalías que implican el cromosoma X, la quimioterapia y el tratamiento de radiación para el cáncer, una premutación del gen FMR1, daño autoinmune y varias enfermedades raras.² En el 90% de las mujeres con un cariotipo 46 XX, la causa subyacente no se conoce.

La mayoría de las mujeres con POI desarrollarán signos y síntomas de deficiencia de estrógeno. Las quejas más comunes pueden incluir síntomas vasomotores, trastornos del sueño, sequedad vaginal y dispareunia.

Además, la menopausia temprana se ha asociado con el aumento de la morbilidad y la mortalidad causadas por la osteoporosis y la enfermedad coronaria.

Un estudio mostró que las mujeres diagnosticadas con POI a la edad de 35 a 40 años tenían un 50% de mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica que las mujeres que experimentaron menopausia cuando tenían entre 52 y 55 años.³

Otro estudio mostró que las mujeres jóvenes con POI tenían densidades minerales óseas (DMO) 2% a 3% más bajas que las mujeres no afectadas de edad similar, con no uso de TH como un factor predictivo para tener baja DMO.

Por estas razones, se recomienda a las mujeres con POI que utilicen TH hasta los 51 a 52

años de edad, coincidiendo con la edad media de la menopausia.

Aunque actualmente no hay ensayos clínicos aleatorizados que guíen el TH óptimo en mujeres con POI, el reemplazo de estradiol con progestinas cíclicas no suprimirá la ovulación en este grupo. Debido a que el nivel medio de estradiol en suero de mujeres en edad reproductiva con ciclos menstruales regulares es de aproximadamente 100 pg/mL, es razonable usar este nivel como un objetivo para prescribir TH. Este nivel puede obtenerse con 0,1 mg por día de parche de estradiol, 2 mg de estradiol oral micronizado, 1,25 mg de estrógeno equino conjugado oral o 10 g de etinilestradiol oral.

Para las mujeres con POI con útero, las progestinas cíclicas se pueden administrar durante 10 a 12 días cada 4 a 6 semanas. Las opciones incluyen 10 mg de acetato de medroxiprogesterona oral cíclico (MPA), 400 mg de progesterona micronizada y 10 mg de acetato de noretindrona. A menudo es más fácil instruir a la paciente acerca de tomar la progestina a partir del primer día de cada mes.

Mientras que la dosis anterior de estrógeno se recomienda para las mujeres más jóvenes, las personas mayores de 45 años pueden ser tratadas con dosis más bajas, incluyendo un parche de estradiol de 0,05 mg por día, 1 mg de estradiol oral micronizado o 0,625 mg de estrógeno oral equino conjugado.

Igualmente, serían adecuadas dosis de progestina cíclicas inferiores: 5 mg de MPA oral, 200 mg de progesterona micronizada o 5 mg de acetato de noretindrona.

Aunque la remisión espontánea puede resultar en un embarazo entre el 5% y el 10% de las mujeres con POI, la posibilidad de fecundidad sigue siendo muy baja para las mujeres que desean embarazarse.⁵ Para las pacientes con TH es difícil predecir cuándo puede producirse la ovulación espontánea. Las mujeres que desean la concepción deben tener relaciones sexuales regulares de 2 a 3 veces por semana para maximizar las posibilidades de que el tiempo sea favorable con la ovulación.

Las mujeres deben ser instruidas en tomar una prueba de embarazo si no tienen sangrado como se esperaba. Si tienen una prueba de embarazo positiva, deben continuar en contacto con sus médicos para una prueba sérica de hCG y nivel de progesterona.

Las mujeres con POI que no desean concebir deben ser aconsejadas en cuanto a que tienen una pequeña posibilidad de concebir incluso con una píldora anticonceptiva oral combinada y deben utilizar un método anticonceptivo como un dispositivo intrauterino o una anticoncepción de barrera.

La insuficiencia ovárica prematura puede ser un diagnóstico emocionalmente devastador para las mujeres jóvenes, especialmente aquellas que desean concebir. La terapia hormonal es crítica para este grupo debido a los efectos negativos a largo plazo de la deficiencia de estrógeno. La terapia de estrógenos con progestágenos cíclicos puede usarse para mujeres con POI que desean intentar la concepción.

Referencias

1. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-614.
2. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1890-1897.
3. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total morbidity and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(4):303-307.
4. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof HH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2277-2283.
5. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):483-492.

Conflicto de intereses: El Dr. Christianson no declara conflicto de intereses.