

11217



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

169
201

CARACTERIZACION CLINICA DE LA FALLA OVARICA PREMATURA

TRABAJO DE TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTADO POR:

M. C. SAMUEL SANTOYO HARO

TUTOR: M. en C. CARLOS MORAN VILLOTA

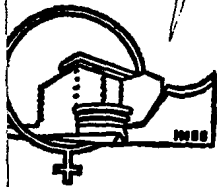
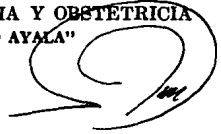
ASESOR: M. C. JOSE ARTURO BERMUDEZ

[Handwritten signature]



SECCION DE GINECOLOGIA ENDOCRINA, UNIDAD DE
INVESTIGACION EN MEDICINA REPRODUCTIVA,
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

I. M. S. S.



MEXICO, D. F., 31 DE AGOSTO, 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Carlos E. Morán U



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres una vez más, por su cariño y comprensión.

A mis Hermanos.

Ileana Mendes, simplemente por todo.

A mis amigos y compañeros

A mis maestros por sus consejos y enseñanzas.

A los Drs. Efraín Alva Cortes y Arnulfo L'Gamiz Matuk por su apoyo.

INDICE

1. Resumen	2
2. Antecedentes	3
3. Planteamiento del Problema	10
4. Objetivo	11
5. Material y Métodos	12
6. Resultados	15
7. Discusión	17
8. Bibliografía	20

RESUMEN

Para esclarecer el cuadro clínico de la falla ovárica prematura (FOP) y elaborar un protocolo de estudio para esta entidad. Se captaron 58 pacientes, con un rango de edad de 18 a 35 años, con promedio de 19.2 años, 24 pacientes sin embarazo previo y 10 habían tenido un embarazo. Los principales síntomas fueron los bochornos que se presentaron en 30 pacientes, pero 25 no tuvieron síntomas; el principal motivo de consulta fue la amenorrea secundaria en 35 pacientes. La hormona folículo estimulante y luteinizante se encontraron altas, los estrógenos bajos y la prolactina en cifras normales. A 20 pacientes se les realizó biopsia de ovario, en cinco se encontró fibrosis del estroma, y sólo en dos folículos normales. No se pudo encontrar la causa de la FOP en la mayor parte de las pacientes (74.1 %), un 17.2 % fue posterior a cirugía y 5.1 % por ovario refractario.

ANTECEDENTES

La falla ovárica prematura (FOP) representa una condición en la cual los ovarios han estado funcionantes, pero dicha función cesa antes del tiempo esperado (1,2). Es un síndrome que consiste en amenorrea primaria o secundaria con hipogonadismo hipergonadotrópico en mujeres menores de 35 años, ya que la edad normal de la menopausia es de 48 ± 5 años y las tres desviaciones estándar que incluyen al 99 % de la población general abarcan hasta dicha edad. Esta patología tiene impacto clínico muy marcado, especialmente en las mujeres con paridad no satisfecha; igualmente reviste importancia en lo que se refiere a la sustitución con estrógenos (2-4).

INCIDENCIA

La incidencia de la FOP no está bien establecida, estimándose en el 2-10% de todas las pacientes con amenorrea primaria o secundaria o en el 1 a 3% de la población general. En Francia 1.7 % de las mujeres menores de 40 años presentan FOP y en Estados Unidos el 1% (5-8).

ETIOLOGIA

La FOP se debe a una aceleración de los procesos naturales que ocurren normalmente y en los cuales se produce atresia de oocitos. Hipotéticamente también se puede pensar que las mujeres que presentan FOP tuvieron una menor dotación de oocitos por lo cual el proceso de atrofia lleva a una insuficiencia más rápida. Esta depleción acelerada de oocitos puede tener diferentes etiologías.

CAUSAS GENETICAS

La mayoría de las pacientes con FOP tienen un cariotipo normal 46,XX, pero la FOP se han asociado con anomalías del cromosoma X, siendo para algunos la causa más común de FOP (9,10). El desarrollo de las gónadas femeninas requiere del cromosoma X, evidenciándose en las mujeres con FOP la delección de parte de este cromosoma. Las mujeres con delección del brazo corto del cromosoma X tienden a presentar estigmas del síndrome de Turner pero con

ovarios normales, mientras que las que tienen delección del brazo largo del cromosoma X son fenotípicamente femeninas con falla gonadal. La FOP se ha descrito en asociación con cariotipo 45, X0 o 47, XXX, así como con patrones de mosaicismo 45, X0/46, XX y otros (9,10).

Se ha informado que la transmisión familiar es vertical. Igualmente se ha mencionado que ocurre en todas las mujeres de una misma familia, las cuales tienen cariotipo 46, XX, pero en todas existe delección de una porción del brazo largo del cromosoma X. Estos casos sugieren que el modo de herencia es dominante y ligado al sexo. Es necesario realizar cariotipo en todas las pacientes con FOP, especialmente para determinar la presencia del cromosoma Y, el cual aumenta el riesgo de desarrollo de patología maligna de las gónadas (10,11).

CAUSAS AUTOINMUNES

30 a 66 % de las pacientes con FOP tienen asociación con varios trastornos autoinmunes y endocrinopatías (11). Los siguientes puntos representan las evidencias que sugieren un mecanismo autoinmune: 1.) asociación con otros trastornos autoinmunes; la FOP se ha informado en pacientes con hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo asociado a síndrome de Sicca, artritis reumatoide, enfermedad de Addison, candidiasis, glomerulonefritis, miastenia gravis, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune y anemia pernicioso. 2.) la demostración de anticuerpos circulantes en contra del tejido ovárico en mujeres con FOP (11-13) la cual varía en diferentes estudios de acuerdo al tipo de pacientes estudiadas y la técnica utilizada, también se han encontrado anticuerpos anti LH y anti FSH, en la mayoría de los casos informados con inhibición de los receptores para FSH por estos anticuerpos; se dice que la mayoría de las pacientes con FOP sin trastornos autoinmunes recurrentes no tienen estos anticuerpos antiovario (14). 3.) los hallazgos histológicos de infiltrados linfocíticos y en plasma se han demostrado en la proximidad de los folículos y en las células de la teca (13); existe aumento de la gammaglobulina a las proteínas en los tejidos ováricos normales. 4.) El hallazgo de disminución significativa de los linfocitos totales, en la cuenta de células T y en la actividad natural de células asesinas, conlleva a un aumento en la actividad de las células B, cambios que pueden ser debidos a la deficiencia de estrógenos

en la paciente con FOP, 5.) La remisión en pacientes con FOP debido a tratamiento con cortisol, o con plasmaféresis debido a coexistencia de trastornos inmunes (13,15-17).

CAUSAS IATROGENICAS

RADIACION

Las pacientes con enfermedad de Hodgkin o linfoma son tratadas usualmente con radiaciones pélvicas de 4,400 rads. Se ha informado que una dosis baja de radiación en los rangos de 250-499 rads producen falla ovárica permanente en el 60 % de pacientes con edad menor a 40 años. Así se recomienda la realización de ooforopexia y protección de los ovarios durante la radiación, la dosis mínima fue de 350 a 400 rads, se ha informado que con esta técnica 59 % de las pacientes preservaron su función ovárica (18).

QUIMIOTERAPIA

La disfunción ovárica es común a consecuencia de la quimioterapia. La apariencia histológica de los ovarios posterior a la quimioterapia revela abundantes folículos primordiales, los cuales no alcanzan la madurez. El tratamiento con mustina, oncovin, procarbazona y prednisona (MOPP) resultan con 15 a 62% de falla ovárica secundaria. Todavía queda incierto si la falla ovárica secundaria a quimioterapia se relaciona con la dosis. Sin embargo no existe duda de que se relacionan con la edad y que la mayoría de las mujeres de 30-35 años o mayores al inicio del tratamiento, desarrollarán amenorrea permanente durante o después de terminar la quimioterapia. Las pacientes menores de 30 años tiene una mejor oportunidad de continuar con menstruaciones normales o cursar con oligomenorrea, pero todavía pueden tener el riesgo de cursar con menopausia prematura algunos años después (19). En los casos en los cuales la FOP es reversible, existe una mayor oportunidad de embarazos espontáneos. La quimioterapia previa no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas o abortos espontáneos (20).

INFECCIONES

Las infecciones por el virus de la parotiditis causa daño ovárico durante la pubertad, aún en casos de infecciones subclínicas (10).

ALTERACIONES METABOLICAS Y DEFECTOS ENZIMATICOS.

Se conoce que las pacientes con galactosemia tienen una alta incidencia de falla ovárica adquirida por la atrofia ovárica. La galactosa es un metabolito que puede ser tóxico al parénquima ovárico, particularmente durante el período neonatal inmediato. La restricción en la dieta de galactosa puede ser efectiva en el manejo del desorden (21). Se informa que las pacientes con FOP presentan solamente actividad adrenal y mínima producción de estrógenos por los ovarios como se ha visto en las mujeres climatéricas. Un importante decremento en la esteroidogénesis, particularmente en la síntesis de andrógenos, revela la participación selectiva de la glándula adrenal en la producción de esteroides (22).

SINDROME OVARICO RESISTENTE

El síndrome de ovarios resistentes se ha descrito en pacientes jóvenes con amenorrea primaria, y se caracteriza por niveles elevados de gonadotropinas, la presencia de folículos primordiales normales pero inmaduros, cariotipo 46 XX, desarrollo sexual completo y disminución o ausencia de la respuesta exógena a la estimulación con gonadotropinas. Se necesita de la histología del ovario para establecer el diagnóstico. Los hallazgos histológicos típicos incluyen varios folículos primordiales inmaduros, en algunos casos existen folículos antrales y a veces evidencia de atresia folicular. Se desconoce la etiología de éste síndrome, pero parece que existe un defecto a nivel de la unión del receptor y la FSH (6,7,23).

FOP IDIOPATICA

El diagnóstico de FOP idiopática se hace por exclusión.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Las pacientes con de FOP usualmente tienen una historia de menarca a la edad normal. Los síntomas asociados a FOP se relacionan con disminución de estrógenos e incluyen amenorrea secundaria, trastornos vasomotores, síntomas psicológicos incluyendo ansiedad, tensión aumentada, depresión e irritabilidad, atrofia de la vagina, vulva, uretra, vejiga inestable y osteoporosis (1,11). Los pacientes con signos clínicos y de laboratorio compatibles con menopausia prematura pueden tener escasos folículos (20). Se ha demostrado que los niveles elevados de FSH no pueden ser considerados como evidencia absoluta de falla ovárica irreversible, ya que algunas pacientes con supuesta FOP (la cual se evidencia con concentraciones de FSH mayores de 40 mUI/ml) ovulan posteriormente e incluso pueden concebir. De hecho la falla ovárica puede ser reversible, con curso fluctuante (17,20). El diagnóstico de FOP reversible tiene un valor pronóstico obvio y por ello se recomienda realizar una biopsia de ovario en todas las pacientes que desean embarazo (4).

HISTOPATOLOGÍA

Ya que las pacientes con FOP y con el síndrome de ovarios resistentes tienen características clínicas similares, los hallazgos endocrinológicos y la biopsia de ovario son las únicas maneras de establecer un diagnóstico diferencial. Existe controversia sobre la necesidad de obtener la biopsia de ovario antes de iniciar el tratamiento. En algunas pacientes se han demostrado folículos funcionantes normales a pesar de los hallazgos de niveles elevados de gonadotropina. En los estudios histológicos también se puede detectar la presencia de infiltrados de linfocitos lo cual sugiere una ooforitis autoinmune. Sin embargo, la realización de la biopsia tiene algunas desventajas. La presencia de folículos no asegura la respuesta a la terapia. También existe riesgo de la anestesia general, de la cirugía y la posible formación de adherencias en el postoperatorio. Además, el tejido removido por laparoscopia puede no ser representativo de la apariencia histológica del ovario, ya que en ocasiones no se toma tejido estromal suficiente. Se considera que si la evidencia endocrinológica no revela actividad folicular, no es necesario realizar biopsia de ovario, aunque no se puede eliminar la presencia de oocitos.

EVALUACION DE LAS PACIENTES Y TRATAMIENTO

Es imperativa la evaluación cuidadosa de las pacientes ya que el tratamiento depende de la etiología y el deseo de embarazo. En una paciente sin folículos ováricos, la cual no está interesada en embarazo, se pueden utilizar estrógenos y progestágenos como terapia sustitutiva. Se debe advertir a la paciente sobre la necesidad de algún método de anticoncepción, debido a la posibilidad de embarazo, especialmente si la FOP es posterior a quimioterapia. En las pacientes que desean el embarazo, se puede tratar de inducir la ovulación, aunque la probabilidad es baja (4).

Las pacientes con falla ovárica autoinmune, pueden ser tratadas con plasmaféresis o corticoides. Si existen anticuerpos antiovario circulante, se recomienda igualmente este tratamiento (13,17).

Se han informado embarazos en mujeres con FOP después de la terapia sustitutiva con estrógenos, todas las pacientes demostraron una disminución en los niveles séricos de gonadotropinas y un incremento en los valores de estradiol (4).

En algunos casos las pacientes con FOP concibieron algunas semanas después a la suspensión de la terapia estrogénica o después del cese de ciclos de estrógenos y progestágenos (23). También se puede lograr el embarazo con citrato de clomifén en combinación con prednisona y estradiol micronizado. Se desconoce en dichas circunstancias el mecanismo de acción pero no se descarta una ovulación espontánea (7).

Los niveles de gonadotropinas endógenas disminuyen con la administración de estrógenos exógenos. Sin embargo, algunos investigadores creen que el tratamiento con estrógenos aumenta la respuesta de los folículos a la FSH y causa un aumento de los receptores de FSH y LH (4,23).

Se piensa que las gonadotropinas son menos efectivas para inducción de la ovulación en pacientes con FOP, ya que al agregar gonadotropinas exógenas a una paciente con gonadotropinas endógenas ya elevadas no ayuda a la

estimulación de la madurez folicular. En las pacientes que no responden se pueden administrar dosis altas de estrógenos y gonadotropinas (7, 24).

La infertilidad debida a falla ovárica irreversible puede superarse utilizando donación de oocitos y fertilización in vitro (FIV). Lutjen en 1984 informó el primer caso con FIV con ovocitos donados en una mujer con FOP, seguido de otros. Asch y cols. usaron (transferencia intratubaria de gametos, GIFT) en 8 mujeres con FOP, con ovocitos donados y con terapia esteroidea sustitutiva similar a lo informado para FIV con un 75 % de éxito (8). Los datos recientes sugieren que el GIFT o la FIV con ovocitos donados en pacientes que recibieron esteroides exógenos pueden resultar en una mejor tasa de embarazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla ovárica prematura es una entidad hasta el momento de etiología incierta en gran parte de los casos, su incidencia en nuestro medio es prácticamente desconocida, la presentación del cuadro clínico inicialmente es ambiguo, sin embargo, el diagnóstico y tratamiento adecuado es de gran relevancia clínica.

Conocer la forma de presentación clínica y la etiología en este padecimiento, ayudaría a establecer un diagnóstico y una terapéutica en forma oportuna.

OBJETIVO

Esclarecer el cuadro clínico de la FOP y elaborar un protocolo de estudio para esta entidad.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que consultaron al Servicio de Ginecología Endocrina del Hospital "Luis Castelazo Ayala " del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de amenorrea primaria o secundaria en el periodo comprendido entre enero de 1988 a diciembre de 1991.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico clínico y de laboratorio de hipogonadismo hipogonadotrópico, con amenorrea secundaria antes de los 35 años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron todas las pacientes cuyos expedientes clínico no tenían los estudios suficientes para documentar la FOP.

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

DEFINICION DE VARIABLES

Falla ovárica prematura: es un síndrome caracterizado por amenorrea, niveles elevados de gonadotropinas con niveles bajos de estrógenos y que ocurre antes de los 35 años.

Climaterio: es el periodo de transición de la vida de una mujer durante el cual la función reproductiva disminuye gradualmente hasta perderse, asociada con atresia folicular. Se manifiesta por la pérdida de la secreción cíclica de estrógenos.

Síndrome Climaterico: es un cuadro clínico caracterizado por síntomas específicos como sofocos o bochornos, diaforesis, depresión, insomnio, vaginitis atrófica, astenia y cefalalgia.

Menopausia: cese de la menstruación asociada a falla de la función ovárica, puede diagnosticarse cuando ha pasado un año desde que ocurrió la última menstruación.

Síndrome de resistencia ovárica: estado clínico caracterizado por niveles marcadamente elevados de FSH, con la presencia de folículos ováricos inmaduros

Disgenesia gonadal: desorden genético, con falla del desarrollo gonadal normal .

Hipogonadismo hipergonadotrópico: estado clínico caracterizado por niveles bajos de esteroides gonadales y elevación marcada de hormonas gonadotrópicas.

METODOLOGÍA

Se captaron por medio del archivo clínico del Hospital "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social los expedientes de las pacientes que consultaron al Servicio de Ginecología Endocrina en el periodo comprendido entre 1988 a 1991, seleccionando aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión. En forma intencionada se recolectaron los siguientes datos: edad, antecedentes gineco-obstétricos, antecedentes heredofamiliares, motivo de consulta, sintomatología, peso, talla, fenotipo, Tanner de mamas y pubis, vagina, útero, ovarios. Estudios hormonales (FSH, LH, E2, PRL, TSH, T3, T4, T4L), estudio genético (cromatina bucal y cariotipo), estudio histopatológico de biopsia de ovario, calcio y fósforo, así como tratamientos establecidos.

RESULTADOS

Se capturaron 58 pacientes, con promedio de edad de 29.2 años, y rango de 18 a 35 años. Para los fines del análisis se formaron 4 grupos con intervalos de 5 años, como se muestra en la Figura 1.

Los antecedentes obstétricos se describen en la Tabla 1. La menarca se analizó por grupos como se describe en la Figura 2. En relación a sus ciclos menstruales previos se encontraron ciclos regulares en 37 pacientes, ciclos irregulares en 16, solo tuvieron menarca, 2 pacientes y los ciclos fueron inducidos con hormonales en otras dos y solo se observó un ciclo después de la menarca en 1 paciente. Cuando se analizó la vida sexual, se encontraron 4 pacientes núbiles, 24 con inicio de relaciones de 14 a 19 años, 19 pacientes entre 20 y 25 años, 7 pacientes entre 26 y 30 años y en 4 pacientes se ignoró la edad de inicio de la vida sexual activa.

Quince pacientes recibieron tratamiento hormonal antes de la primera consulta a este servicio y 43 no recibieron tratamiento.

Dentro de los principales antecedentes heredofamiliares en nuestro grupo de pacientes solo se encontró una paciente con el de menopausia precoz, 27 con el de diabetes mellitus, 10 con el de hipertensión arterial sistémica y 22 pacientes sin antecedentes familiares; es importante hacer notar que algunos pacientes tuvieron más de un antecedente heredofamiliar.

Los signos y síntomas observados se muestran en la Tabla 2. El motivo de consulta se indica en la Tabla 3.

Se determinó el peso y se calculó el índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula $IMC = \text{Peso en Kg} / \text{Talla en M}^2$, obteniéndose los grupos que se describen en la Figura 3.

El fenotipo observado fue normal en las 58 pacientes.

Según la clasificación de Tanner se encontró mamas grado II en una paciente, grado III en cinco, grado IV en tres pacientes y grado V en 49 pacientes.

Vello púbico grado I en dos pacientes, grado II en dos, grado III en dos, grado IV en 52 pacientes. Los hallazgos durante la exploración vaginal fueron atrófica en dos pacientes, poco elástica en dos y normal en 54 pacientes.

Los valores hormonales determinados se muestran en la Tabla 4.

Los diagnósticos etiológicos de las pacientes se describe en la figura 4 y Tabla 5.

Se realizó estudio genético en 20 pacientes; 18 pacientes tuvieron cariotipo con 46 XX y dos 45, XO / 46, XX.

Se realizó biopsia de ovario por laparoscopia en 20 pacientes, el resultado se muestra en la Tabla 6.

El tratamiento con estrógenos y progestágeno se administró en 51 pacientes, estrógenos, progestágeno y calcio 4 pacientes, estrógenos solos en dos pacientes con histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral y no se dio tratamiento en una paciente. Las dosis de estrógenos fueron 0.156 en una paciente, 0.312 en dos pacientes, 0.625 en 49 pacientes, 0.9375 en una paciente y 1.250 en 4 pacientes. El progestágeno (clormadinona) se dio a la dosis de 2 mg.

DISCUSION

En el presente trabajo se estudiaron retrospectivamente 58 pacientes con FOP, cuyo intervalo de edad estuvo entre 18-35 años. Se observó que a medida que aumentaba la edad se presentaba con mayor frecuencia. La mayor incidencia se observó entre 31- 35 años, lo cual coincide con información previa donde se ha encontrado que en este lapso de edad se encuentra la mayor frecuencia. Obviamente esto cambiaría si se toma a la FOP antes de los 40 años, ya que en este periodo se incrementaría la frecuencia con relación a los anteriores. En consecuencia los límites para determinar la FOP son un tanto arbitrarios y por esto existen autores que siguen considerando antes de los 40 años (2,3,5,6,10,11,17,25), o antes de los 35 años (1,4,7,17). Este problema también afecta a la frecuencia de la FOP, puesto que si se considera antes de los 35 años, se menciona que puede ser del 1 - 3 % (4,5,8) y si se considera antes de los 40 años aumenta de 3 a 8 % (2,6,7).

Los datos de este estudio muestran que la edad de la menarca y la aparición de otras características sexuales secundarias es similar a la población general, como se ha informado previamente (2,4,11,25), lo cual confirma que el desarrollo puberal no tiene ninguna relación con la FOP.

El hecho de que una sola paciente tenga antecedentes de FOP puede indicar que en pocos casos haya esta tendencia familiar, lo cual también ha sido informado (1,2,25).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el bochorno o la inestabilidad vasomotora fue el síntoma más frecuente, como está referido en la literatura, así como la amenorrea secundaria (1,2,4,6). Sin embargo llama la atención que una proporción importante de pacientes (43.1 %) no tenía ninguna manifestación clínica, en tanto que otro grupo (13.7 %) acudía por síntomas inespecíficos como cefalea y que el 15.5 % consultaban por esterilidad.

Se ha mencionado como una de las principales causas de FOP a las alteraciones cromosómicas en frecuencia que van del 5.7 al 15 % (1,2,6), sin

embargo en estos casos, solo en dos pacientes (3.4 %) se encontró alguna anomalía cromosómica. En ninguna paciente se pudo demostrar un problema autoinmune, ya sea por las determinaciones hormonales de otras glándulas como tiroides, que frecuentemente se asocian a la FOP o por la infiltración de linfocitos en ovario (11). Sin embargo, esto no descarta la posibilidad de un problema autoinmune para lo cual se necesitaría determinar anticuerpos antiovario. Se ha informado que la frecuencia de problemas autoinmunes va del 18 al 30 % (4,11,16), en este estudio no se pudo demostrar.

El síndrome de ovario refractario se ha informado con frecuencia baja, en este estudio se encontraron tres pacientes que tenían folículos normales en la biopsia de ovario, que pudieron corresponder a este síndrome, confirmando que se trata de una enfermedad rara (7,23).

En este trabajo no se pudo encontrar la causa de la FOP en la mayor parte de las pacientes (74.1%), frecuencia similar o más elevada de lo que se ha informado previamente (1,2,4,7,23). En esto tal vez influya el hecho de que algunos casos de falla ovárica autoinmune no se les haya podido hacer el diagnóstico; también habría algunas pacientes con mosaicismos no detectados por el cariotipo en linfocitos de sangre periférica.

Llama la atención en este trabajo el alto porcentaje de mujeres sin ovarios después de cirugía, que representa al 17.2 %, esto cuestiona al manejo de esta población, ya que los motivos para la intervención quirúrgica fueron por complicaciones obstétricas la mayor parte de ellos.

La valoración de las gonadotropinas y estrógenos fueron muy importantes para el diagnóstico, ya que todas las pacientes presentaron FSH y LH aumentadas y estradiol bajo, por lo cual este estudio es clave para el diagnóstico diferencial de las pacientes con amenorrea secundaria. En general la PRL estuvo normal en casi todas las pacientes, indicando que este estudio tiene su importancia para descartar hiperprolactinemia en las pacientes con amenorrea (1,2,5,6,11,17,20,21).

El tratamiento de estas pacientes es sustitutivo con estrógenos y progestágenos y la dosis de estrógenos varía de acuerdo a la respuesta de cada

paciente, por esto es que se encuentran diferentes esquemas de tratamiento. Se menciona que el progestágeno es importante en las mujeres que tienen útero para evitar el efecto persistente de los estrógenos sobre el endometrio, evitando el desarrollo de hiperplasia y cáncer endometrial. En las mujeres que se les ha hecho histerectomía es motivo de controversia la administración del progestágeno y muchos autores no la administran (1,2,4,6,23). Estas pacientes deben ser evaluadas periódicamente, ya que la sustitución se hace a largo plazo en periodos mas prolongados que en las mujeres que no presentan FOP, por lo cual este grupo es un modelo natural para el seguimiento de la terapia sustitutiva por décadas.

BIBLIOGRAFIA

1. de Morales-Ruehsen M, Jones G.S.: Premature Ovarian failure. *Fertil Steril* 1967;18: 440-59
2. Aiman J, Smentk G: Premature ovarian failure *Obstet Gynecol* 1985; 66: 9-14
3. Malacara JM.; Simposio: El climaterio en el siglo XXI. *Rev Inst Nac Nut SZ* 1994; V :20-3
4. Tulandi T, Kinch RAH: Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36: 521-25
5. Coulam CB, Anderson SC, Annegers JF: Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67: 604, 1986
6. Gandar R: Defaillance prématurée des ovaires. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988; 17: 351-61
7. Davis OK, Ravnikar VA: Ovulation induction with clomihene citrate in a woman with premature ovarian failure. *J Reprod Med* 1988; 33: 559-62
8. Asch RH, Balmaceda JP, Ord T, Barrero C, Cefalu E, Gastaldi C, Rojas F: Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer in premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1988; 49: 263-67
9. Fitch N, de Saint VJ, Richter C-L, Pinsky L, Sithahal S: Premature menopause due to a small deletion in the long arm of the X chromosome: A report of three cases *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 968-71
10. Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC: Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of X chromosome *N Engl J Med* 1987; 317: 125-30
11. Alper MM, Garner PR: Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985; 67: 27-30

12. Vasquez AM, Kenny FM: Ovarian failure and antiovarian antibodies in association with hypoparathyroidism, moniliasis and Addison's and Hashimoto's disease.
Obstet Gynecol 1973; 41: 414-18
13. Bateman BG, Nunley WC, Kitchin JD: Reversal of apparent premature ovarian failure in a patient with myasthenia gravis.
Fertil Steril 1983; 39: 108-10
14. Chiauzy V, Cigorraga S, Escobar ME, Rivarola MA, Charreau EH: Inhibition of follicle-stimulating hormone receptor binding by circulating immunoglobulins.
J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 1221-27
15. Coulam CB, Kempers RD, Randel RV: Premature ovarian failure: Evidence for the autoimmune mechanism
Fertil Steril 1981; 36: 238-40
16. Ho PC, Tang GWK, Fu KH, Fan MC, Lawton JWM: Immunologic studies in patients with premature ovarian failure.
Obstet Gynecol 1988; 71: 622-26
17. Rebar RW, Erickson GF, Yen SSC: Idiopathic premature ovarian failure: Clinical and endocrine characteristics.
Fertil Steril 1982; 37: 35-40
18. Floch OL, Donaldson SS, Kaplan HS: Pregnancy following oophorectomy and total radiation in women with Hodgkin's disease.
Cancer 1976; 38: 2263-68
19. Whitehead E, Shiet SM, Blackledge G, Crowther D, Beardwell CG: The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease.
Cancer 1983; 52: 988-93
20. Goldenberg RL, Grodin JM, Rabdard D, Ross GT: Gonadotropin in women with amenorrhea:
Am J Obstet Gynecol 1973; 116: 10039
21. Kaufman FR, Kogut MD, Donnel GN, Goebel, Smann U, March C, Koch R.: Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia.
N Engl J Med 1981; 304: 994-97

22. Bermúdez RL, Morán C, Herrera J, Barahona E, Pérez MC, Zárata A: Determination of the steroidegenic capacity in premature ovarian failure
Fertil Steril 1993; 60: 668-71
23. Ylostalo P, Huhtaniemi I, Reinila M: Induction of ovulation with low dose estrogen-progestin therapy in amenorrheic patients.
Int J Fertil 1982; 27: 153-59
24. Check JH, Wu CH, Check ML: The effect of leuprolide acetate in aiding induction of ovulation in hypergonadotropic hypogonadism: a case report
Fertil Steril 1988; 49: 542-43
25. Villanueva AL, Rebar RW: Triple-X syndrome and premature ovarian failure.
Obstet Gynecol 1983; 62: 70s-3s

Tabla 1. Antecedentes Obstétricos en 58 pacientes con falla ovárica prematura.

Gestaciones	Pacientes
0	24
1	10
2	9
3	6
4	5
5	4
Total	58

Tabla 2. Sintomatología de 58 pacientes con falla ovárica prematura.

Signos y Síntomas	Motivo de la Consulta
Bochorno	30
Depresión emocional	4
Cefalea	8
Insomnio	3
Resequedad vaginal	4
Diaforesis nocturna	3
Disminución de la libido	3
Irritabilidad	5
somnolencia	1
Dispareunia	1
Ninguno	25

Tabla 3. Motivos de consulta en 58 pacientes con falla ovárica prematura.**Hallazgos al Interrogatorio**

Ooforectomía	9
Síntomas Vasomotores	1
Esterilidad Secundaria	1
Esterilidad Primaria	8
Trastornos Menstruales	4
Amenorrea Secundaria	35

Tabla 4. Valores hormonales en 58 pacientes con falla ovárica prematura

Hormona	Media	DE +/-	Unidades
FSH	78.6	27.1	mUI / ml
LH	78.8	31.3	mUI / ml
PRL	10.0	7.2	ng / ml
E2	8.6	5.3	pg / ml

Tabla 5. Antecedentes Quirúrgicos en 10 pacientes con falla ovárica prematura

Cirugía	Nº de pacientes
Ooforectomía bilateral por quistes tecaluteínicos	1
Histerectomía + salpingooforectomía bilateral, adenomiosis + endometriosis	1
Histerectomía + salpingooforectomía bilateral por pelviperitonitis	4
Histerectomía + salpingooforectomía bilateral por atonía uterina + hematoma de comisura izquierda	1
Histerectomía + salpingooforectomía bilateral por teratoma maduro ovárico	1
Salpingooforectomía bilateral por embarazo ectópico derecho + quiste de ovario izquierdo + apendicectomía	1
Salpingooforectomía bilateral, sin causa determinada	1

Tabla 6. Biopsia de ovario por laparoscopia en 20 pacientes con falla ovárica prematura

Resultados	Pacientes
Fibrosis del estroma	5
Foliculos normales	2
Presencia de un cuerpo albicans	1
Fibrosis en zona cortical	1
No se tomó por proceso infeccioso crónico	1
Cuerpo amarillo, quistes foliculares múltiples	1
Cuerpo lúteo del embarazo	1
Quiste simple, seroso y folicular	1
Fragmentos de estroma ovárico, ausencia folicular	1
No se observaron foliculos	1
No se pudo tomar por poco tejido	2
No se realiza la biopsia sin especificar porqué	2
Tejido ovárico muy escaso	1

Figura 1. Distribución de la falla ovárica prematura en 58 pacientes de acuerdo a la edad, se aprecia que a medida que se incrementa la edad también aumenta la frecuencia de esta entidad.

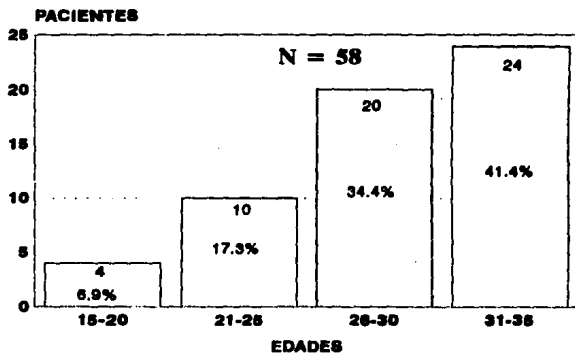


Fig. 1

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Figura 2. Presentación de la menarca en 58 pacientes con falla ovárica prematura, se observa que la mayor frecuencia se presentó entre 13 y 14 años y un intervalo de 9 a 18 años para todas las pacientes, lo cual coincide con la población general.

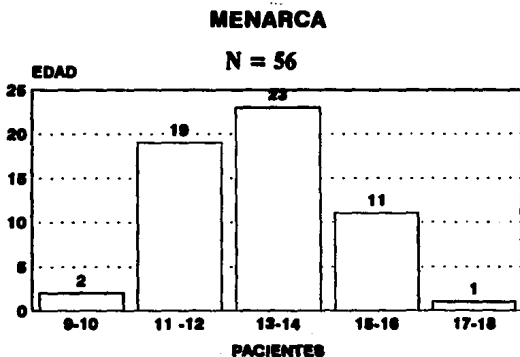


Fig. 2

Figura 3. Índice de masa corporal en 58 pacientes con falla ovárica prematura, una proporción importante de pacientes 36.2 % tuvo sobrepeso y 8.6 % obesidad.

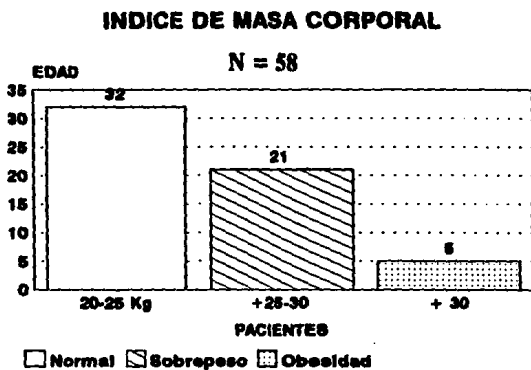


Fig. 3

Figura 4. Diagnóstico etiológico en 58 pacientes con falla ovárica prematura, la mayor parte de las pacientes 74.1 % no tuvo diagnóstico.

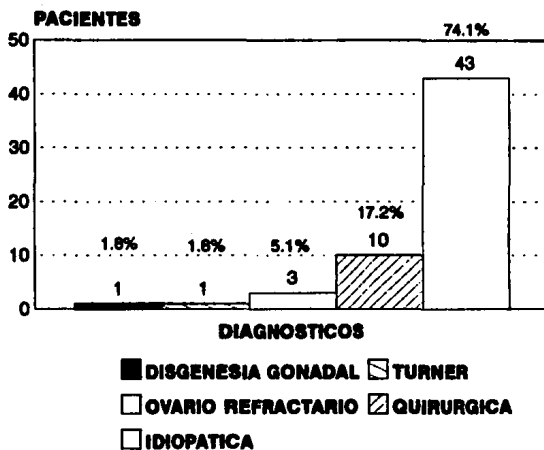


Fig. 4