



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes  
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**“Evaluación del riesgo cardiovascular en mujeres  
con diagnóstico de falla ovárica prematura en el  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa  
de los Reyes del periodo 2000 a 2008.”**

**T E S I S**

**Para obtener el Título de:**

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**Dra. Heidy Ortiz Reyes.**

**DR. RUBÉN TLAPANCO BARBA  
PROFESOR TITULAR**

**DR. JESÚS RAFAEL AGUILERA PÉREZ  
TUTOR DE TESIS**

**DRA. BEATRIZ VELÁZQUEZ VALASSI  
ASESOR METODOLOGICO.**



**MEXICO, DF.**

**2010**



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 esta 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.



**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN:**

---

**DR. RUBEN TLAPANCO BARBA  
PROFESOR TITULAR DE LA  
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

---

**DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. CARLOS CASTILLO HENKEL  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN  
DIRECTOR DE TESIS**

---

**DR. BEATRIZ VELAZQUEZ VALASSI.  
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS**

---

**DR. JESUS RAFAEL AGUILERA PEREZ  
ASESOR DE TESIS**

## **DEDICATORIA**

**A MI FAMILIA.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A Dios por permitirme vivir y aprender cada día.**

**A mis padres y hermana que sin su apoyo y amor incondicional no hubiera podido llegar tan lejos.**

**A mis amigos y compañeros por acompañarme durante todos estos años.**

**A mis maestros, sus enseñanzas son para la vida.**

**A la Dra. Beatriz Valassi que sin su ayuda no se hubiera logrado el resultado que se obtuvo con este trabajo.**

## ÍNDICE.

Dedicatoria.....	I
Agradecimiento.....	II
<b>Capítulo 1.</b>	
Introducción .....	1
Resumen.....	3
Abstract.....	4
Planteamiento del Problema.....	5
Marco Teórico.....	6
<b>Capítulo 2.</b>	
Objetivos.....	28
Hipótesis.....	29
Justificación.....	30
Materiales y Métodos.....	31
<b>Capítulo 3.</b>	
Resultados.....	37
<b>Capítulo 4.</b>	
Discusión.....	40
Conclusiones.....	43
<b>Capítulo 5.</b>	
Referencias Bibliográficas.....	44
<b>Capítulo 6.</b>	
Anexos.....	48
<b>Capítulo 7.</b>	
Currículo vital del tesista.....	60

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

La Falla Ovárica Prematura (FOP) o insuficiencia ovárica prematura fue descrita por vez primera por de *Moraes- Ruehsen* y colaboradores como el cese patológico de la menstruación antes de los 40 años.

El término, a pesar de causar controversia entre las diferentes sociedades de Menopausia y Climaterio del mundo, se ha tratado de unificar entendiéndose como la insuficiencia ovárica que induce amenorrea en mujeres menores de 40 años de edad. La elección de los 40 años de edad para separar menopausia prematura de menopausia fisiológica es arbitraria, sin embargo, es universalmente utilizada.

La insuficiencia ovárica prematura refleja una alteración primaria del ovario, con las consiguientes altas concentraciones de hormona luteinizante (LH) y folículoestimulante (FSH). No debe confundirse con la amenorrea hipotalámica, la FOP se trata de un hipogonadismo hipergonadotrófico, que a diferencia de la amenorrea hipotalámica, la FOP consta de amenorrea con elevación de las gonadotropinas, y disminución de estrógenos.

Independientemente de esta condición se ha reportado que estas mujeres presentan desarrollo de folículos ováricos en un 78% y ovulan en un 46% con reemplazo estrogénico.

Se sabe, pesar de la dificultad para realizar estudios epidemiológicos, debido a las diferencias en terminologías y definición, que la insuficiencia ovárica que resulta en menopausia prematura afecta aproximadamente al 1% de las mujeres en edad reproductiva en Norteamérica (cerca del 0.1% antes de los 30 años de edad).

Entre más joven sea la mujer al experimentar la menopausia, más tiempo permanecerá sin concentraciones de estrógenos endógenos normales para la edad reproductiva. Esto incrementa el riesgo tanto de síntomas como de enfermedades relacionadas a estas bajas concentraciones estrogénicas en comparación con las mujeres que llegan a la menopausia a la edad típica.

Debido a que la deficiencia estrogénica tiene un efecto negativo acumulado en la densidad ósea y probablemente en la enfermedad cardiovascular (ECV), se justifica realizar un diagnóstico oportuno. En este trabajo se explican los síntomas asociados a la FOP, los posibles efectos en la función sexual, la salud mental y sobretodo el impacto en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

En comparación con la menopausia natural a la edad típica, la menopausia prematura el riesgo de padecer ECV parece aumentarse. Se ha estimado que quienes experimentan la menopausia a la edad de 35 años o antes tienen un riesgo relativo (RR) 2.8 veces mayor de llegar a padecer infarto de miocardio.

Para disminuir el riesgo cardiovascular, las pruebas para determinar factores de riesgo y cambios en los lípidos son importantes, junto con las recomendaciones de llevar una dieta saludable para el corazón, perder peso (si es necesario) y realizar ejercicio aeróbico diariamente.

## RESUMEN.

“Evaluación del Riesgo Cardiovascular en mujeres con diagnóstico de Falla Ovárica Prematura del *Instituto Nacional de Perinatología IER* de enero 2000 a junio 2008.”

**OBJETIVO.** Obtener la correlación entre los indicadores de riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Falla Ovárica Prematura (FOP) del *Instituto Nacional de Perinatología IER* de enero 2000 a junio 2008.

**MATERIAL Y METODOS.** Se realizó un estudio Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en pacientes menores de 40 años en la Coordinación de Perimenopausia y Postmenopausia del *Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes*. Se incluyeron las pacientes que acudieron por primera vez a dicho servicio desde el 1º de enero del 2000 al 31 de junio de 2008, con diagnóstico establecido de Falla Ovárica Prematura y que contaran con niveles de FSH, LH y Estradiol, perfil lipídico completos y que no estuvieran en tratamiento hormonal de ningún tipo a su ingreso.

**RESULTADOS.** La media de edad de las pacientes con diagnóstico establecido de FOP fue de 31.06 años +/- DE de 5.7. La media del perfil lipídico se encontró con los siguientes parámetros: Triglicéridos (TG) 168.76 mg/dl; CT 193.36 mg/dl +/- DE de 46.5; HDL- C 47.87 mg/dl +/- DE de 13.60 y LDL- C con un valor promedio de 117.58 mg/dl +/- DE de 35.11. En cuanto a los valores de glucosa observamos una media de 95.40 mg/dl +/- DE de 41.60. El perfil hormonal se caracterizó por valores de estradiol (E2) promedio de 27.51pg/ml +/- DE de 32.49; con FSH de 48.28 mUI/ml +/- DE de 29.86; LH de 24.61 mUI/ml +/- DE de 17.15. En relación a la puntuación por edad, observamos que 67 pacientes con diagnóstico de FOP (72%) se les calificó con una puntuación de 0, lo que corresponde a 1.2% de Riesgo Cardiovascular (RCV) a 10 años y con un puntaje de 2, a 25 pacientes (26.9 %), lo que corresponde a 1.7% de RCV. Se obtuvo que el porcentaje de riesgo en relación a los rangos de E2 no tiene una asociación significativa al resultar una  $p \geq 0.808$ . Cuando se observa la correlación entre el perfil lipídico y el perfil hormonal ovárico se establece una correlación de HDL- C con FSH de 0.218 y una significancia estadística de 0.037, al igual que con LH de 0.225 ( $p < 0.031$ ).

**CONCLUSIONES.** Los resultados arrojaron datos similares a lo conocido por la literatura mundial con respecto a la influencia del estado menopáusico en relación a un mayor Riesgo Cardiovascular. Sin embargo, es necesario realizar estudios de mayor impacto estadístico que arrojen las directrices para el adecuado manejo de pacientes con diagnóstico de FOP y prevención de factores de riesgo relacionados con Enfermedad Cardiovascular en esta población.

## ABSTRACT.

**OBJECTIVE.** The correlation between cardiovascular risk indicators in patients with Premature Ovarian Failure diagnosis (POF) in the *Instituto Nacional de Perinatología IER* since January 2000 to June 2008.

**MATERIALS AND METHODS.** It's a cross-sectional, retrospective, observational and descriptive study. In patients under 40 years of the Perimenopause and Postmenopause Clinic from the *Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes* in Mexico City. We included patients who went into the Clinic for the first time since January 1st of 2000 to June 31st of 2008 with prior POF diagnosis. They most have complete FSH, LH, E2, lipid profile (CT, TG, HDL-C, LDL-C) basal levels, and no hormonal treatment of any kind at the time of the 1st visit.

**RESULTS.** The mean age was 31.06 years +/- SD de 5.7 y. The mean of TG levels was 168.76 mg/dl; CT 193.36 mg/dl +/- SD 46.5; HDL- C 47.87 mg/dl +/- SD 13.60 and LDL- C was 117.58 mg/dl +/- SD 35.11. The mean of glucose levels was 95.40 mg/dl +/- SD 41.60. The hormonal profile was characterized by E2 mean levels of 27.51pg/ml +/- SD 32.49; FSH levels 48.28 mUI/ml +/- SD 29.86; LH levels of 24.61 mUI/ml +/- SD 17.15. Using the Framingham punctuation by age we observed that 67 patients con POF diagnosis (72%) obtained 0 points, wich compared with the Framingham established table means 1.2% of Cardiovascular Risk (CVR) within 10 years. And 25 (26.9%) patients obtained 2 points wich means 1.7% of CVR. We calculated the percentage or risk related to E2 levels, and the results were that there's no significant association  $p \geq 0.808$ . There's a co-relation between HDL-C and FSH with statistic significance of 0.037, the same with LH we found a statistic significance ( $p < 0.031$ ).

**CONCLUSIONS.** The results were similar to the global literature referring to the influence of the menopause status related to an increased CVR. However, it's necessary to create studies with bigger statistic impact that shows the directions to an adequate treatment of women with POF diagnosis and the prevention of risk factors related with CVD in this specific population.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las mujeres pueden tener problemas clínicos de carácter endocrinológico cuya etiología puede deberse a diferentes factores, que pueden acelerar el ritmo de pérdida folicular y determinar la falla gonadal. Todo ello puede estar relacionado con las diferentes alteraciones a nivel sistémico y repercutir en la vida reproductiva.

El *Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes* como unidad hospitalaria para el manejo de patologías de alta complejidad tiene el compromiso de brindar atención a mujeres con problemas en la salud sexual y reproductiva. En particular es de nuestro interés resaltar la importancia de la falla ovárica prematura estudiada en la Coordinación de Perimenopausia y Postmenopausia, donde se realizan importantes esfuerzos para brindar un diagnóstico oportuno de patologías asociadas y de tal forma establecer un manejo integral en función de la calidad de vida de la mujer.

La paciente con falla ovárica prematura tiene factores de riesgo diversos ya que presenta cambios hormonales que de forma natural presenta la mujer, pero en ellas se establecen en un tiempo biológico anterior a la que normalmente deberían presentarlos. Así mismo, llama la atención que empezando desde el concepto y la epidemiología carecen de un criterio universalmente aceptado, así que como residente de ginecología y obstetricia, lleva a reflexionar sobre la necesidad de investigar a profundidad este tema, reconociendo la experiencia institucional y la problemática en las pacientes atendidas en el mismo.

Este trabajo dará énfasis en la paciente sin deseo genésico, ya que existe otro servicio, Reproducción Asistida, cuya finalidad y objetivo, está enfocado en pacientes con deseo de llevar a cabo un embarazo.

Abordaremos la presente investigación de tesis sobre pacientes atendidas en la Coordinación de Perimenopausia y Postmenopausia con diagnóstico previamente establecido de Falla Ovárica Prematura y sin deseo genésico, señalando la importancia del déficit hormonal en relación a la presencia o no del riesgo cardiovascular.

Así mismo, cabe resaltar la importancia de estudiar integralmente a toda paciente con falla ovárica prematura, y así, tratar de aportar lineamientos prácticos para un mejor diagnóstico y manejo con esta investigación inicial para que a futuro se realicen estudios de mayor impacto, con un mayor nivel de evidencia que puedan responder y aclarar las dudas que sobre el tema existen.

# MARCO TEÓRICO

## FISIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO OVÁRICO.

El conjunto de folículos primordiales y preovulatorios existentes constituyen la “reserva ovárica folicular” que está genéticamente programada y es un factor determinante de la edad de aparición de falla ovárica.<sup>1</sup>

Diferentes factores pueden acelerar el ritmo de pérdida de la dotación folicular y adelantar la aparición del fallo gonadal, tales como exposición a productos tóxicos, quimioterapia o radioterapia, antidepresivos, estrés, tabaco, y cirugía ginecológica entre otras.<sup>1</sup>

Durante la fase premenopáusica, los cambios hormonales se caracterizan por un discreto incremento de los niveles circulantes de hormona foliculoestimulante (FSH), disminución de la inhibina B y del factor de crecimiento IGF-1. Este aumento de la FSH es consecuencia de una menor producción de inhibina y estradiol debido a la reducción del número y de la actividad hormonal de los folículos existentes, lo que induce una pérdida de la retroalimentación negativa sobre la parte central del eje reproductor.<sup>1</sup>

La persistente elevación de la FSH determina una “aceleración” de la maduración de los folículos, que se traduce clínicamente en un acortamiento de la fase folicular y, por ende, del ciclo menstrual, pero se mantiene la ovulación y una fase lútea normal. Se ha comprobado que la duración media de los ciclos a los 40 años es de 26 días. Más adelante cuando se instauran los ciclos anovulatorios, la falta de progesterona, junto con los niveles bajos de estrógenos, modifica los pulsos de secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica (GnRH I), aumentando la frecuencia y disminuyendo la amplitud, lo que induce una mayor síntesis de FSH.<sup>2</sup>

## FALLA OVÁRICA PREMATURA.

Desde el punto de vista hormonal, no existen diferencias entre las mujeres afectadas de falla ovárica prematura (FOP) y aquellas mujeres con menopausia natural, apreciándose en ambas una disminución en la producción de andrógenos, particularmente de testosterona y androstenediona. Sin embargo, algunas mujeres pueden alcanzar un avanzado desarrollo folicular, pero con tendencia a la síntesis androgénica. Este exceso de andrógenos, condicionado por los niveles elevados de hormona luteinizante (LH), junto con un déficit de la actividad aromatasa folicular, podría favorecer la atresia del folículo.<sup>4</sup>

Cuando esta depleción folicular sucede antes de los 40 años o existe un defecto ovárico primario, recibe el nombre de falla ovárica prematura, y se acompaña de amenorrea hipoestrogénica con elevación de los niveles de la FSH, por lo que se conoce también como amenorrea o hipogonadismo hipergonadotrópico.<sup>3</sup>

*Tipos y causas de FOP*

Se pueden considerar dos mecanismos de FOP, la “disfunción folicular” y la “depleción folicular”.<sup>5</sup>

Las causas de FOP son muy heterogéneas, se pueden incluir en cinco grupos: iatrogénicos (cirugía, quimioterapia, radioterapia), autoinmunes (Síndrome pluriglandular autoinmune, poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica), infecciones (herpes zóster, citomegalovirus), defectos del cromosoma X (defectos numéricos, mutaciones o premutaciones), defectos monogénicos (sindrómicos y defectos aislados) e idiopático.<sup>3</sup>

### *Definición*

La bibliografía internacional ha acuñado una disparidad de términos diferentes para nombrar a esta entidad (como menopausia precoz, falla ovárica prematura, síndrome de insensibilidad ovárica, disgenesias gonadales, amenorreas hipergonadotrópicas, fallo gonadal precoz), entre los que se engloban diferentes patológicas que no siempre son superponibles y que pueden conducir a confusión terminológica, dado que hasta el momento, no se ha llegado a establecer una unificación de conceptos. Sin embargo, la literatura actual se inclina más a llamarlo como Insuficiencia Ovárica Primaria, considerando este término más exacto, basándose en la diferencia que existe de esta patología con la menopausia natural, en donde la Insuficiencia Ovárica Primaria tiene una función ovárica impredecible y variante en aproximadamente 50% de los casos, y cerca del 5-10% de las mujeres son capaces de concebir después de recibir tratamiento específico. De tal modo, que este término puede llegar a ser menos estigmatizante que los usados anteriormente.<sup>6</sup>

Para no añadir confusión al tema, lo correcto sería incluir la FOP en el campo de amenorrea (secundaria), según la primera definición concreta de FOP propuesta por *De Moraes y Jones* en 1967, en donde se explica como el cese no fisiológico de la menstruación antes de los 40 años y después de la menarca espontánea; se trata de una amenorrea secundaria con un perfil hormonal de hipogonadismo hipergonadotrópico. Estas pacientes presentan un historial menstrual que incluye una menarca normal, seguida de períodos regulares, para iniciar tras varios ciclos oligomenorreicos una amenorrea larga y duradera.<sup>3</sup>

Las características fundamentales de la FOP se exponen a continuación:

- Edad  $\leq$  40 años.
- Amenorrea secundaria de más de 4 meses de evolución.
- Niveles de gonadotropinas en fase folicular inicial (2º a 4º día del ciclo) seriadas (más de un ciclo) característicos de mujer posmenopáusica (FSH  $\geq$  25 mUI/ml).
- Además, con cierta frecuencia, algunos o todos de entre los siguientes datos:
  - Esterilidad previa.
  - Hipoestrogenismo con niveles bajos de 17 B- estradiol (<50 pg/ml).

- Síndrome climatérico completo o incompleto.

### *Epidemiología*

La incidencia global actual se desconoce. En algunos estudios estadounidenses se maneja de 10 por 100 000 mujeres/año para el grupo de 15 a 29 años, de 76 por 100 000 entre los 30 y 39 años, y de 881 por 100 000 entre los 40 y 44 años.<sup>8</sup> En Europa, el *Progetto Menopausa Italia Study Group*, desarrollado entre 1997 y 1999, estudió la frecuencia y la etiología de la FOP e incluyó a 15,253 mujeres que consultaron por diversos motivos con clínicas de menopausia en Italia, con una media de edad de 57 años en donde el 1.8% (269 mujeres) presentaban FOP.<sup>8</sup>

Algunos autores reportan una prevalencia en la población general femenina del 1%, pero si se analiza el grupo poblacional de mujeres que presentan amenorrea primaria, la prevalencia de la FOP aumenta hasta el 10-28%, y teniendo en cuenta las amenorreas secundarias, la frecuencia es del 4-18%.<sup>10</sup>

Por otro lado, la prevalencia de casos familiares con FOP parece ser baja y, aunque los datos bibliográficos son confusos, se cifra en el 4%. Estudios epidemiológicos sugieren una incidencia bastante mayor (13-30%), y muestran que la tercera parte de las FOP idiopáticas fueron realmente heredadas.<sup>10</sup>

### *Clínica*

El cuadro clínico de FOP variará según las entidades que se agrupen bajo ese tema. Dependiendo de las causas etiológicas descritas para la FOP, las manifestaciones clínicas son muy diversas. La sintomatología es variada, el primero y más común de todos los síntomas es la aparición de irregularidades menstruales. Los demás se engloban en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1.**  
**Sintomatología de pacientes con FOP.**

<b>Bochornos.</b>
<b>Sudoración nocturna.</b>
<b>Insomnio precoz, mediano o tardío.</b>
<b>Irritabilidad, susceptibilidad y nerviosismo inusuales.</b>
<b>Falta de concentración.</b>
<b>Llanto fácil, depresión.</b>
<b>Parestesias de extremidades.</b>
<b>Artralgias y mialgias.</b>

<b>Sequedad vaginal.</b>
<b>Disminución – pérdida de interés por el sexo.</b>
<b>Dispareunia.</b>
<b>Esterilidad e infertilidad.</b>

Callejo J, Coroleu B. Fallo ovárico prematuro; Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.

### *Diagnóstico*

1. Anamnesis dirigida: orientada fundamentalmente a los antecedentes personales (anormalidades de crecimiento y desarrollo; enfermedades sistémicas), historia menstrual e infertilidad previa, evidencias de androgenismo, galactorrea, antecedentes sexuales, antecedentes familiares de anomalías genéticas y evidencias de otras endocrinopatías.
2. Exploración física: Peso, talla, vello corporal (cantidad y distribución), desarrollo de mamas, galactorrea, genitales (desarrollo de vello púbico, clítoris, mucosa vaginal y su trofismo, presencia de moco cervical, etc).

Diagnóstico de confirmación de cuadro clínico:

- a) Debe sospecharse de FOP ante cuadro de amenorrea secundaria y edad < 40 años, acompañada o no de síndrome climatérico. Dicho de otra manera cuando una paciente menor de 40 años, presenta amenorrea de 4 meses o más, con 2 determinaciones de FSH en rangos de menopausia , con diferencia de 1 mes entre ellos. <sup>11</sup>
- b) Confirmación endocrinológica, que se basa en la demostración de un hipoestrogenismo hipergonadotrópico:
  - 17 B-estradiol: <50pg/ml, o en niveles indetectables, de forma acíclica si los valores son diferentes en varias determinaciones.
  - Gonadotropinas.- Tanto FSH como LH deben estar claramente elevadas, según los criterios de cada laboratorio. Habitualmente la FSH presenta niveles superiores que la LH.
  - Protocolos exhaustivos recomiendan hasta 14 determinaciones basales de FSH, LH y 17 B-estradiol, separadas 7-8 días entre cada una de ellas, para tratar de predecir que la FOP es permanente. <sup>3</sup>

Exploraciones adicionales:

1. *Pruebas dinámicas*.- Valorar la presencia o ausencia de desarrollo folicular durante la hiperestimulación con gonadotropinas exógenas.
2. La *ecografía transvaginal* permite la visión directa de los ovarios y de los folículos si éstos están presentes.
3. La observación del *moco cervical*, o su ausencia crónica, constatarán el hipoestrogenismo persistente a nivel de efectores.

4. *Cariotipo periférico*.- Descartar la presencia de un cromosoma Y. Su presencia informa de disgenesia gonadal.
5. *Biopsia ovárica bilateral*.- Informa de la presencia o ausencia de folículos, pero la agresividad de la exploración no siempre se justifica con su rendimiento.
6. Determinación de *tiroxina* (T4) libre, *triyodotironina* (T3) y *TSH*: Sus alteraciones sugerirían la presencia de problemas autoinmunes asociadas.
7. Niveles de *calcio* y *fósforo* plasmáticos, así como de *PTH*, para descartar alteraciones paratiroides.
8. Estudio inmunológico.- Todas las pruebas están en controversia y son de difícil y costosa realización en condiciones de práctica clínica.<sup>16</sup>

## **ALTERACIONES GENÉTICAS RESPONSABLES DE LA FALLA OVÁRICA PREMATURA.**

### *Función ovárica y "regiones críticas" del cromosoma X.*

Ciertas zonas del cromosoma X tienen una especial trascendencia en el desarrollo de una correcta función ovárica. De hecho, las rupturas en dos regiones denominadas "críticas" se asocian característicamente con disgenesia gonadal. Estas regiones están localizadas en el brazo largo del cromosoma X, en las regiones Xq13-q22 y Xq22-q27.<sup>3</sup>

El mecanismo por el cual estos puntos de ruptura condicionan el desarrollo de FOP no parece estar relacionado con la función de dichos genes. Durante la primera división meiótica debe producirse un apareamiento cromosómico entre los pares homólogos, requisito previo necesario para que se produzca la sinapsis y progrese la meiosis; parece ser que este mecanismo estaría alterado y conllevaría una secuencia meiótica anormal.<sup>3</sup>

### *Alteraciones del cromosoma X.*

#### *Monosomía X (45X, X o síndrome de Turner)*

Fisiológicamente, en las células de los mamíferos hembra se inactiva uno de los dos cromosomas X, sin embargo, si no están presentes los dos cromosomas X, los folículos ováricos degeneran hasta la depleción completa y, por lo tanto, la FOP. Varios genes del segundo cromosoma X escapan a dicha inactivación, y este fenómeno resulta imprescindible para conseguir una correcta función del cromosoma X (12,13). La presencia de dos cromosomas funcionantes, lo que se denomina diploidía activa, es una condición necesaria para el desarrollo normal de la maduración-función ovárica. En el caso del síndrome de Turner, la ausencia de esta diploidía activa para los genes implicados conduce a la atresia folicular fetal por falta de maduración completa al producirse una detención de la meiosis en fase de diploteno.<sup>14</sup>

#### *Trisomía X, 47, XXX o superhembra*

Esta trisomía X afecta a 1/900 mujeres en la población general y parece asociarse claramente a FOP, aunque la bibliografía encontrada únicamente habla de casos aislados.<sup>15</sup>

### *Deleciones en el cromosoma X*

El cromosoma X delecionado obligatoriamente deja una porción del otro cromosoma X desapareada, y esto interfiere con el correcto apareamiento cromosómico que tiene lugar durante el proceso de división meiótica y conduce a la atresia ovocitaria. Las deleciones que más firmemente se asocian con FOP afectan a la región del brazo largo Xq13-q25. Las deleciones en puntos proximales se asocian a FOP, las distales se asocian a función ovárica normal.<sup>16</sup>

### *Translocaciones*

Las translocaciones equilibradas entre el cromosoma X y los autosomas conducen muy frecuentemente a la FOP, existiendo más de 100 casos publicados con esta asociación.<sup>3</sup>

### *Mutaciones génicas en el cromosoma X*

#### *Gen FMR1 (FRAXA)*

El gen FMR1 está localizado en el brazo largo del cromosoma X, en Xq27.3. Las mutaciones en este gen conducen a la expansión repetida del trinucleótido CGG. Se ha demostrado que las expansiones del trinucleótido en el rango de la premutación se asocian de forma significativa y evidente al FOP, mientras que esa asociación no se da en los casos de mutación completa.<sup>11,16</sup>

Se ha observado que el 13% de los casos familiares de FOP presentan la premutación FRAXA, así como el 3% de los casos esporádicos, mientras que la prevalencia esperada en la población general es de 1/590.<sup>16</sup>

#### *Gen FMR2 (FRAXE)*

En 1992 se identificó un segundo punto de fragilidad del cromosoma X, denominado FMR2, sensible al ácido fólico y que estaba situado en Xq28, distalmente al gen FMR1. Se ha propuesto que microdeleciones crípticas que afectan al gen FMR2 podrían constituir una causa significativamente relevante de FOP.<sup>11,16</sup>

#### *Gen BMP15 (GDF-9B)*

Los genes BMP codifican la síntesis de proteínas como los factores de crecimiento y diferenciación (GDF). El gen BMP15 codifica específicamente GDF en el ovocito y estimula tanto la foliculogénesis como el crecimiento de las células de la granulosa. El gen se localiza en la región crítica de FOP del brazo corto del cromosoma X, en Xp11.2.<sup>11,16</sup>

## *Mutaciones en genes autosómicos*

### *Gen FSHR (receptor de la FSH)*

El receptor de FSH, cuyo gen está localizado en 2p21-p16, está presente en las células de la granulosa, las numerosas mutaciones que se han descrito en humanos producen un síndrome clínico conocido como resistencia a la FSH u ovario resistente. Estas pacientes desarrollan un tipo de hipogonadismo hipergonadotrófico.<sup>3</sup>

### *Gen LHR (receptor de la LH)*

Es una proteína G cuyo gen se localiza en 2p21, se expresa en las células de la teca del ovario. Las mujeres XX con mutaciones en este gen tienen una pubertad normal con desarrollo mamario y menarquía normales; sin embargo se vuelven anovulatorias debido a los elevados niveles de LH y FSH.<sup>18</sup>

### *Gen FOXL2*

Consiste en un síndrome caracterizado por blefarofimosis, ptosis y epicantus inverso (BPES). Cuando, además, aparece FOP, se denomina BPES tipo I, y sin FOP, BPES tipo II. Este síndrome se debe a mutaciones en heterocigosis del gen FOXL2 en 3q22-q23.<sup>19</sup>

### *Gen de la inhibina.*

Se ha considerado un gen candidato en la etiología de FOP, una variación del gen alpha INH se ha asociado con FOP, aunque la prevalencia varía en diferentes poblaciones entre el 0 y 11%.<sup>20</sup>

### *Gen GALT (galactosa-1 fosfato uridil transferasa)*

La galactosemia causada por mutaciones en el gen GALT localizado en 9p13, tiene un efecto sobre la reproducción que depende del sexo, produciendo un fallo del desarrollo gonadal en mujeres pero no en hombres. En un estudio de pacientes con galactosemia se encontró que el 67% de las mujeres presentaban FOP, y ningún varón presentó fallo testicular.<sup>16</sup>

### *Gen AIRE (regulación autoinmune)*

Mutaciones en el gen AIRE, localizado en 21q22.3, causan el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. La mayoría de los afectados presentan insuficiencia ovárica e hipogonadismo.<sup>16</sup>

### *Gen CYP 17*

Mutaciones en el CYP 17 ocasionan una deficiencia de la producción de andrógenos, progesterona y estrógenos. El fenotipo, en mujeres 46, XX, incluye retraso de la pubertad, ausencia de desarrollo mamario, amenorrea

primaria y niveles elevados de gonadotropinas, vagina, útero y ovarios están presentes pero son hipoestrogénicas.<sup>3</sup>

### *Gen aromatasa CYP 19*

Las mujeres con deficiencias en la aromatasa son incapaces de convertir la testosterona en androstenediona y el estradiol en estrona, nacen con ambigüedad sexual y clitomegalia. Al aproximarse a la pubertad, la FSH se eleva y desarrollan ovarios multiquísticos. Sin embargo, el incremento de la FSH no puede producir estrógeno ovárico y no se desarrollan las mamas.<sup>3</sup>

## **SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS/ ANTICUERPOS ANTIOVARIO.**

Aunque se sabe que la FOP es multicausal, e incluye alteraciones genéticas, cromosómicas, enzimáticas, iatrogénicas; todas ellas conllevan a la depleción folicular en el ovario. Además de estas causas, existe otra hipótesis etiopatogénica que puede causar FOP: causa inmunológica según la cual el sistema autoinmunitario no reconoce al ovario y crea anticuerpos contra éste, que se encargan de destruirlo, causando así la falla ovárica.<sup>16</sup>

### *FOP asociada a enfermedad de Addison o enfermedad suprarrenal autoinmune*

Se sabe que entre un 2-10% de los casos de FOP están asociados a enfermedad de Addison o enfermedad suprarrenal.<sup>21</sup> Se conocen 2 tipos:

- Tipo 1.- Principalmente afecta a niños y se caracteriza por asociación a candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal. En el 60% de los casos se encuentra FOP.
- Tipo 2 o Síndrome de Schmidt-Carpenter.- Se caracteriza por falla suprarrenal asociado a hipotiroidismo autoinmunitario y a veces DM tipo 1. Suele ocurrir al final de los 40 años, el 10% presentan FOP.<sup>21</sup>

### *Anticuerpos en pacientes con FOP y enfermedad suprarrenal.*

En un estudio se encontró que en pacientes con FOP asociada a enfermedad de Addison, los St-C-Abs están presentes en la mayoría de las pacientes y se asocian a ooforitis autoinmunitaria.<sup>21</sup>

En una revisión publicada en el 2006, se observó que todas aquellas pacientes con FOP y anticuerpos positivos anticélulas esteroideas o St-C-Abs, presentaban en el corte histológico ooforitis linfocitaria, y de aquellas pacientes en las que se había observado ooforitis linfocitaria, el 78% presentaban St-C-Abs positivos.<sup>3</sup>

### *FOP idiopática y anticuerpos antiovario*

Hipotéticamente, los autoanticuerpos antiovario pueden estar presentes en el ovario sin que existan niveles detectables en suero. No obstante, otros autores como Muechler refieren que la histología de la FOP en ausencia de

enfermedad suprarrenal no apoya la patogenia autoinmunitaria de la enfermedad. La mayor parte de las veces se encuentra tejido atrófico.<sup>22</sup>

#### *Autoanticuerpos antiórganos endócrinos*

La autoinmunidad tiroidea es la más prevalente (14%) asociada a otras alteraciones autoinmunitarias en pacientes con FOP sin enfermedad suprarrenal, seguida de anticuerpos anticélulas parietales (4%), DM tipo 1 (2%) y miastenia gravis (2%). Sin embargo, la prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con FOP es la misma que en la población general.

#### *Anticuerpos antiovario*

La presencia de anticuerpos detectados por inmunofluorescencia contra estructuras ováricas puede explicar el carácter autoinmunitario de la FOP. Sin embargo, la función de estos anticuerpos en la patogenia es cuestionada, y muchos autores argumentan que podría ser más una consecuencia de la enfermedad que una causa de ésta.<sup>11,16</sup>

En resumen, algunos casos de FOP en ausencia de enfermedad suprarrenal pueden tener una etiología autoinmunitaria. La evidencia que podría demostrarlo es el hallazgo de mecanismos celulares implicados en otras enfermedades autoinmunitarias como el aumento de células T, monocitos, macrófagos o células NK (natural killer). Los datos sobre los anticuerpos antiovario no son concluyentes puesto que también se encuentran en otro tipo de población.<sup>3</sup>

### **FALLA OVÁRICA PREMATURA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA Y FACTORES AMBIENTALES.**

#### *Efecto de la quimioterapia en la función reproductiva*

De forma genérica, cuando se administra un tratamiento oncológico quimioterápico se produce un daño gonadal a corto o largo plazo. Cuando la extensión de la lesión ovárica es muy importante, y abarca folículos primordiales y en crecimiento, la falla será aguda, manifestándose de inmediato durante el tratamiento quimioterápico. En cambio, en otras ocasiones, la falla gonadal será crónica, considerándose como tal aquella que se manifieste más tardíamente pero dando lugar a un cese de la actividad gonadal de forma precoz (antes de los 40 años), en mujeres que mantuvieron su ciclicidad menstrual postquimioterapia.<sup>22</sup>

La necesidad de establecer un pronóstico obliga a conocer los factores de riesgo involucrados, entre los que básicamente se encuentran el tipo de fármaco utilizado, la dosis total administrada y la edad de la paciente. En general, entre un 15 y un 90% de las mujeres sometidas a quimioterapia desarrollarán FOP durante el tratamiento.<sup>23,24</sup>

#### *Agentes quimioterápicos*

Los agentes quimioterápicos están divididos en diferentes grupos, los cuales se muestran en la [Tabla 2](#) .

Tabla 2.

**Clasificación de los quimioterápicos.**

<b>Clase</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Gonadotoxicidad</b>
<b>Agentes alquilantes</b>	Ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, busulfán, clorambucilo, melfalán, tiotepa	Reacción con ADN. Interfiere acción ARN y síntesis proteica.	Alta
<b>Cisplatino y análogos</b>	Cisplatino, carboplatino.	Interfiere con síntesis de ADN sin acción sobre ARN.	Intermedia
<b>Alcaloides de la vinca</b>	Vincristina, vinblastina.	Se une a tubulina y causa disociación de microtúbulos.	Baja
<b>Antimetabolitos</b>	Metrotexato, 5-fluorouracilo, citarabina, aminopterina.	Falso sustrato para la síntesis de ADN o ARN.	Baja
<b>Antibióticos</b>	Bleomicina, actinomicina, doxorubicina, daunorubicina.	Interactúa sobre el complejo enzima-ADN.	Baja
<b>Otros agentes</b>	Paclitaxel	Actúa en sistema de microtúbulos.	Intermedia

Callejo J, Coroleu B. Fallo ovárico prematuro; Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.

Los agentes alquilantes son los más utilizados, actúan directamente sobre el ADN de la célula y al no ser ciclo-específicos son los más gonadotóxicos ya que destruyen tanto los folículos en crecimiento como los primordiales.<sup>24</sup>

Una evaluación del riesgo de falla ovárica en mujeres jóvenes tras la administración de los diferentes quimioterápicos se obtuvo un OR de 3.98 a los agentes alquilantes, de 1.77 al cisplatino y derivados, de 1.2 a los alcaloides de la vinca e inferior a 1 a los antibióticos y antimetabolitos.<sup>24</sup>

En muchos estudios se ha demostrado que la edad reproductiva es un factor determinante del efecto de la quimioterapia sobre el funcionalismo ovárico. Las mujeres mayores tendrán una incidencia más alta de falla ovárica irreversible y esterilidad, y las más jóvenes tendrán mayores probabilidades de que la falla ovárica sea transitoria.<sup>3</sup>

El *National Cancer Institute (NCI)* fue el primero en publicar, en 1992, un incremento del riesgo de FOP en adolescentes tratadas, que posteriormente confirmaron otros autores. En el 2006, el *NCI* comparó 2819 niñas que presentaban cáncer con 1065 controles, y observó una incidencia acumulada superior de FOP en las tratadas (del 8 frente al 0.8%; RR 13.21, IC 95% 3.26-53.51;  $p < 0.001$ ). El porcentaje se incrementaba hasta un 30% cuando se combinaron agentes alquilantes y radioterapia.<sup>25</sup>

El estudio más amplio realizado hasta ahora es el *Childhood Cancer Survivor Study*, un análisis retrospectivo de 3,390 casos de mujeres mayores de 18 años con una supervivencia superior a los 5 años, y que tenían ciclos menstruales tras el tratamiento oncológico. Un 6.3% de los casos desarrollaron FOP.<sup>25</sup>

### *Efecto de la radioterapia*

Los ovarios están expuestos a significativas dosis de radiación cuando la radioterapia es utilizada para tratar enfermedades pélvicas y abdominales, como cáncer de cérvix, rectal y para enfermedades malignas del sistema nervioso central.<sup>23</sup>

Se ha calculado que la dosis de radiación estimada a la cual se pierden la mitad de los folículos en humanos es de 4 Gy.<sup>23</sup>

Existe un modelo matemático predictivo basado en una fórmula logarítmica propuesto por *Gosden- Faddy* con el cual se puede estimar la fracción de folículos supervivientes y predecir la edad de la menopausia.<sup>26</sup>

Las mujeres por debajo de 40 años son menos sensibles a lesiones ováricas inducidas por radiación, requiriendo una dosis estimada de 20 Gy para producir falla ovárica permanente comparada con los 6 Gy necesarios en mujeres mayores.<sup>23</sup>

### *Tabaco*

Uno de los factores de riesgo más claramente demostrado relacionado con la menopausia precoz es el tabaco. En general, las mujeres fumadoras están más predispuestas a tener menopausia natural un año antes que las no fumadoras y a presentar un período perimenopáusico más corto.<sup>26</sup>

En varios estudios se han hallado hidrocarburos policíclicos en el humo del tabaco que pueden ser tóxicos para las células germinales del ovario con el consiguiente déficit estrogénico debido al agotamiento de la reserva folicular. Además, los componentes del tabaco pueden causar aumento del metabolismo hepático de los 2-hidroxi-estrógenos en el hígado o toxicidad directa sobre el ovario o el eje hipotálamo-hipofisiario.<sup>26</sup>

Se han estudiado los efectos de diferentes disruptores endócrinos tales como metales pesados, solventes, pesticidas, plásticos, químicos industriales y su efecto en la reproducción femenina. El mecanismo mediante el cual los

químicos afectan la función ovárica puede envolver una disrupción hormonal o inmune. Formación de DNA aberrante, proliferación celular alterada o muerte celular inapropiada. La información que se tiene hasta el momento, no basta para conclusiones definitivas, por lo que son necesarios más estudios para aclarar cuáles son los tóxicos que tienen algún efecto sobre la reproducción y cómo actúan. <sup>16</sup>

## RESERVA OVÁRICA

Se define como el potencial reproductivo de la mujer en términos de números de folículos ováricos y calidad ovocitaria. <sup>3</sup>

El aspecto más importante de la reserva ovárica es que se trata esencialmente de una función biológica más que cronológica, ya que el momento de inicio de la disminución de la reserva ovárica en la población femenina es altamente variable. Dada esta discrepancia entre la edad cronológica y la edad biológica o gonadal, es necesario disponer de marcadores o pruebas de reserva ovárica independientes de la edad cronológica con el fin de conseguir un embarazo espontáneo o con TRA. <sup>27</sup>

Sin embargo, dado que el propósito de este trabajo está enfocado al abordaje de la FOP sin deseo genésico, las complicaciones y riesgos, sobretodo cardiovascular asociado, únicamente se mencionarán los datos más relevantes relacionados al estudio de reserva ovárica.

### MARCADORES HORMONALES BASALES DE RESERVA OVÁRICA

#### *FSH*

El marcador hormonal más ampliamente utilizado en fase folicular precoz (3er día del ciclo).

*Muasher* fue el primero en demostrar la utilidad de la determinación de FSH no sólo para predecir la respuesta ovárica a la estimulación gonadotrófica, sino también del embarazo en ciclos de FIV. <sup>28</sup>

Al hablar de reserva ovárica hay que distinguir entre “respuesta ovárica al estímulo gonadotrófico”, que estaría ligada al *pool* de folículos existentes en los ovarios, e *implantación y gestación*, que estarían más relacionadas con la calidad de los ovocitos. Así, cada vez se acepta más el concepto de que la edad es el mejor predictor de calidad ovocitaria y, por lo tanto, de gestación, mientras que la FSH basal predeciría el número de folículos restantes y, por lo tanto, el grado de respuesta ovárica al estímulo con gonadotrofinas. <sup>29</sup>

Algunos autores encuentran que ni el estradiol ni la inhibina B ni la AMH resultan mejores predictores de la respuesta ovárica que la FSH cuando se determinaron en condiciones basales. Por lo tanto, aun constituyendo un elemento de valoración de reserva ovárica indirecta, el estudio de la FSH proporcionaría un reflejo más global del perfil endocrinológico-reproductivo de la mujer. <sup>30</sup>

### *Estradiol*

Se piensa que al ir aumentando la edad de la mujer y al acercarse la perimenopausia y la menopausia, junto con la reducción del *pool* folicular ovárico, tendría que haber una reducción de los niveles séricos de estradiol que se acompañaría de un aumento de los niveles de FSH. Los niveles de estradiol basal asociados a la reducción de la reserva ovárica son consecuencia del reclutamiento folicular precoz debido al incremento de los niveles interciclo de FSH. Algunos autores concluyen que la presencia de niveles elevados de estradiol en fase folicular precoz (que oscilan entre 25 y 100 pg/ml) se asociarían con una peor respuesta ovárica a la estimulación, con menores tasas de gestación.<sup>3</sup>

### *Inhibinas*

La inhibina B, en especial, se ha propuesto como marcador de reserva ovárica por su capacidad para informar del número de folículos restantes y del funcionalismo hormonal de las células de la granulosa.<sup>3</sup>

Mediante ensayos inmunoenzimáticos, se ha podido demostrar que la inhibina B aumenta durante la fase folicular precoz, mientras que la inhibina A aumenta durante las fases folicular, tardía y lútea. Los estudios sobre la transición menopáusica han permitido establecer que el evento endócrino más significativo en las fases iniciales de este período es una sustancial disminución de los niveles circulantes de inhibina B (31).

Algunos estudios concluyeron que las mujeres con niveles bajos (<45 pg/ml) de inhibina B el tercer día del ciclo presentaban una peor respuesta a la estimulación y tenían menor probabilidad de conseguir gestación que las mujeres con niveles > 45pg/ml.<sup>31</sup>

### *Hormona antimülleriana (AMH)*

La AMH es un componente de la familia de los factores de diferenciación y crecimiento tipo *B-transforming growth factors*. En la mujer se expresa sólo en el ovario desde las 36 semanas de gestación hasta la menopausia.<sup>32</sup>

Se sugiere que la AMH tendría dos importantes funciones en la foliculogénesis: 1) inhibe el reclutamiento de los folículos primordiales hacia el *pool* de folículos en crecimiento, y 2) atenúa el efecto de la FSH sobre los folículos en crecimiento e inhibe su selección para la dominancia bajo acción de FSH.<sup>32</sup>

Por lo tanto, según unos autores, la AMH podría ser útil como marcador de reserva ovárica ya que potencialmente proporciona información de un estadio de la foliculogénesis del cual no informa ningún otro marcador hormonal.<sup>32</sup>

### PRUEBAS DINÁMICAS PARA VALORACIÓN DE RESERVA OVÁRICA.

Se ha propuesto investigar la respuesta glandular a la estimulación mediante una serie de pruebas dinámicas que permitan identificar las pacientes potenciales bajas respondedoras que no pueden ser detectadas por el tamizaje hormonal inicial ([Tabla 3](#)).

**Tabla 3.**

**Pruebas dinámicas para reserva ovárica.**

<b>Prueba</b>	<b>Diseño y mecanismo</b>	<b>Interpretación</b>	<b>Otros</b>
<b>Test de clomifeno</b>	<p>En mujeres normorrespondedoras, el citrato de clomifeno induce una mayor secreción de LH que de FSH. Cuando la dotación folicular es escasa, la respuesta se invierte.<sup>33</sup></p> <p>Se administran 100mg desde el 3º al 7º día del ciclo, o bien, del 5º al 9º, determinando los niveles de FSH antes y después del tratamiento.</p>	<p>No es uniforme para todos los autores. Considerando sólo los niveles de FSH al final de la estimulación, son anormales si &gt; 10 IU/ml.<sup>33</sup></p> <p>Considerando la suma de los valores basales y tras la estimulación, anormales &gt; 25 UI/ml.<sup>33</sup></p>	<p>Valor predictivo bajo en cuanto a capacidad de respuesta ovárica a la estimulación y posibilidad de embarazo.<sup>34</sup></p>
<b>Estimulación con análogos de GnRH</b>	<p>Evalúa cambios en concentraciones de E2 entre el 2º y 3er día tras la administración de análogo agonista de GnRH.<sup>34</sup></p>	<p>El test es dependiente de la producción hipofisiaria de gonadotrofinas y de la respuesta del ovario a la estimulación.<sup>34</sup></p>	<p>Valor predictivo alto en cuanto a baja respuesta en ciclos de FIV, no lo es en cuanto a la posibilidad de conseguir gestación.<sup>34</sup></p>
<b>EFFORT (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test)</b>	<p>Diseñado para determinar la buena o mala respuesta en ciclos de FIV.<sup>3</sup></p> <p>Consiste en administración de 300 UI de FSH en el 3er día del ciclo, tras la determinación de los niveles basales de FSH y estradiol. Nueva determinación a las 24 hrs.<sup>35</sup></p>	<p>Si FSH &lt; 11 mU/ml, el incremento de estradiol es superior a 30 pg/ml, o ambas cosas a la vez, el test es normal. En caso contrario el test se consideraría anormal.<sup>35</sup></p>	<p>Inicialmente, la capacidad predictiva según los autores que la describieron fue buena, sin embargo, no lo han confirmado otros autores<sup>(35)</sup>.</p>

<b>Test de HMG</b>	Consiste en administración de 150 UI de gonadotrofina menopáusica humana (HMG) a partir del 2º o 3er día del ciclo durante 5 días. <sup>3</sup>	Se determinan el número de folículos y niveles plasmáticos de estradiol tras la estimulación. <sup>3</sup>	Se menciona que el valor predictivo valorando los niveles de estradiol fue superior en cuanto a la respuesta ovárica a la FSH basal. <sup>3</sup>
--------------------	---	--	---

## MARCADORES ECOGRÁFICOS DE RESERVA OVÁRICA

### *Recuento del número de folículos antrales (RFA)*

En estudios recientes se ha demostrado que existe una mayor correlación del RFA con la edad cronológica, en comparación con los demás marcadores de reserva ovárica (FSH, inhibina B, estradiol).<sup>36</sup>

Los folículos en fase antral se distinguen bien mediante ecografía. Se miden los folículos entre los 2 y los 9 mm, se considera 2 mm el tamaño mínimo ya que es la máxima resolución axial de los ecógrafos y el diámetro máximo de 10mm, consideran que diámetros mayores ya han iniciado su desarrollo. Se cuentan los folículos por planos hasta obtener el número total en cada ovario y se hace la suma de los 2 ovarios. La mayoría de los autores realizan la valoración en fase folicular precoz, entre el 3er – 5º día del ciclo.<sup>37</sup>

La variabilidad intraobservadores e interobservadores podría ser un inconveniente para la utilización de este método de forma generalizada.

### *Volumen ovárico*

El VO ha resultado ser un pobre predictor del número de ovocitos obtenidos tras un ciclo de FIV, tanto estudiado después de la supresión hipofisaria como en la fase folicular precoz. Algunos autores sugieren que un volumen ovárico medio <3 ml podría predecir una baja respuesta en un ciclo de FIV.<sup>37</sup>

El valor predictivo del VO en comparación con el RFA, demuestra que el valor de predicción de la respuesta ovárica del VO es muy inferior al del RFA.<sup>37</sup>

### *Flujo vascular ovárico*

Este método consiste en la evaluación del flujo sanguíneo del estroma ovárico mediante técnica Doppler.

Zaidi y colaboradores demostraron por primera vez la relación entre el flujo sanguíneo del estroma ovárico y la respuesta folicular del ovario. Las bajas respondedoras presentan un bajo flujo arterial ovárico en la fase folicular precoz, tanto en un ciclo espontáneo como tras la inhibición hipofisiaria.<sup>38</sup>

## **MANEJO DE FOP SIN DESEO GENÉSICO.**

### *Salud mental*

La pérdida de la capacidad reproductiva puede ser muy traumática para la mujer que no había finalizado su deseo genésico. Se manifiestan alteraciones en la esfera sexual, tales como: disminución de la libido, insatisfacción sexual, dispareunia.<sup>11</sup>

La evaluación psicológica o psiquiátrica puede ser necesaria en algunos casos para descartar trastornos de ansiedad o depresión que precisen de terapia específica.<sup>11</sup>

### *Deficiencia estrogénica*

La mujer con diagnóstico de FOP con fertilidad satisfecha es habitual que presente síntomas debidos al hipoestrogenismo, crisis vasomotoras, atrofia vaginal y dispareunia. El riesgo de osteoporosis y de enfermedad cardiovascular es superior al de la mujer con menopausia fisiológica.<sup>3</sup>

Se aconseja iniciar la THS lo antes posible y mantenerlo hasta los 50 años, edad promedio de aparición de la menopausia fisiológica. Posteriormente, se valorarán otras opciones terapéuticas como los moduladores *selectivos de receptores de estrógenos (SERM)*, bifosfonatos, etc.<sup>3,16</sup>

No se han encontrado estudios aleatorizados que establezcan regímenes óptimos. Los estrógenos y la progesterona pueden administrarse de forma oral, transdérmica, secuencialmente o de forma continua. Cada vez hay más consenso en iniciarlo con dosis bajas e incrementarlas si es necesario para mitigar los síntomas. Por lo general, es necesario administrar una dosis diaria de estrógenos de 50 mcg en parche o de 1 o 2 g vía oral, para controlar los síntomas vasomotores, la estrogenización del epitelio vaginal y la conservación de la densidad mineral ósea. Debe asociarse un gestágeno durante 12-14 días al mes para evitar la hiperplasia endometrial si la paciente tiene útero.<sup>39</sup>

El embarazo espontáneo con FOP es posible en un 5-10% de las pacientes. La THS no protege a estas mujeres de un posible embarazo, por lo que se les debe advertir de esta posibilidad. En este sentido, es recomendable el uso de métodos de barrera ya que los métodos hormonales no son totalmente seguros debido a los elevados niveles de gonadotrofinas que presentan.<sup>40</sup>

### *Osteoporosis*

Algunos estudios sugieren que la reducción de la densidad ósea y las fracturas osteoporóticas en mujeres de menos de 65 años se relacionan con la FOP, otros plantean que está íntimamente relacionado con las fracturas en la vejez.<sup>40</sup>

El efecto de la deficiencia estrogénica sobre el esqueleto depende de la edad en la que se produce el hipoestrogenismo: si ocurre en la adolescencia o en la mujer adulta joven, se afectará el pico de masa ósea final, mientras que si el déficit se produce más allá de los 30 años, el efecto será sobre la aceleración de la pérdida de masa ósea. La masa ósea después de los 30 años depende de la máxima masa adquirida y de la tasa anual de pérdida, que está estrechamente ligada a la edad y a la función ovárica. La pérdida ósea es mayor en la columna porque el hueso trabecular es más sensible al hipoestrogenismo que el hueso cortical.<sup>41</sup>

### *Terapia androgénica*

Se ha observado que en las mujeres con FOP los niveles de andrógenos (testosterona libre) son anormalmente bajos en comparación con un grupo control de su misma edad, debido a la reducción de la conversión periférica de androstendiona. Por el momento no se dispone de suficiente evidencia científica para recomendar la terapia adyuvante con testosterona de forma sistemática a las mujeres con FOP, pero puede considerarse esta opción en aquellas mujeres con deficiencia androgénica clínica; es decir, en pacientes con síndrome de Turner o en las que manifiestan disminución de la libido o fatiga persistente a pesar de la THS. Se menciona que la adición de 150mcg/día de testosterona vía transdérmica, incrementa la concentración de testosterona libre a niveles normales e incluso un poco por encima.<sup>42</sup>

Existe un estudio llamado *Hormone Replacement in Young Women with Premature Ovarian Failure*, coordinado por el *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)*, del que no se disponen resultados todavía, compara dos grupos de tratamiento en FOP: 250 mujeres aleatorizadas con parches transdérmicos de estradiol y placebo y otro grupo con parches de estradiol y andrógeno. Ambos grupos reciben terapia con progestágeno balanceada cíclica. El objetivo es determinar cuál de los dos regímenes ofrece mayor beneficio para la densidad mineral ósea y otros parámetros metabólicos relacionados con el riesgo cardiovascular, el cual tendrá un seguimiento de 3 años, finalizando en febrero del 2007, sin embargo, todavía no se publican los resultados del mismo. (Número de registro NCT00001951)

## **RIESGO CARDIOVASCULAR**

En lo que corresponde a este tópico en particular, se dará un enfoque más profundo dado que dentro de los objetivos de esta tesis, se encuentra el conocer el riesgo cardiovascular que pueden tener este grupo de pacientes con diagnóstico establecido de FOP, así como los factores asociados.

La *enfermedad cardiovascular (ECV)* es la principal causa de muerte en Estados Unidos. Estadísticas realizadas en México muestran que 46% de las muertes se deben a ECV, 4% a cáncer de mama y 2.5% a fracturas secundarias a osteoporosis. También en México la ECV se ha convertido en la principal causa de muerte desde el año de 1980. La prevalencia de los factores de riesgo coronario es alta, pues en la población de 20-69 años de edad, 6.7% tiene diabetes, 24.6% tiene hipertensión arterial y 8.8% padece de hipercolesterolemia.<sup>43</sup>

Después de los 70 años, el riesgo de ECV es prácticamente el mismo en ambos sexos. En aquellas mujeres que tienen una deficiencia estrogénica a edad temprana, el riesgo de presentar ECV también aumenta en forma temprana. Se ha estimado que quienes experimentan la menopausia a la edad de 35 años o antes tienen un riesgo relativo (RR) 2.8 veces mayor de llegar a padecer infarto de miocardio.<sup>39</sup>

El síndrome metabólico está estrechamente relacionado con el trastorno metabólico generalizado de resistencia a la insulina. Aunque no hay un criterio universalmente aceptado para diagnosticar este síndrome, la mayoría de los autores usan los criterios propuestos en el tercer reporte del *Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, o ATP III)*.<sup>39</sup>

En mujeres el *ATP III* define el síndrome metabólico como la existencia de tres o más de los siguientes factores:

- Obesidad central (una medición de la cintura mayor de 88 cm.)
- Triglicéridos séricos elevados  $\geq 150$  mg/dl.
- HDL- C sérico  $< 50$  mg /dl.
- Tensión arterial alta ( $\geq 130/85$  mmHg)
- Concentración de glucosa plasmática en ayuno  $\geq 100$  mg/dl.

El *ATP III* no encontró demostraciones concluyentes para recomendar la medición rutinaria de la resistencia a la insulina, estado protrombótico o proinflamatorio.

Las causas subyacentes de este síndrome son el sobrepeso, obesidad, la inactividad física y los factores genéticos. Las mujeres con síndrome metabólico están en alto riesgo de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y diabetes mellitus 2.<sup>39</sup>

Es importante mencionar que se debe estratificar a las mujeres por riesgo. Los lineamientos de 2007 de la *American Heart Association (AHA)* incluyen las siguientes definiciones ([Tabla 4](#)):

**Tabla 4.**

**Clasificación de riesgo.**

<b>RIESGO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>ALTO RIESGO</b>	Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad, aneurisma aórtico abdominal, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica establecida, obesidad (central).

<b>EN RIESGO</b>	Uno o más factores de riesgo mayores de enfermedad cardiovascular, incluido tabaquismo, malos hábitos alimentarios, inactividad física, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, hipertensión, dislipidemia, datos de enfermedad vascular subclínica, síndrome metabólico y mala condición física en prueba de caminadora.
<b>RIESGO OPTIMO</b>	Estilo de vida cardiosaludable y Puntuación de Riesgo de Framingham < 10%.

PAC GO- 3. 2008

Pocas dudas existen en relación al antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, como un riesgo adicional para presentar un evento cardiovascular. El grado de independencia de otros factores de riesgo así como su magnitud, hacen que este antecedente permanezca incierto. Por esta razón, los investigadores del estudio *Framingham* no incluyen la historia familiar dentro de los factores de riesgo mayores.<sup>46</sup>

Mientras mayor sea el riesgo, la estrategia de prevención será más agresiva, de acuerdo con los lineamientos establecidos internacionalmente, una *Puntuación de Riesgo de Framingham* mayor de 20% puede usarse para identificar a una mujer en alta probabilidad, pero una puntuación baja no es suficiente para asegurar un bajo riesgo.

Se considera que tener 50 años o más implica un riesgo de por vida de enfermedad cardiovascular, aun en mujeres con un solo factor de riesgo.<sup>39</sup>

Se realizó un metanálisis en el 2006 con el objetivo de obtener los valores estimados de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular asociada a postmenopausia o menopausia precoz. Se analizaron dieciocho estudios sobre edad de aparición de la menopausia y el estado de la misma en relación a enfermedad cardiovascular. Se encontró que el riesgo relativo (RR) para postmenopausia versus estado premenopáusico y enfermedad cardiovascular fue 1.36 (95% IC, 1.15-1.60), el RR para ooforectomía bilateral y enfermedad cardiovascular fue 2.62 (95% IC, 2.05-3.35). Para menopausia precoz y enfermedad cardiovascular el RR fue 1.25 (95% CI, 1.15-1.35). Los autores concluyeron que no existe una relación convincente entre el estado postmenopáusico y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, se observó un modesto efecto sobre menopausia precoz y enfermedad cardiovascular. El efecto fue más pronunciado para mujeres con menopausia quirúrgica que en mujeres con menopausia natural.<sup>44</sup>

Es necesario desarrollar un procedimiento estandarizado para evaluar y tratar los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con FOP, de ahí el interés y la importancia de este trabajo.

## *Estratificación del riesgo cardiovascular*

Es importante mencionar que además de los factores de riesgo ya evaluados, varias publicaciones mencionan otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), tales como altas concentraciones de homocisteína que se asocian con un elevado riesgo de enfermedad coronaria. Si las concentraciones se encuentran elevadas, se debe aconsejar al paciente a consumir ácido fólico, vitaminas B6 y B12.<sup>45</sup>

De igual forma algunos investigadores incluyen como factores relacionados a riesgo cardiovascular las elevadas concentraciones de lipoproteína (a), fibrinógeno y proteína C reactiva de alta sensibilidad. En el caso de la lipoproteína algunos investigadores recomiendan el manejo enfocado en disminuir LDL-C. En cuanto a los niveles elevados de fibrinógeno, no hay terapia específica, excepto para pacientes fumadoras, el dejar de fumar reduce las concentraciones de fibrinógeno.<sup>45</sup>

Los estudios de imagen han ofrecido una gran ayuda al poder brindar al médico, una base objetiva y no subjetiva, de las condiciones clínicas en las cuales se encuentra una paciente. Por supuesto esto implica el conocer los alcances racionales de lo que se puede ofrecer idealmente, el problema económico que éste representa, el valor predictivo de dichos estudios y las limitaciones que éstos tienen.<sup>45</sup>

El *ATP III* recomienda adoptar el método de Puntuación del Riesgo de Framingham, una escala basada en el *Estudio Cardíaco Framingham (Framingham Heart Study)* iniciado en 1948 bajo la dirección del *Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI)*, en el cual se propusieron identificar los factores comunes o características que contribuyen para desarrollar ECV.<sup>39</sup>

Este estudio ha dado seguimiento en un largo período de tiempo a tres generaciones de participantes. Con una cohorte original de 5,209 *hombres y mujeres* entre los 30 y 62 años de la región de Framingham, Massachusetts, los cuales al momento de su reclutamiento no habían desarrollado enfermedad cardiovascular, o en su caso sufrido de infarto miocárdico o evento vascular cerebral. Desde la cohorte original, se agregó una más en 1971, otra en 1994 y una tercera generación en 2002.<sup>46,47</sup>

En base a los resultados obtenidos de este estudio, se desarrolló una escala de puntuación para calcular el riesgo de padecer cualquier enfermedad cardiovascular a 10 años, basándose en los factores que más relación guardaban con la aparición de ECV, los cuales son: edad, colesterol total, HDL-colesterol, presencia o no de diabetes, tensión arterial con y sin tratamiento en caso de padecer hipertensión arterial y tabaquismo. Se asigna una puntuación de acuerdo a cada factor, se realiza la suma de los puntos obtenidos y se compara con la tabla de porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años.<sup>46,47</sup>  
(Anexo 1)

## **CAPÍTULO 2.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Obtener la correlación entre los indicadores de riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico de Falla Ovárica Prematura (FOP) del Instituto Nacional de Perinatología IER de enero 2000 a junio 2008.

### **OBJETIVOS PARTICULARES.**

- Evaluar de manera objetiva el riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico establecido de FOP.
- Establecer las características sociodemográficas de las pacientes con FOP.
- Identificar los rangos de indicadores de riesgo cardiovascular en pacientes con FOP.
- Establecer el grupo de edad más frecuente y señalar las posibles asociaciones con los factores de riesgo cardiovascular.

# **HIPÓTESIS**

## **HIPÓTESIS INVESTIGACIÓN**

Existen cambios en perfil hormonal ovárico - Niveles de Hormona Folículo Estimulante, Hormona Luteinizante y Estradiol -en mujeres con falla ovárica prematura dadas las variaciones en el perfil lipídico, que conllevan a una posible correlación con el riesgo cardiovascular en estas pacientes.

## **HIPÓTESIS NULA**

No existe relación entre los cambios en los niveles de FSH, LH y Estradiol en mujeres con falla ovárica prematura con riesgo cardiovascular evaluado a través de la escala del riesgo cardiovascular global a 10 años de Framingham.

## JUSTIFICACIÓN

La falla ovárica prematura representa un problema de salud reproductivo en la mujer que acude a la Clínica de Peri y Postmenopausia del *Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"*, representa una entidad clínica con repercusión sistémica que puede traducir a mediano y largo plazo en patologías no solo de índole ginecológico, sino crónico-degenerativas, dentro de las que destacaremos las que repercuten a nivel cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares representan actualmente la principal causa de muerte en hombres y mujeres, tanto en los Estados Unidos como en México, siendo desde los años ochenta la principal causa de mortalidad, de ahí la importancia del tema y su trascendencia en las pacientes de nuestra institución.

Durante la formación del médico ginecoobstetra es pertinente tomar en cuenta éstos temas, porque forman parte de nuestro objeto de estudio, tenemos la responsabilidad y obligación de conocer los diferentes aspectos fisiopatológicos que repercuten en la salud integral de la mujer y en la calidad de vida.

Se ha de considerar que existe un aumento en la esperanza de vida de la mujer en nuestro país que se mantiene desde el 2006 a la fecha en 77.5 años, como señala el *Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática* (INEGI).

Por estas implicaciones médicas, económicas y sociales que acarrea la condición clínica de falla ovárica prematura podemos establecer que ésta puede asociarse con un incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

En el *Instituto Nacional de Perinatología* se reciben pacientes con este diagnóstico a las que desde su ingreso se les toman niveles basales del perfil hormonal y lipídico, como parte de su valoración, aunado a toda una serie de determinaciones séricas y estudios de gabinete, con los que se podrán establecer las directrices para el abordaje y manejo integral tanto farmacológico, nutricional y psicológico, con lo cual se puede establecer un mecanismo preventivo en lo que se refiere a factores de riesgo, siendo el cardiovascular uno de los más importantes y que por ahora nos ocupa.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO.

### 1.- TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Observacional y descriptivo.

### 2.- TIPO DE DISEÑO.

Estudio transversal.

### 3.- CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

Retrospectivo

## METODOLOGÍA

### LUGAR Y DURACION

La búsqueda se realizó a través de las pacientes menores de 40 años a las cuales se les realizó densitometría en la Coordinación de Perimenopausia y Postmenopausia del *Instituto Nacional de Perinatología: Isidro Espinosa de los Reyes*, obteniendo los registros y posteriormente iniciando la búsqueda de los expedientes en el servicio de Archivo Clínico.

Se incluyeron las pacientes que acudieron por primera vez a dicho servicio desde el 1º de enero del 2000 al 31 de junio de 2008, con diagnóstico establecido de Falla Ovárica Prematura y que contaran con niveles de FSH, LH y Estradiol, así como perfil lipídico completos.

### UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

- **UNIVERSO:** Todas las pacientes en las que se confirme el diagnóstico de falla ovárica y que cuenten con perfil hormonal ovárico (FSH, LH y estradiol) además de perfil lipídico (Colesterol Total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, Triglicéridos) que ingresaron por primera vez a consulta a la Coordinación de Perimenopausia y Postmenopausia del *1º de enero de 2000 al 31 de junio de 2008*.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

#### Criterios de inclusión:

- Mujeres atendidas en la Coordinación de Perimenopausia y Postmenopausia con expediente completo donde se señala el diagnóstico de falla ovárica prematura.
- Pacientes que cuenten con niveles de FSH, LH y Estradiol completos para la valoración inicial (Nivel Basal).
- Pacientes que cuenten con estudio de perfil lipídico (Colesterol Total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, Triglicéridos) completo en su valoración inicial.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes en las que no se sustente el diagnóstico de falla ovárica prematura aún cuando en el registro de expedientes señalara que tenían dicho diagnóstico, pero en la revisión del mismo no se sustentara el diagnóstico.
- Pacientes sin niveles de FSH, LH, Estradiol, CT, HDL- C, LDL- C y TG completos en su expediente clínico.
- Pacientes que no hayan acudido oportunamente a su seguimiento.
- Pacientes que al momento de acudir a su atención de primera vez en la Coordinación de Perimenopausia y Postmenopausia estuvieran en tratamiento con Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) o Anticonceptivos Orales (ACO).

#### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes con diagnóstico de falla ovárica prematura que no han tenido un seguimiento completo.
- Pacientes con diagnóstico de falla ovárica prematura en las que se evidencia una enfermedad oncológica discapacitante.

## **VARIABLES EN ESTUDIO**

### **VARIABLE INDEPENDIENTE.**

Cambios en el perfil hormonal ovárico.

#### ***Definición conceptual***

Son las concentraciones basales de FSH, LH, y E2.

#### ***Definición operacional***

Son las concentraciones evidenciadas en el expediente clínico de pacientes con falla ovárica prematura de la Coordinación de

Perimenopausia y Postmenopausia realizados en el laboratorio de endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología.

### **FSH**

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* mUI/mL

### **LH**

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* mUI/mL

### **Estradiol**

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* pg/ml

## **VARIABLES DEPENDIENTES**

### **Valoración del Perfil Lipídico.**

#### ***Definición conceptual.***

Es la cantidad de Colesterol total, HDL- colesterol, LDL- colesterol y triglicéridos.

#### ***Definición operacional.***

Son las concentraciones evidenciadas en el expediente clínico de pacientes con falla ovárica prematura de la Coordinación de Perimenopausia y Postmenopausia realizados en el laboratorio central del Instituto Nacional de Perinatología.

*Clasificación.*

Cualitativa nominal

*Escala de medición:* Desviaciones Estándar.

### **Colesterol total (CT)**

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* mg/dl

### **HDL- colesterol**

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* mg/dl

### **LDL- colesterol**

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* mg/dl

## **Triglicéridos. (TG)**

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* mg/dl

## **Riesgo Cardiovascular**

### ***Definición conceptual.***

Es la la probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular en un determinado periodo de tiempo. Esa probabilidad depende de los factores asociados a este riesgo.

### ***Definición operacional.***

Se realiza a través de la asignación de una puntuación en base a los valores del perfil lipídico y otros factores relacionados y posteriormente el puntaje resultante se compara con una tabla de porcentajes de riesgo cardiovascular global a 10 años.

*Clasificación.*

Cualitativa Ordinal

*Escala de medición:* Escala de puntuación de Riesgo Cardiovascular global a 10 años de Framingham.

## RECOLECCIÓN DE DATOS.

La recolección de datos se realizó del 1º de enero de 2000 al 31 de junio de 2008 en una hoja de recolección de datos en la cual se incluirán las variables de nombre y registro de la paciente, edad, etiología, peso, talla, tensión arterial sistólica y diastólica, antecedentes personales de enfermedades cardiovasculares, enfermedades crónico degenerativas, Índice de Masa Corporal, menarca, tabaquismo, alcoholismo, actividad física, antecedentes ginecoobstétrico, destacando el perfil hormonal ovárico como FSH, LH y ESTRADIOL

Así mismo se obtendrá el perfil lipídico considerando el CT, TG, HDL-colesterol, y LDL- colesterol.

Estableciendo los indicadores señalados en una Base de Datos en Excel para aplicar la escala de puntuación de riesgo Cardiovascular Global de Framingham.

## PRUEBA PILOTO.

No requiere.

## PLAN DE ANÁLISIS

OBJETIVOS	HIPÓTESIS	TÉCNICA ESTADÍST.
<p>General: Obtener la correlación entre los indicadores de riesgo cardiovascular en pacientes con Falla ovárica prematura del INPer IER.</p>	<p>Los cambios en el perfil hormonal ovárico se correlacionan con un aumento en el riesgo cardiovascular dado los cambios en el perfil lipídico de las pacientes con FOP, con la posibilidad de calcular un riesgo cardiovascular a 10 años según la escala de riesgo de Framingham</p>	<p>Tabla de contingencias y según se identifique la variable cuantitativa considerando el perfil hormonal ovárico y su correlación con el perfil lipídico.</p>
<p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar de manera objetiva el riesgo cardiovascular en pacientes con diagnóstico establecido de FOP.</li> <li>• Establecer las características sociodemográficas de las pacientes con FOP.</li> <li>• Identificar los rangos de indicadores de riesgo cardiovascular en pacientes con FOP.</li> <li>• Establecer el grupo de edad más frecuente y señalar las posibles asociaciones con los factores de riesgo cardiovascular.</li> </ul>		<p>Realizaremos los gráficos que señalen la correlación identificando la “r de Pearson” para la correlación de las variables cuantitativas continuas.</p> <p>Regresión Múltiple</p> <p>Establecer cuadros de contingencias según los rangos de las variables cuantitativas en estudio.</p>

## **CAPÍTULO 3.**

### **RESULTADOS**

Se observa que la media de edad fue de 31.06 años +/- DE de 5.7. En relación al peso, el promedio fue de 64.18 kg con DE de 13.7, así como la talla fue de 1.56 m. (Anexo 2.Tabla 1)

En lo referente a la TA sistólica con tratamiento el promedio fue de 120 mm Hg +/- DE de 12.24; TA sistólica sin tratamiento fue de 107.70 mm Hg +/- DE de 9.7. (Anexo 2.Tabla 2)

La media del perfil lipídico se encontró con los siguientes parámetros: Triglicéridos (TG) 168.76 mg/dl; CT 193.36 mg/dl +/- DE de 46.5; HDL- C 47.87 mg/dl +/- DE de 13.60 y LDL- C con un valor promedio de 117.58 mg/dl +/- DE de 35.11. (Anexo 2.Tabla 3)

En cuanto a los valores de glucosa observamos una media de 95.40 mg/dl +/- DE de 41.60. (Anexo 2.Tabla 4)

El perfil hormonal se caracterizó por valores de estradiol (E2) promedio de 27.51pg/ml +/- DE de 32.49; con FSH de 48.28 mUI/ml +/- DE de 29.86; LH de 24.61 mUI/ml +/- DE de 17.15. (Anexo 2.Tabla 5)

#### **Evaluación del riesgo cardiovascular global a 10 años de Framingham.**

En relación a la puntuación por edad, observamos que 67 pacientes con diagnóstico de FOP (72%) se les calificó con una puntuación de 0, lo que corresponde a 1.2% de Riesgo Cardiovascular (RCV) a 10 años y con un puntaje de 2, a 25 pacientes (26.9 %), lo que corresponde a 1.7% de RCV. (Anexo 2. Tabla 6)

En cuanto a la puntuación dada del riesgo cardiovascular por CT observamos principalmente que 40 mujeres con FOP (43%) presentan un puntaje de 1 que corresponde a RCV del 1.5%, siguiéndole 27 pacientes (29%) con puntuación de 3 que corresponde a un RCV del 2%. (Anexo 2.Tabla 7)

En el caso de las alteraciones de HDL- C, 28 pacientes con FOP (30.1%) fueron valoradas con un puntaje de 1; siguiéndole 18 pacientes (19.4%) con puntaje de -2 que corresponden a 1.5% y <1% de RCV. (Anexo 2. Tabla 8)

Así mismo, la valoración dada por Framingham señala el riesgo por TA sistólica con tratamiento y sin él como 68 pacientes (73.1%) con puntaje de -3 correspondiendo a <1% de RCV, al evaluar la TA sistólica en pacientes sin tratamiento.

Al evaluar Diabetes Mellitus, encontramos que 86 pacientes (92.5%) se les asignó puntaje de 0, a diferencia de 6 pacientes (6.5%) a las cuales se les

asignó puntaje de 4, correspondiendo a 1.2% y 2.4% respectivamente. (Anexo 2.Tabla 9)

En cuanto al tabaquismo al realizar la evaluación encontramos que 78 pacientes (83.9%) tuvieron un puntaje de 0 y 14 (15.1%) obtuvo puntaje de 3, correspondiendo a 1.2% y 2% de RCV respectivamente. (Anexo 2.Tabla 10)

De esta forma se llega a evaluar el riesgo cardiovascular de manera global para determinar la posibilidad de riesgo de ECV global a 10 años,, en donde se destaca que 14 pacientes (15.1%) obtuvieron finalmente un puntaje de riesgo de - 1, que corresponde a riesgo cardiovascular global a 10 años del 1% ; siguiéndole 10 pacientes tanto en el puntaje total de 1 como de 3, cuyo significado clínico traduce en un riesgo 1.5% y 3% respectivamente; así como 9 pacientes (9.7%) fueron calificados con un puntaje final de -4 que corresponde a <1% de RCV. Observando que 40 pacientes dentro del rango de 30-34 años obtuvieron puntuación que correspondía a un RCV global a 10 años <1%. (Anexo 2. Tablas 11 y 12)

### **Relación del porcentaje de riesgo determinado por la evaluación global en relación con los indicadores del perfil hormonal ovárico y lipídico.**

Se obtuvo que el porcentaje de riesgo en relación a los rangos de E2 no tiene una asociación significativa al resultar una  $p \geq 0.808$ . Así mismo, se obtuvo que en los rangos de TG resulta que 19 pacientes tienen un porcentaje <1, no existiendo relación entre los indicadores asociados, al obtener una  $p > 0.208$ .

Llama la atención que en relación al porcentaje de riesgo obtenido de las pacientes y al asociarlo con los rangos de CT existe una asociación estadísticamente significativa al realizar como estadístico de prueba la chi-cuadrada donde  $p < 0.001$ . Por otra parte, al analizar dicho porcentaje de riesgo con los rangos de HDL-C existe igualmente una asociación estadísticamente significativa donde  $p < 0.027$ . Existe una relación entre los porcentajes dados de la escala de puntuación de riesgo cardiovascular con los rangos de LDL- C con una  $p \leq 0.045$ . (Anexo 2 Tablas 13, 14 y 15)

Al observar los rangos de glucosa sérica en ayuno (GSA), y los porcentajes de puntuación de riesgo, resulta una  $p$  significativa de 0.000. (Anexo 2.Tabla 16)

Al estudiar la asociación entre los diferentes porcentajes de riesgo con los rangos de FSH no existe asociación significativa. Tal como sucede al comparar estos porcentajes con los rangos de LH donde obtuvimos una  $p > 0.794$ .

### **Correlaciones de los diferentes indicadores de riesgo cardiovascular con las variables características de las pacientes con diagnóstico de FOP.**

Al identificar el porcentaje de riesgo cardiovascular global dada la valoración de Framingham, encontramos una correlación de 0.282 ( $p \leq 0.006$ ) con el peso de las pacientes; y otra correlación con el IMC de la cual fue de 0.218 ( $p \leq 0.037$ ). En el caso del peso, fue evidente la correlación con el IMC siendo de 0.841 ( $p \leq 0.000$ ). (Anexo 2. Tabla 17)

Cuando se observa la correlación entre el perfil lipídico y el perfil hormonal ovárico se establecen las siguientes posibilidades: entre TG y CT de 0.616 ( $p \leq 0.000$ ); y con HDL- C se estableció una correlación inversamente proporcional de -0.324 ( $p \leq 0.002$ ). El CT presenta una correlación con LDL- C de 0.476 ( $p < 0.000$ ). En el caso de perfil hormonal ovárico se establece lo siguiente: se observa una correlación del HDL- C con FSH de 0.218 y una significancia estadística de 0.037, al igual que con LH de 0.225 ( $p < 0.031$ ). (Anexo 2. Tabla 18 y Anexo 3)

## **CAPÍTULO 4.**

### **DISCUSIÓN.**

En un estudio realizado por *Knauff y colaboradores* en 2008 obtienen como media de edad 33.8 años  $\pm$  DE 5.6, muy similar a la media de edad observado en nuestro grupo (31.06 años  $\pm$  DE de 5.7). Sin embargo, en nuestra población de estudio el diagnóstico de FOP se realizó a una edad más temprana.<sup>48</sup>

En lo que corresponde a la TA sistólica sin tratamiento la media fue de 107.70 mm Hg +/- DE de 9.7 mmHg que comparado con los resultados obtenidos de un estudio realizado en Holanda, se puede decir que la edad guarda un papel importante en relación a la tensión arterial ya que la media de TA sistólica del grupo de pacientes holandés fue de 120.8 mm Hg +/- DE 1.5. Sin embargo, a pesar de que todas las pacientes del estudio no eran hipertensas, el rango de edad fue de 44-55.3 años.<sup>49</sup>

Los resultados obtenidos del perfil lipídico de nuestra población mexicana con diagnóstico de FOP en comparación con la población anglosajona de un estudio de FOP en relación a TG, CT y LDL- C todos las medias de nuestra población, si bien no se encuentran en rangos anormalmente elevados, si muestran una elevación notable con respecto a la población anglosajona con FOP, en donde las medias se encontraron dentro de rangos óptimos, de la siguiente manera: CT 185.32 mg/dl, TG 91.14 mg/dl, LDL-C 110.4 mg/dl. Ésto podría deberse a que, en general, existe una mayor educación social en lo que respecta a medidas dietéticas y mayor cultura de ejercicio entre la población joven de Estados Unidos en comparación con los países en desarrollo.<sup>48</sup>

En cuanto a los valores de glucosa sérica en ayuno (GSA) en donde la media fue 95.40 mg/dl +/- DE de 41.60 se puede decir que en un estudio realizado por Durán y colaboradores sobre la relación de trastornos endócrinos en pacientes con FOP en una población cubana, los autores concluyeron que las pacientes con FOP no suelen presentar alteraciones clínicas ni humorales del metabolismo de la glucemia.<sup>22</sup>

En lo que corresponde a los valores de E2 en donde el promedio fue 27.51pg/ml +/- DE de 32.49; en comparación con el estudio realizado por *Knauff y colaboradores* (media de E2 38.13pg/ml), se puede decir que ambas poblaciones de pacientes con FOP, se encuentran dentro de rangos normales estrogénicos. Sin embargo, los niveles de FSH se encuentran por arriba de 25 mUI/ml necesarios para el diagnóstico de FOP, siendo de hasta 79.5 mUI/ml +/- 42.3 en el estudio de *Knauff*.<sup>48</sup>

En relación al RCV por edad, en nuestro estudio, la mayoría de las pacientes 72% obtuvieron el 1.2% de RCV a 10 años y sólo el 26.9 % tuvo un RCV del 1.7. Esto es de importancia ya que la literatura nos dice que los factores de riesgo de la enfermedad cardiaca influyen en la edad a la que se ocurre la menopausia y no al contrario. En la evaluación prospectiva de las mujeres durante la transición a la menopausia – *Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)* – el antecedente de enfermedad cardiaca se relacionó de manera independiente con una menopausia temprana. Otros autores mencionan que el riesgo de enfermedad cardiovascular también parece incrementarse. Se ha estimado que quienes experimentan la menopausia a la edad de 35 años o antes tienen un Riesgo Relativo 2.8 veces mayor de padecer infarto del miocardio.<sup>39</sup>

En cuanto al tabaquismo, se sabe que acelera la edad de la menopausia en aproximadamente 1.5 años, con una relación dependiente de la dosis entre el número de cigarrillos fumados y la duración del tabaquismo. Los autores mencionan que el tabaco es el factor de riesgo prevenible más importante de ECV en mujeres. Una mujer que fuma tiene 2 a 6 veces más probabilidad de sufrir un ataque cardíaco que las que no fuman. En nuestro estudio se encontró que 83.9% de las pacientes tuvieron 1.2% de RCV según la puntuación de Framingham y sólo el 15.1% obtuvo el 2% de RCV. Sin embargo, si una mujer deja de fumar, no importa cuánto tiempo o qué tanto ha fumado, su riesgo de ECV disminuye rápidamente, según los lineamientos de la *AHA*.<sup>39,47</sup>

Aunque en nuestra evaluación únicamente el 6.5% de las pacientes padecían Diabetes Mellitus tipo 2, correspondiendo a un RCV de 2.4%, se sabe que la paciente con este padecimiento se considera como “en alto riesgo” de padecer cualquier ECV según la *AHA*, de ahí la importancia de realizar cambios en el estilo de vida a edad temprana.<sup>39</sup>

En relación al porcentaje de riesgo obtenido de las pacientes al asociarlo con los rangos de CT existe una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) al igual que al correlacionar el porcentaje de riesgo por CT con HDL-C se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.027$ ); además se encontró que existe una relación entre los porcentajes dados de la escala de puntuación de riesgo cardiovascular con los rangos de LDL- C ( $p \leq 0.045$ ). Se encuentra entonces que los resultados obtenidos son consistentes con los que se muestran algunos autores, sin embargo, los mismos autores mencionan que son necesarios más estudios que evalúen la relación de anomalías en perfil de lípidos y subgrupos con diagnóstico de FOP.

En la literatura actual, muy pocos datos sustentan la relación de la menopausia prematura con un elevado IMC. Sin embargo, es bien sabido que mujeres con IMC en rangos de obesidad, se consideran por la *AHA* y el *ATP III* como “*en riesgo*” de padecer una ECV. En nuestro estudio se encontró una correlación de 0.282 ( $p \leq 0.006$ ) con el peso de las pacientes; y otra correlación con el IMC de la cual fue de 0.218 ( $p \leq 0.037$ ).<sup>39</sup>

En el caso de perfil hormonal ovárico se observó una correlación del HDL- C con FSH de 0.218 con significancia estadística de 0.037, al igual que con LH de 0.225 ( $p < 0.031$ ). En la literatura actual existe muy poca información al respecto, en un estudio realizado en 40 mujeres con ciclos menstruales regulares en combinación con niveles de FSH elevados como signo de envejecimiento ovárico, se encontraron elevación en los niveles de CT y LDL- C y no se encontraron diferencias en HDL- C o TG comparado con mujeres con niveles normales de FSH. En pacientes con FOP sólo se encontró un estudio en donde se concluye que el cese de la función ovárica a una edad temprana (< 40 años) induce elevación en los niveles de TG, probablemente en relación a una disminución en la sensibilidad de la insulina.<sup>39,48</sup>

## CONCLUSIONES.

La falla ovárica prematura es una patología que puede ser causada por muchos factores, entre los más destacados se encuentran los inmunológicos, genéticos y iatrogénicos.

En cuestión de terminología todavía no existe una unificación de criterios aceptada universalmente, lo que pudiera ocasionar un diagnóstico y por lo tanto un manejo inadecuado de la paciente con esta patología, que puede repercutir tanto en su vida reproductiva como en el desarrollo de complicaciones a largo plazo.

Se puede decir que el estado menopáusico secundario a la FOP, está relacionado con un incremento en el riesgo cardiovascular, sin embargo, hacen falta más estudios y de mayor impacto estadístico enfocados a este grupo de población.

A pesar de que la escala de puntuación de *Riesgo Cardiovascular de Framingham* es un método aceptado y utilizado mundialmente, se debe tomar en cuenta que, tal y como mencionan algunos autores, el hecho de que se obtenga un riesgo cardiovascular <20%, no significa que se deba dar por sentado que dicha paciente no desarrollará alguna enfermedad cardiovascular.

Se debe manejar a la paciente integralmente, ya que, a pesar de que muchos factores de riesgo aún son considerados como menores, también deben ser tomados en cuenta para la valoración global.

Es importante mencionar que los diferentes esquemas que existen para estratificar el RCV no son perfectos y tampoco dogmas, son guías.

La Terapia Hormonal de Reemplazo no tiene una relación directa en la disminución de riesgo cardiovascular de acuerdo a múltiples estudios alrededor del mundo. Sin embargo, este tratamiento tiene el beneficio de dar mejoría en sintomatología relacionada a hipoestrogenismo. Se debe individualizar su uso en este grupo de pacientes en específico.

Resulta imprescindible el adecuado consejo médico para aclarar dudas acerca de la fertilidad, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, herencia y factores psicológicos.

Una de las intenciones de este trabajo es que pueda servir como base para abrir nuevas líneas de investigación que lleven a la realización de otro tipo de estudios, que nos permitan obtener resultados con mayor validez científica y así, de más utilidad clínica.

## CAPÍTULO 5

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speroff L, Fritz MA. Endocrinología ginecológica, clínica y esterilidad. 2ª ed. en español. Madrid: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006.
2. Castelo- Branco C, Del Río Holgado J, Colodrón A. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción, tomo 2; Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 1344-50.
3. Callejo J, Coroleu B. Fallo ovárico prematuro; Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
4. Jolande G. van der Stege, MD, Henk Groen, MD, PhD, Saskia J. N. van Zadelhoff, MD. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*, Vol. 15, No. 1, 2008; 15: 23-31.
5. Chang MY, Chiang MI, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 1998; 69: 505-10.
6. Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. 2009; *N Engl J Med*; 5: 360-6.
7. Davis SR. Premature ovarian failure. *Maturitas Journal of the Climateric and Postmenopause*. 1996; 23:1.
8. Progetto Menopausa Italia Study Group. Premature ovarian failure: frequency and risk factors among women attending a network of menopause clinics in Italy. *BJOG*. 2003; 110; 1-59.
9. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1986; 67: 604-6.
10. Conway GS. Clinical manifestations of genetic defects affecting gonadotrophins and their receptors. *Clin Endocrinol*. 1996; 45: 657-63.
11. Scaglia, J. Falla ovárica prematura. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2007; 44:242-247.
12. Prueitt RL, Chen H, Barnes RI, Zinn AR. Most X; autosomes translocations associated with premature ovarian failure do not interrupt X- linked genes. *Cytogenet Genome Res*. 2002; 97: 32-8.
13. Zinn AR, Ross JL. Turner Syndrome and haplo-insufficiency. *Curr Opin Genet Dev*. 1998; 8:322-7.
14. Loughlin SA, Redha A, Mc Iver J, Boyd E, Carothers A, Connor JM. Analysis of the origin of Turner's syndrome using polymorphic DNA probes. *J Med Genet*. 1991; 28:156-8.
15. Holland CM. 47XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2001; 14: 77-80.
16. Deepti G, Conway G. Premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2005; 11: 391-410.
17. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 1998; 13: 1184-87.
18. Toledo SPA, Brunner HG, Kraaij R, et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46, XX female. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3850-4.

19. Harris SE, Chand AL, Winship IM, et al. Identification of novel mutation in FOXL2 associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8: 729-33.
20. Dixit H, Deendayal M, Singh L. Mutation analysis of the mature peptide region of inhibin genes in Indian women with ovarian failure. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1760-4.
21. Jones GS, De Moraes- Ruehsen M. A new síndrome of amenorrhea in association with hipergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol.* 1969; 104:597-600.
22. Padrón Durán R, Sell Lluveras J, Montejo L. Búsqueda de trastornos endócrinos en pacientes con Falla Ovárica Prematura. *Rev Cubana Endocrinol.* 2001; 12(3): 145-50.
23. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Upd.* 2001; 7: 535-43.
24. Brydoy M, Fossa SD, Dahl O, Bjoro T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cáncer survivors. *Acta Oncol.* 2007; 46:480-9.
25. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature menopause in survivors of childhood cáncer: a report from the childhood cáncer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 890-6.
26. Di Prospero F, Luzzi S and Iacopini Z) Cigarette smoking damages women's reproductive life. *Reprod Biomed Online.* 2004; 8:246–247.
27. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update.* 2002; 8:141-54.
28. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1989; 51: 651-4.
29. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol Bw, Habbema JD, Te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1091-100.
30. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as a predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod.* 2005; 20: 915-22.
31. Welt CK, Mc Nocholl DJ, Taylor AE, May JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:105-11.
32. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction.* 2006; 131: 1-9.
33. Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE. Pronostic assesment of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 1995; 63:1-11.
34. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006; 12: 685-718.
35. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparision of endocrine tests with respect to their predictive value on

- the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment results of a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2003; 18:1422-7.
36. Bancsi L, Broekmans F, Looman C, Habbema D, Te Velde E. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004; 81: 35-41.
  37. Hendriks D, Kwee J, Mol B, Te Velde E, Broekmans F. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta- analysis of ovarian volumen and antral follicle count. *Fertil Steril.* 2007; 87: 764-75.
  38. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil Steril.* 2003; 79: 190-7.
  39. North American Menopause Society. *Menopausia: Guía práctica para el médico, traducción de la 3ª edición.* México. Nieto Editores. 2007.
  40. 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: 483-92.
  41. Van der Voort DJM, Van del Weijer PHM. Early menopause: increased fracture risk al older age. *Osteoporos Int* 2003; 14: 525-30.
  42. Kalantaridou S, Calis K, Mazer NA, Godoy H, Nelson LL. A pilot study of an investigational testosterone transermal patc system in Young women with spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6549-52.
  43. Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. Programa de Actualización Contínua en Ginecología y Obstetricia (PAC GO- 3). México. Intersistemas editores 2008. 1-169.
  44. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause.* 2006; 13: 265-79.
  45. Martínez Réding. J Estratificación de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex.* 2006; 76:176-181.
  46. Dawber, Thomas R. *The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease, 1980.* Cambridge, Mass. Harvard University Press.
  47. D'Agostino, Vasan, Pencina, Wolf, Cobain, Massaro, Kannel. A General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham. Heart Study. *Am Heart J.* 2000. 120: 963-9.
  48. Knauff Erik A, Westverl Hendrika MD, Goverde Angelique J MD. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008; 15: 919-23.
  49. Peters H. W, Westendorp C.D, Hak A.E, Grobbee D.E. Menopausal status and risk for cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine.* 1999; 246: 521-28.

## CAPÍTULO 6

### ANEXO 1

#### ESCALA DE PUNTUACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR A 10 AÑOS DE FRAMINGHAM.

PASO 1	
EDAD	PUNTOS
30-34	0
35-39	2
40-44	4
45-49	5
50-54	7
55-59	8
60-64	9
65-69	10
70-74	11

PASO 2	
COLESTEROL TOTAL(mg/dl)	PUNTOS
<160	0
160-199	1
200-239	3
240-279	4
>=280	5

PASO 3	
HDL (mg/dl)	PUNTOS
<35	2
35-44	1
45-49	0
50-59	-1
>= 60	-2

PASO 4		
PRESIÓN (mmHg)	ARTERIAL SISTÓLICA	
	SIN TRATAMIENTO	CON TRATAMIENTO
	PUNTOS	PUNTOS
<120	-3	-1
120-129	0	2
130-139	1	3
140-159	2	5
>=160	5	7

PASO 5	
DIABETES	PUNTOS
NO	0
SI	4

PASO 6	
TABAQUISMO	PUNTOS
NO	0
SI	3

PASO 7	
SUMA DE PASOS	1-6
EDAD	
COLESTEROL	
HDL	
PRESIÓN SISTOLICA (CON / SIN TRATAMIENTO)	
DIABETES	
TABAQUISMO	
TOTAL	

PASO 8	CARDIOVASCULAR (RCV)		
RIESGO	RCV A 10 AÑOS	TOTAL PUNTOS	RCV A 10 AÑOS
TOTAL PUNTOS			
-2 o <	<1%	10	6.3%
-1	1.0%	11	7.3%
0	1.2%	12	8.6%
1	1.5%	13	10.0%
2	1.7%	14	11.7%
3	2.0%	15	13.7%
4	2.4%	16	15.9%
5	2.8%	17	18.5%
6	3.3%	18	21.5%
7	3.9%	19	24.8%
8	4.5%	20	28.5%
9	5.3%	21 o +	>30%%

## ANEXO 2

**TABLA No. 1**

**EDAD, PESO Y TALLA**

	N	Rango	Media	DE	
<b>EDAD</b>	92	23.00	31.065 2	5.0705	
<b>PESO</b>	92	105.60	64.188 0	13.720 6	
<b>TALLA</b>	92	.34	1.5695	6.3180 2	

**TABLA No. 2**

**TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA**

	N	Rango	Media	DE	
<b>TA SISTOLICA CON TX</b>	5	30.00	120.0000	12.2474	
<b>TA SISTOLICA SIN TX</b>	87	40.00	107.7011	9.7290	
<b>FREC. CARD</b>	92	40.00	69.3587	10.5378	

**TABLA No. 3**

**PERFIL LIPÍDICO**

	N	Rango	Media	DE	
<b>TG</b>	92	1362.000	168.7608 7	169.8699 2	
<b>CT</b>	92	348.00	193.3696	46.0505	
<b>HDL- C</b>	92	61.00	47.8772	13.6027	
<b>LDL- C</b>	92	195.00	117.5870	35.1143	

**TABLA No. 4**

**VALORES DE GLUCOSA**

	N	Rango	Media	DE
<b>GLUCOSA</b>	92	383.00	95.402	41.6009

**TABLA No. 5**

**PERFIL HORMONAL**

	N	Rango	Media	DE
<b>ESTRADIOL</b>	92	179.00	27.5141	32.4967
<b>HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE</b>	92	169.76	48.2865	29.8609
<b>HORMONA LUTEINIZANTE</b>	92	89.11	24.6132	17.1544

**TABLA No. 6**

**PUNTUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR EDAD**

	Puntaje por edad	Frecuencia N	%
	0.00	67	72.0
	2.00	25	26.9
	Total	92	98.9
<b>Total</b>		92	100.0

**TABLA No. 7**

**PUNTUACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR EL COLESTEROL TOTAL**

	Puntaje por edad	Frecuencia N	%
	.00	16	17.2

	1.00	40	43.0	
	3.00	27	29.0	
	4.00	5	5.4	
	5.00	4	4.3	
	Total	92	98.9	
<b>Total</b>		93	100.0	

**TABLA No. 8**

PUNTUACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR ALTERACIONES EN HDL-c

		<b>Frecuencia N</b>	<b>%</b>	
<b>Puntaje</b>	-2.00	18	19.4	
	-1.00	17	18.3	
	.00	14	15.1	
	1.00	28	30.1	
	2.00	15	16.1	
	Total	92	98.9	
<b>Total</b>		93	100.0	

**TABLA No. 9**

PUNTUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR DIABETES MELLITUS

	<b>Puntaje</b>	<b>Frecuencia N</b>	<b>%</b>	
<b>NO DM</b>	0.00	86	92.5	
<b>SI DM</b>	4.00	6	6.5	
		92	98.9	
<b>Total</b>		92	100.0	

**TABLA No. 10**

**PUNTUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR TABACO**

	Puntaje	Frecuencia N	%
<b>NO FUMADORAS</b>	0.00	78	83.9
<b>FUMADORAS</b>	3.00	14	15.1
		92	98.9
<b>Total</b>		92	100.0

**TABLA No. 11**

**EVALUACION EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN FORMA GLOBAL A DIEZ AÑOS Y PORCENTAJE DE RCV.**

	Puntaje	N	N (%)	% RCV
	-1.00	14	15.1	1
	0.00	7	7.5	1.2
	1.00	10	10.8	1.5
	2.00	9	9.7	1.7
	3.00	10	10.8	2
	6.00	7	7.5	3.3
<b>Total</b>		92	100.0	

**TABLA No. 12.**

**EVALUACIÓN GLOBAL DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y EDAD DE LAS PACIENTES**

		EDAD DE LAS PACIENTES					Total
	% DE RCV	<19 *	20 - 24	25 -29	30 - 34	35 -39	
					1		1
	5.3					1	1
	2		2		3	5	10
	2.4				2	1	3
	2.8			2	2	1	5

	<1	1	4	3	13	2	23
	6.3				1		1
	7.3					1	1
	9.3					1	1
	3.3			2	4	1	7
	1	1	1	3	8		13
	1.5	1	1	1		7	10
	1.2			3	2	2	7
	1.7	1		1	4	3	9
Total		4	8	15	40	25	92

**TABLA No. 13**  
**EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS CARDIOVASCULARES GLOBALES CON RANGOS DE COLESTEROL TOTAL**

	% DE RCV	RANGOS DE COLESTEROL TOTAL					TOTAL
		<159*	160 A 199*	200 a 239*	240 a 279*	> 280*	
				2			2
	5.30		1				1
	2.00	1	2	4	2		9
	2.40			2		1	3
	2.80	1	3	1			5
	<1	5	14	4			23
	6.30				1		1
	7.90			1			1
	3.90				1		1
	3.30	2		3		2	7
	1.00	2	9	2			13
	1.50	3	5	2			10
	1.20		4	2	1		7
	1.70	2	2	4		1	9
TOTAL		16	40	27	5	4	92

$p \leq .001$   
 \*mg/dl

**TABLA No. 14**

**EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS CARDIOVASCULARES GLOBALES CON RANGOS DE HDL**

		RANGOS DE HDL- C					TOTAL
	% DE RCV	> 34*	35 a 44*	45 a 49*	50 a 59*	>60*	
					1	1	2
	5.30					1	1
	2.00	2	2	3	1	1	9
	2.40	1	1	1			3
	2.80	3	1			1	5
	<1		3	1	8	11	23
	6.3	1					1
	7.1	1					1
	3,9		1				1
	3.3	1	4	2			7
	1	1	8		3	1	13
	1.5	1	5	2	1	1	10
	1.2	2		2	2	1	7
	1.7	2	3	1	2	1	9
<b>TOTAL</b>		15	28	12	18	19	92

$p \leq .027$   
\*mg/dl

**TABLA No. 15**  
**EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS CARDIOVASCULARES GLOBALES CON RANGOS DE LDL**

		RANGOS DE LDL- C				TOTAL
	% DE RCV	<34*	35 a 44*	45 a 49*	50 a 59*	
		1		1		2
	5.3	1				1
	2	3	4	2		9
	2.4	1	1		1	3
	2.8	4	1			5

	<1	20	2	1		23	
	6.3	1				1	
	7.3			1		1	
	3.9		1			1	
	3.3	3	2	1	1	7	
	1	10	3			13	
	1.5	7	2	1		10	
	1.2	3	4			7	
	1.7	6	2		1	9	
<b>TOTAL</b>		60	22	7	3	92	

$P \leq .045$

\*mg/dl

**TABLA No. 16**

**EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS CARDIOVASCULARES GLOBALES CON LOS RANGOS DE GLUCOSA**

		RANGOS DE GSA		TOTAL	
	% DE RCV	$\geq 126^*$	$< 126^*$		
			2	2	
	5.3		1	1	
	2		9	9	
	2.4		3	3	
	2.8		5	5	
	<1		23	23	
	6.3		1	1	
	7.3	1		1	
	3.9		1	1	
	3.3	1	6	7	
	1		13	13	
	1.5		10	10	
	1.2		7	7	

	1.7	1	8	9	
<b>TOTAL</b>		3	89	92	

$p \leq .000$

\*mg/dl

**TABLA No.17**

**CORRELACIONES DE LOS INDICADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CON VARIABLES CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE FOP.**

		<b>PUNTUACION DE RCV</b>	<b>EDAD</b>	<b>PESO</b>	<b>IMC*</b>
<b>PUNTUACIÓN DE RCV</b>	$\rho$	.	.906	<b>.006</b>	<b>.037</b>
	N	92	92	92	92
<b>EDAD</b>	$\rho$	.906	.	.341	.174
	N	92	92	92	92
<b>PESO</b>	$\rho$	<b>.006</b>	.341	.	<b>.000</b>
	N	92	92	92	92
<b>IMC*</b>	$\rho$	<b>.037</b>	.174	<b>.000</b>	
	N	92	92	92	92

\*IMC= Índice de Masa de Corporal.

**TABLA No. 18**

**CORRELACIÓN ENTRE EL PERFIL LIPÍDICO Y EL PERFIL HORMONAL**

		<b>TG</b>	<b>CT</b>	<b>HDL- C</b>	<b>LDL- C</b>	<b>ESTRADIOL</b>	<b>FSH</b>	<b>LH</b>
<b>TG</b>	$\rho$		<b>.000</b>	<b>.002</b>	.199	.526	.132	.125
	N	92	92	92	92	92	92	92
<b>CT</b>	$\rho$	<b>.000</b>	.	.399	<b>.000</b>	.260	.937	.645
	N	92	92	92	92	92	92	92
<b>HDL- C</b>	$\rho$	<b>.002</b>	.399	.	.999	.378	<b>.037</b>	<b>.031</b>
	N	92	92	92	92	92	92	92
<b>LDL- C</b>	$\rho$	.199	<b>.000</b>	.999	.	.732	.281	.812
	N	92	92	92	92	92	92	92

<b>ESTRADIOL</b>	p	.526	.260	.378	.732	.	.312	.572	
	N	92	92	92	92	92	92	92	
<b>FSH</b>	p	.132	.937	<b>.037</b>	.281	.312	.	<b>.000</b>	
	N	92	92	92	92	92	92	92	
<b>LH</b>	p	.125	.645	<b>.031</b>	.812	.572	<b>.000</b>	.	

### ANEXO 3

FIGURA No.1 FSH y LDL - C

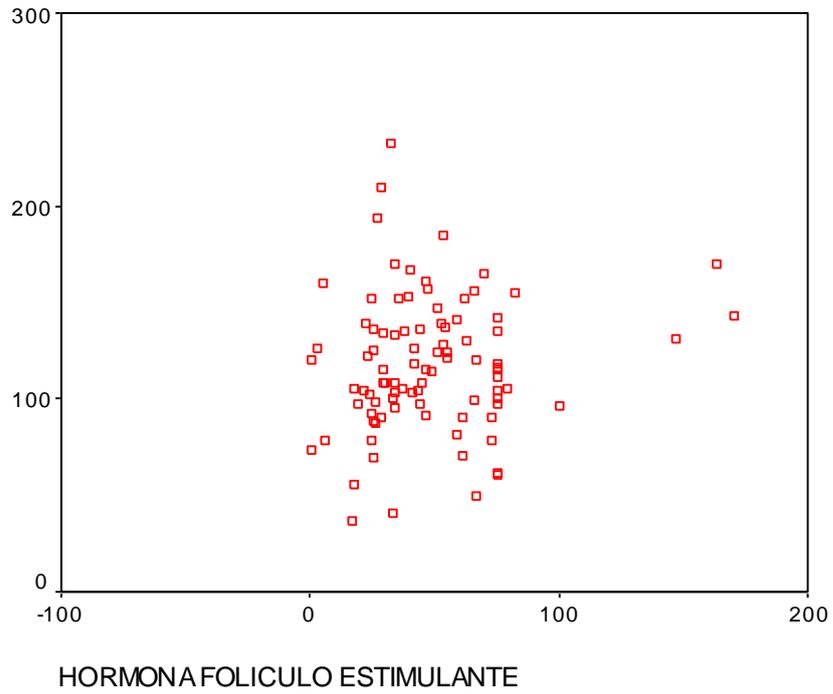
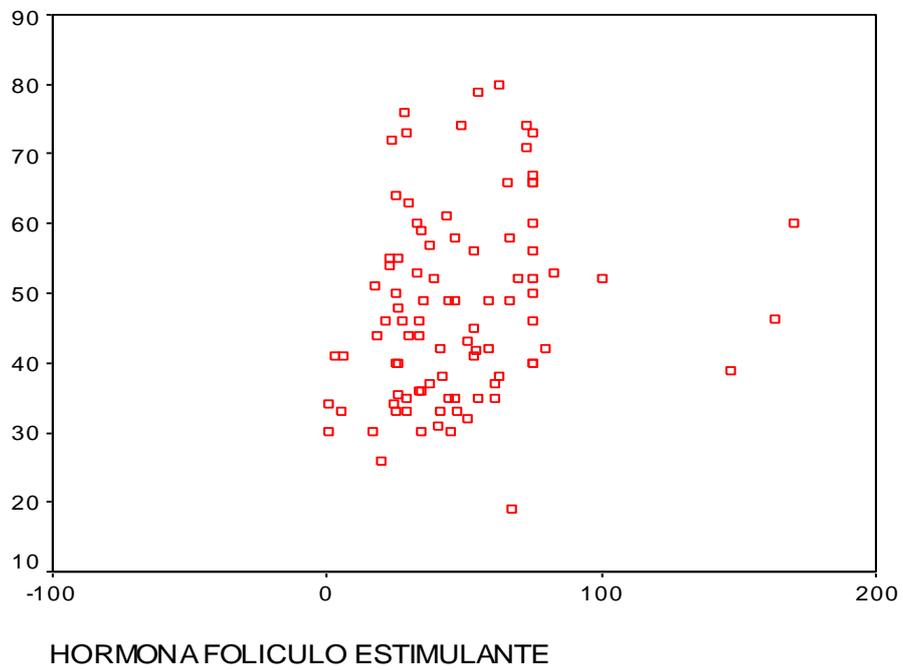


FIGURA No. 2. FSH y HDL-c



# Introducción

La ingeniería de yacimientos se puede definir como la aplicación de los principios científicos a los fenómenos que surgen en el movimiento de los fluidos durante el desarrollo y explotación de yacimientos de gas o de petróleo, con objeto de desarrollar y producir campos con una alta recuperación de hidrocarburos de manera económica. Las herramientas del ingeniero de yacimientos son la geología, las matemáticas aplicadas y las leyes fundamentales de la física y química que rigen el comportamiento de los fluidos que se encuentran en la roca del yacimiento. Con estas bases el ingeniero puede plantear soluciones a diversos problemas como los surgidos, al intentar explotar yacimientos invadidos por agua.

Como ya se menciona un problema habitual al que se enfrenta el ingeniero petrolero, es la invasión de agua en pozos productores de hidrocarburos. En este sentido el ingeniero petrolero tiene varias salidas al problema de invasión de agua, una de estas soluciones es la recuperación secundaria la cual se basa en la inyección de agua (llana) o gas natural, lo cual permite recuperar hasta un 50% adicional después de una primera etapa de explotación. También se puede sustentar en los casos que se ameriten la implementación de métodos de recuperación mejorada, como puede ser inyección de polímeros o desplazamiento de forma miscible. Que son métodos específicos a solucionar una invasión de agua.

En la literatura se menciona el método de doble desplazamiento como una posible solución, para yacimientos que están en etapa avanzada de explotación, teniendo como característica primordial, la invasión de pozos por agua; esta agua puede provenir de una inyección antecesora de agua como método de recuperación adicional de hidrocarburos o simplemente pudo provenir de un acuífero relacionado con el yacimiento. El doble desplazamiento es un proceso mediante el cual se puede recuperar el aceite entrampado en la zona invadida usando el principio de drena gravitacional.

En el presente trabajo se describirá de una forma rápida y sencilla los pasos que se siguieron en pruebas de doble desplazamiento efectuadas en cuatro núcleos de la brecha del paleoceno, rocas denominadas como naturalmente fracturadas o con doble porosidad, con el fin de dar un panorama general de la experimentación y poder interpretar los resultados; que en nuestro caso estos pueden describirse como alentadores para poder establecer las bases para otro método de explotación probable para la brecha del paleoceno.

## **CAPITULO 7.**

### **CURRICULUM VITAE**

**Nombre: Heidy Ortiz Reyes.**

**Edad: 27 años**

**Nacionalidad: Mexicana.**

**Dirección: Lago Merú 50, Int. 104, Col Granada. México, D.F.**

**E- Mail: heidyort@hotmail.com**

#### **FORMACIÓN PREVIA.**

**Médico Cirujano: Universidad Autónoma de Guadalajara.**

#### **TRABAJO INSTITUCIONAL.**

**Médico de Postgrado: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (actualmente cursando el cuarto año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia.)**

**Médico Rural: Universidad Autónoma de Guadalajara.**

**Internado Rotatorio: Hospital Español de México. SBE.  
México, D.F.**