



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**“FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN DE LA  
FUNCIÓN OVÁRICA EN MUJERES CON INSUFICIENCIA  
OVÁRICA PREMATURA IDIOPÁTICA INCIPIENTE”**

**TESIS**

Que para obtener el título de  
**ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA  
REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA  
JULIANA TAMAYO MUÑOZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR JULIO CESAR ROBERTO MAYORGA CAMARGO**  
Departamento de Biología de la Reproducción  
Humana,  
“Dr. Carlos Gual Castro”

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**México, Ciudad de México**

**2018**



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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**TÍTULO DE LA TESIS: “FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA EN MUJERES CON INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA IDIOPÁTICA INCIPIENTE”**

---

Dr. Sergio Ponce de León

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

Dr. Fernando Larrea Gallo

Titular del curso y jefe del departamento de Biología de la Reproducción Humana

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

Dr. Julio César Roberto Mayorga Camargo

Director de tesis

Médico adscrito al departamento de Biología de la Reproducción Humana

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

Dra Martha Margarita Durand Carbajal

Profesora adjunta al curso de Biología de la Reproducción Humana

Médico adscrito al departamento de Biología de la Reproducción Humana

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

***“FACTORES ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN  
OVÁRICA EN MUJERES CON INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA  
IDIOPÁTICA INCIPIENTE”***

Tamayo-Muñoz J<sup>1</sup>., Mayorga-Camargo JCR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Residente de la subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

<sup>2</sup> Médico Adscrito Departamento de Biología de la Reproducción Humana,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Correspondencia:

Juliana Tamayo Muñoz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México, México

Correo electrónico: julianatamayo22@gmail.com

1. TITULO .....	5
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	5
3. MARCO TEÓRICO .....	5
Insuficiencia ovárica prematura .....	6
4. JUSTIFICACIÓN .....	9
5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....	9
6. OBJETIVOS .....	9
6.1 General .....	9
6.2 Específicos .....	9
7. METODOLOGÍA.....	10
7.1 Diseño del estudio .....	10
7.2 Población del estudio .....	10
7.3 Criterios de inclusión .....	10
7.4 Criterios de exclusión.....	10
7.5 Criterios de eliminación del análisis .....	10
7.6 Tamaño de la muestra .....	10
7.7 Descripción del método.....	10
8. RIESGOS DEL ESTUDIO .....	11
9. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	11
9.1 Población de análisis.....	11
9.2 Análisis estadístico.....	11
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	12
11. RESULTADOS.....	12
11.1 Conformación de la muestra final .....	12
11.2 Características clínicas de la muestra .....	13
11.3 Concentraciones hormonales al momento del diagnóstico .....	14
11.4 Recuperación de la función ovárica en pacientes con IOP incipiente .....	16
12. DISCUSIÓN .....	16
13. CONCLUSIONES.....	17
14. BIBLIOGRAFÍA .....	19
15. ANEXOS.....	20

## **1. TITULO**

Factores asociados a la recuperación de la función ovárica en mujeres con insuficiencia ovárica prematura idiopática.

## **2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

La falla ovárica prematura se presenta en mujeres jóvenes que con frecuencia no han satisfecho sus deseos reproductivos y, dado que está asociada con hipoestrogenismo, se considera que puede tener influencia en morbilidad y mortalidad prematuras.

La insuficiencia ovárica prematura idiopática suele tener un curso intermitente e impredecible, con periodos de recuperación de la función ovárica e incluso embarazos espontáneos. Hasta ahora no se conocen por completo los factores asociados con la recuperación de la función ovárica observada en pacientes con diagnóstico de IOP idiopática.

## **3. MARCO TEÓRICO**

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación; su diagnóstico se determina de manera retrospectiva cuando una mujer ha permanecido 12 meses consecutivos en amenorrea, en ausencia de causas patológicas o fisiológicas que lo expliquen. La menopausia ocurre, en mujeres caucásicas, en una edad promedio entre 51 y 53 años, y es un reflejo de la depleción “fisiológica” completa o casi completa del capital folicular ovárico.

Con la edad hay una disminución tanto en la calidad como en la cantidad del acervo folicular, esta disminución comienza años antes de que ocurran cambios en el patrón menstrual o amenorrea permanente.

El envejecimiento ovárico “fisiológico”, que se traduce clínicamente como el periodo de transición a la menopausia, ocurre por la pérdida de los ovocitos competentes; y ha sido estudiado en términos del patrón de cambio en las concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol (E2).

En un estudio longitudinal de mujeres seguidas durante la transición a la menopausia (1) (*Study of Women's Health across the Nation –SWAN–*) se evaluaron las concentraciones anuales de FSH y estradiol de manera prospectiva en mujeres con ciclos menstruales regulares y con edades comprendidas entre 42-52 años al momento del ingreso al estudio y en las cuales se documentó la fecha de la última menstruación (FUM) para determinar el patrón de cambio de la FSH en relación con la edad al momento de la FUM.

Se describió el patrón de cambio así: al momento del ingreso al estudio (cuando las mujeres aún tenían ciclos menstruales regulares), la mediana de las concentraciones de FSH fue 19.25 U/L, con rango intercuartil de 20.94 U/L. Durante el seguimiento, observó que la FSH comienza a elevarse desde 6.10 años previos a la FUM, con una aceleración 2.05 años previos a la FUM y una desaceleración que comienza 0.20 años posteriores a la FUM. Los promedios de las concentraciones de estradiol tienen un comportamiento más variable, presentando una disminución 2.03 años previos al último sangrado menstrual, teniendo su mayor nivel de disminución alrededor de la FUM y estabilizándose posteriormente a los 2.17 años tras la FUM.

Es de resaltar que este patrón de cambio en las concentraciones de FSH y estradiol no varía en relación con la edad de la mujer al momento de la última menstruación, etnia, peso o condición de fumadora de la paciente.

### **Insuficiencia ovárica prematura**

La menopausia antes de los 40 años se considera anormal y actualmente se conoce como insuficiencia ovárica prematura (IOP). Fue descrita por primera vez en 1942 por Albright (2) y actualmente se reconoce como un síndrome caracterizado por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años; y según las guías de la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción Humana (*ESHRE, por sus siglas en inglés*), los criterios diagnósticos son:

- Edad menor de 40 años
- Amenorrea de al menos cuatro meses, y
- Dos determinaciones de hormona folículo estimulante (FSH) elevadas (>25 U/L) con al menos un mes de intervalo entre las determinaciones (3).

Previamente se había denominado como “menopausia prematura” o “falla ovárica prematura”; sin embargo estos términos se consideran inexactos (4) debido a que ambas entidades no obedecen al mismo mecanismo fisiopatológico y a que el curso de la insuficiencia ovárica prematura, a diferencia de la menopausia, puede ser intermitente e impredecible (5), con periodos de disfunción ovárica en los cuales se puede encontrar FSH elevada (en rangos posmenopáusicos) y periodos en los cuales hay recuperación de la función ovárica y por lo tanto, concentraciones de FSH esperadas para la edad de la paciente. Además, algunas mujeres pueden producir estradiol y ovular de manera intermitente, presentar ciclos menstruales regulares de nuevo e incluso, en el 5% al 10% de los casos concebir y llevar embarazos que terminen en productos sanos (6).

Las manifestaciones clínicas de la IOP pueden ser de 3 tipos (6) de acuerdo a las características del ciclo menstrual, concentraciones de FSH y a la fertilidad. Así, se habla de una forma oculta cuando los ciclos menstruales son regulares, las concentraciones de FSH son normales (entendidas como menores de 25 UI/mL), pero la fertilidad se encuentra disminuida; una forma bioquímica en donde los ciclos menstruales aún son regulares pero las concentraciones de FSH se encuentran elevadas y la fertilidad se encuentra disminuida, y una forma establecida en la cual ocurren irregularidades menstruales o amenorrea con elevación de las concentraciones de FSH y compromiso de la fertilidad.

Las causas de la insuficiencia ovárica prematura son heterogéneas; las formas adquiridas (iatrogénicas) son aquellas asociadas con el uso de quimioterapia, irradiación pélvica o cirugía (7); existen causas asociadas con componentes genéticos como anomalías del cromosoma X (disgenesias gonadales), o con mutaciones de genes que se han postulado como causantes de la condición y con alteraciones inmunológicas o infecciosas. En la mayoría de los casos no se identifica una causa evidente de la condición y por lo tanto se considera que se trata de una forma idiopática.

La insuficiencia ovárica puede ocurrir por uno de dos mecanismos principales: disfunción o depleción folicular. La disfunción folicular indica que los folículos primordiales se encuentran en el ovario pero una condición patológica previene su función normal, la

depleción folicular plantea que no existen folículos primordiales en el ovario, esto a su vez puede ocurrir por una falla en establecer una reserva de folículos primordiales durante el desarrollo ovárico o una destrucción acelerada de los mismos por diferentes causas, entre ellas autoinmunes o tóxicas (5).

Las consecuencias de la falla ovárica se pueden dividir en consecuencias a largo o corto plazo. Las consecuencias a corto plazo resultan principalmente de la deficiencia de estrógenos y suelen incluir síntomas vasomotores como bochornos, sudores nocturnos, palpitaciones y cefalea. Los riesgos para la salud a largo plazo son: infertilidad, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, neurológica y un riesgo incrementado de muerte prematura. Las mujeres con el diagnóstico de IOP también presentan problemas psicológicos que incluyen irritabilidad, olvidos, insomnio y pobre concentración (8).

En la falla ovárica establecida, la oportunidad de que se logre fertilidad es improbable; sin embargo, en las formas oculta e incluso bioquímica podría existir alguna posibilidad de lograr embarazo de manera espontánea o bajo técnicas de reproducción asistida, dado que se hasta el momento se conoce que esta entidad, especialmente en estos estadios, puede presentar un comportamiento intermitente, con periodos de recuperación de la función ovárica.

El restablecimiento de la función ovárica, ha sido escrito por algunos autores como la presencia de un embarazo espontáneo, la reanudación de los ciclos menstruales o la normalización de las concentraciones en suero de FSH (sin tratamiento hormonal) en mujeres con diagnóstico previo de IOP (7,9).

En este trabajo se pretende evaluar las pacientes con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura idiopática en el departamento de BR del INNSZ para determinar la proporción de pacientes que presentan restablecimiento de la función ovárica y establecer las características clínicas de las mismas que ayuden a conocer la historia natural de la condición y a plantear tratamientos específicos según las necesidades y evolución de cada paciente.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

En vista del poco conocimiento con respecto a la recuperación de la función ovárica en mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura idiopática, se considera importante ayudar a generar dicha información para comprender mejor la condición y plantear estrategias de tratamiento o preservación de la fertilidad en mujeres con periodos de recuperación de la función ovárica.

#### **5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿Cuál es la evolución de las pacientes con la forma incipiente (oculta) de insuficiencia ovárica prematura espontánea posterior al diagnóstico?
2. ¿Cuál es la proporción de mujeres que presentan recuperación de la función ovárica?
3. ¿Existen diferencias clínicas y en las determinaciones hormonales entre las mujeres que presentan recuperación de la función ovárica versus aquellas que no la presentan?

#### **6. OBJETIVOS**

##### **6.1 General**

Evaluar la evolución de las pacientes con insuficiencia ovárica prematura idiopática en términos de normalización de las concentraciones de FSH, recuperación de los ciclos menstruales y/o embarazo sin intervención.

##### **6.2 Específicos**

6.2.1. Estimar la frecuencia recuperación de la función gonadal (definida como presencia de un embarazo espontáneo, la reanudación de los ciclos menstruales –al menos dos sangrados uterinos consecutivos y en intervalos de 3 a 6 semanas, en ausencia de tratamiento hormonal– o la normalización de las concentraciones en suero de FSH).

6.2.2. Evaluar las diferencias clínicas y entre los resultados de estudios hormonales entre las mujeres que presentan recuperación de la función ovárica versus aquellas que no la presentan.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, descriptivo

### **7.2 Población del estudio**

La muestra se conformó de expedientes de mujeres con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura idiopática, atendidas en el Departamento de Biología de la Reproducción del INCMNSZ en el período de enero 2010 a mayo de 2018.

El periodo de seguimiento se establecerá como la duración entre la primera evaluación en el departamento y las últimas noticias que se hayan obtenido de la paciente (en el expediente clínico o tras contacto telefónico o vía e-mail) previo a mayo de 2018.

### **7.3 Criterios de inclusión**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de IOP idiopática.

### **7.4 Criterios de exclusión**

Expedientes de pacientes que no contaran con al menos una evaluación posterior al diagnóstico o que a pesar de tener evaluaciones no existiera registro de los datos clínicos y de laboratorio de los seguimientos.

### **7.5 Criterios de eliminación del análisis**

Inicio de terapia hormonal de reemplazo sistémica

### **7.6 Tamaño de la muestra**

La muestra estará conformada por todas las pacientes con diagnóstico de la forma incipiente de insuficiencia ovárica prematura idiopática que han sido atendidas en el departamento de Biología de la Reproducción.

### **7.7 Descripción del método**

#### *7.7.1 Proceso de selección de casos*

Se identificaron y seleccionaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura atendidas en la consulta de Endocrinología Reproductiva del Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto.

En los casos elegibles para el análisis (aquellas con diagnóstico de insuficiencia ovárica) se revisó el expediente físico y electrónico para recabar los datos clínicos y de

laboratorio en formatos previamente diseñados (*Clinical Research Form –CRF–*) que se muestra en los anexos 1 y 2.

## **8. RIESGOS DEL ESTUDIO**

No existen riesgos del estudio debido a que la información fue obtenida del expediente físico y electrónico y no se realizó ninguna intervención a las pacientes.

## **9. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

### **9.1 Población de análisis**

Con los datos clínicos y de laboratorio recabados en los CRF se generó una base de datos electrónica para su análisis.

### **9.2 Análisis estadístico**

Los casos se clasificaron de acuerdo con el cuadro clínico en las formas incipiente (oculta), bioquímica y establecida.

La forma incipiente se definió en aquellas mujeres que tuvieron: 1. Irregularidades menstruales o amenorrea de  $\geq 4$  meses de duración más y 2. Concentraciones de FSH en suero  $>11$  y  $< 25$ UI/L en dos cuantificaciones con al menos 4 semanas de diferencia.

La forma bioquímica se definió como la presencia de 1. Irregularidades menstruales o amenorrea de  $\geq 4$  meses de duración y 2. Concentraciones de FSH en suero  $>25$  UI/L en dos cuantificaciones con al menos 4 semanas de diferencia. La forma establecida se definió como la presencia de amenorrea permanente, compromiso de la fertilidad y concentraciones de FSH en rangos menopáusicos.

Se compararon las características clínicas al diagnóstico de las tres formas.

Los datos fueron resumidos de acuerdo con las características, aquellas variables dimensionales fueron resumidas en medidas de tendencia central y de dispersión, y las variables nominales mediante distribución de frecuencias.

En el grupo de la forma incipiente se evaluó la frecuencia de recuperación de la función ovárica.

Se exploró la asociación de algunas variables con la recuperación de la función ovárica.

Se consideró significancia estadística cuando  $p < 0.05$ . Se utilizó el programa estadístico SPSS 17.0.

## **10. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

No aplican

## **11. RESULTADOS**

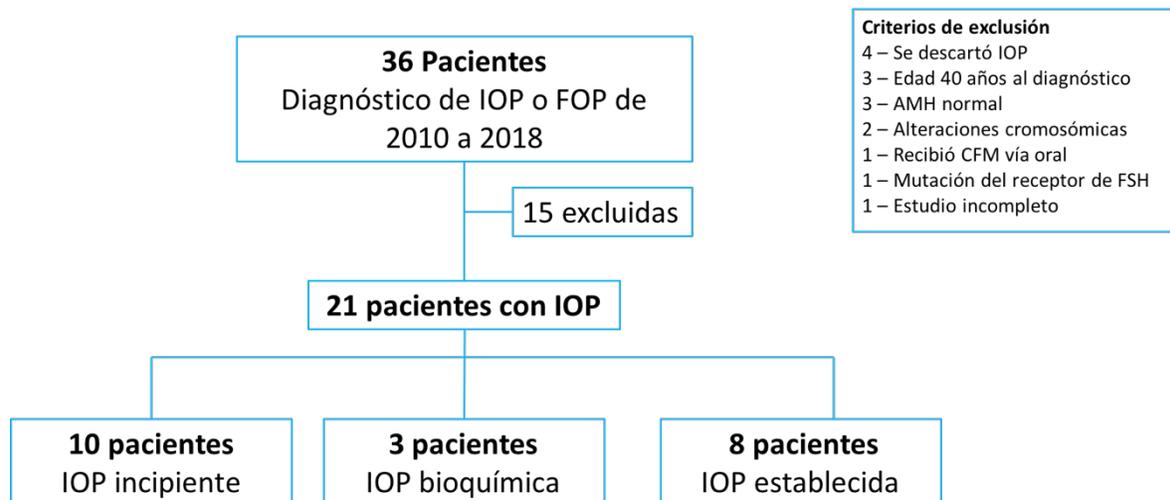
Los datos fueron recolectados de forma retrospectiva. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el primer seguimiento, y entre los diferentes seguimientos fue distinto para todos los casos observados. Se encontraron pacientes que tuvieron su primer seguimiento 1 mes después del diagnóstico y pacientes que lo tuvieron 23 meses después. Así mismo el tiempo transcurrido entre un seguimiento y otro, varió entre 1 y 29 meses. Por lo anterior no fue posible hacer comparaciones de los cambios observables entre los seguimientos de diferentes pacientes. Debido a esto, se analizaron los datos de todas aquellas pacientes que tuvieron seguimiento en un periodo aproximado de 6 meses luego del diagnóstico.

### **11.1 Conformación de la muestra final**

Treinta y seis pacientes, que consultaron en el Departamento de Biología de la Reproducción del INCMNSZ, durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y mayo de 2018, conformaron la muestra inicial con la que se realizaron los análisis. Las pacientes fueron diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura (IOP). De las 36 pacientes seleccionadas inicialmente se excluyeron 15 casos por los siguientes motivos: el diagnóstico inicial de IOP se descartó (4 casos); la paciente era mayor de 40 años al momento del diagnóstico (3 casos); las determinaciones de hormona antimülleriana eran normales (3 casos), la causa de la condición diagnosticada estaba ya identificada (4 casos) y; los estudios de la paciente estaban incompletos (1 caso).

La muestra final estuvo conformada por 21 casos, correspondientes a pacientes con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura. Para llevar a cabo los análisis la muestra de

pacientes se dividió en 3 grupos según la clasificación de IOP de Nelson, denominadas como *incipiente* (10), *bioquímica* (3) y *establecida* (8). El proceso de conformación de la muestra final y los criterios de exclusión utilizados se presentan en la figura 1, a continuación.



**Figura 1.** Conformación de la muestra de estudio.

### 11.2 Características clínicas de la muestra

Todas las pacientes analizadas tuvieron desarrollo puberal normal. El promedio de edad de menarca, espontánea en todos los casos, fue de 12 años. La menstruación tras la menarca fue regular para el 88% de las mujeres con IOP incipiente, para el 67% de las mujeres con IOP bioquímica y para el 88% de las mujeres con IOP establecida. El número de embarazos previos al diagnóstico fue 13, de los cuales 9 finalizaron con productos vivos.

Las alteraciones menstruales y la amenorrea secundaria fueron el motivo de consulta más frecuente entre las pacientes analizadas (tabla 1).

	<b>IOP Incipiente n= 10</b>	<b>IOP Bioquímica n=3</b>	<b>IOP Establecida n=8</b>
<b>Historia ginecológica</b>			
Edad a la menarca, años*	12 ± 1.33	12 ± 0.00	12.38 ± 1.40
Menarca espontánea, n(%)	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Regularidad menstrual tras la menarca, n(%)	8 (80)	2 (67)	7 (88)
Embarazos previos al diagnóstico, n	8	1	4
Partos previos al diagnóstico, n	5	1	3

<b>Historia del padecimiento</b>			
Edad al diagnóstico IOP, años*	32.32 ± 5.69	27.19 ± 6.86	30.80 ± 5.10
Sangrado espontáneo año previo al diagnóstico, n(%)	9 (90)	2 (67)	6 (75)
Motivo de consulta al diagnóstico, n(%)			
a. Irregularidades menstruales	5 (62)	2 (67)	7 (88)
b. Amenorrea secundaria	3 (38)	1 (33)	0
c. Deseo de embarazo	0	0	0

\*Expresado en media y desviación estándar

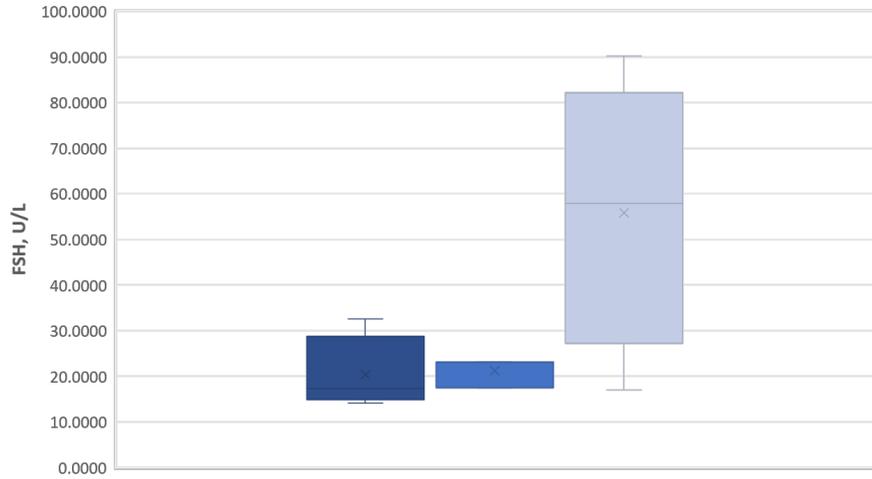
**Tabla 1.** Características clínicas en mujeres con IOP al momento del diagnóstico.

### 11.3 Concentraciones hormonales al momento del diagnóstico

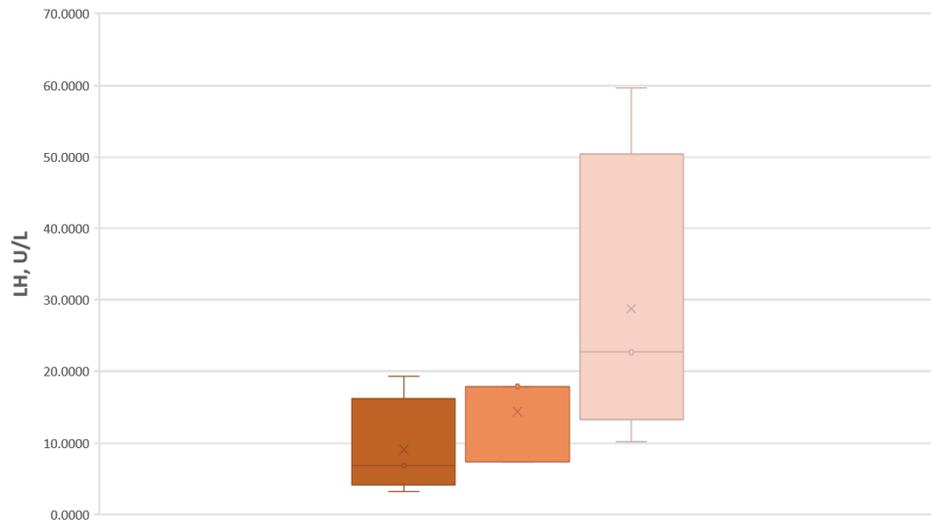
En la tabla 2 y figuras 2, 3 y 4 se presentan las concentraciones hormonales del grupo de 21 pacientes con IOP, diferenciadas según la clasificación de Nelson. Las concentraciones de FSH fueron menores en el grupo de IOP incipiente que en los otros dos, y el grupo de IOP bioquímica mostró concentraciones de FSH menores que el grupo de IOP establecida. De forma inversa, las concentraciones de estradiol fueron mayores en el grupo de IOP incipiente y menores en los grupos de IOP bioquímica y establecida, siendo la de este último la menor de todas. Estos datos permiten hablar de una función ovárica mejor preservada en los grupos de IOP incipiente y bioquímica.

	<b>Incipiente (n=10)</b>	<b>Bioquímica (n=3)</b>	<b>Establecida (n=8)</b>
FSH, U/L	17.3 (14.0-32.6)	23.1 (17.4-23.1)	57.9 (17-90)
LH, U/L	6.8 (3.2-19.32)	17.9 (7.4-17.9)	22.7 (10.1-59.6)
Estradiol, pg/mL	45.2 (32.1-67.3)	20.9 (14-20.9)	22 (5.7-25.6)

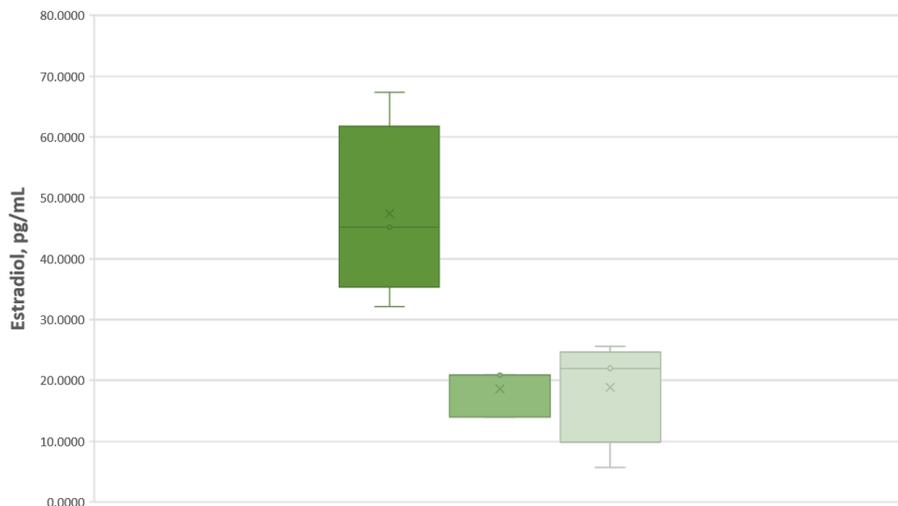
**Tabla 2.** Concentraciones hormonales en mujeres con insuficiencia ovárica al momento del diagnóstico. Datos expresados en mediana y rango intercuartilar.



**Figura 2.** Concentraciones de FSH al momento del diagnóstico en pacientes con IOP idiopática.



**Figura 3.** Concentraciones de LH al momento del diagnóstico en pacientes con IOP idiopática.



**Figura 4.** Concentraciones de estradiol al momento del diagnóstico en pacientes con IOP idiopática.

#### **11.4 Recuperación de la función ovárica en pacientes con IOP incipiente**

La recuperación de la función ovárica se presentó en 7 de las 10 pacientes clasificadas como IOP incipiente. El criterio de recuperación que se registró con mayor frecuencia fue el sangrado endometrial espontáneo (7/7), seguido de las concentraciones de FSH en suero menores a 10 U/L (5/7) y embarazo espontáneo (1/7). Cabe aclarar que una misma paciente puede presentar múltiples criterios de recuperación. En el caso que presentó embarazo espontáneo, éste ocurrió 18 meses después del diagnóstico y finalizó con la obtención de un producto vivo y sano. Ninguna de las pacientes fue sometida a técnicas de reproducción asistida.

## **12. DISCUSIÓN**

La IOP ha sido descrita en estudios previos (Bidet 2008) como una condición heterogénea, cuya manifestación clínica puede ser amenorrea, primaria o secundaria, siendo ésta última de mejor pronóstico en cuanto a la recuperación de la función ovárica. Todos los casos incluidos en el presente estudio corresponden a pacientes diagnosticadas con IOP por amenorrea secundaria o alteraciones menstruales.

La IOP se caracteriza por un curso impredecible, ya que una vez establecido su diagnóstico, con base en la presencia de amenorrea superior a 4 meses, es posible que

ocurra desarrollo folicular intermitente, evidenciable mediante ultrasonido y por la presencia de estradiol en suero.

En el presente estudio se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de irregularidad menstrual y determinaciones (2) de FSH superiores a 10 U/L., sin que necesariamente presentaran amenorrea de duración igual o superior a 4 meses. Se aplicaron los criterios de estudio de IOP a pacientes con irregularidades menstruales dado que en estas se pueden detectar casos de alteración de la reserva ovárica y por lo tanto ofrecer opciones de tratamiento que lleven a la preservación de la fertilidad.

Según Bidet et al (2008), en las mujeres con IOP, las concentraciones basales de FSH no predicen la reserva ovárica, sin embargo, las concentraciones menores de esta hormona se asocian con mayor frecuencia con la presencia ciclos ovulatorios. En nuestra muestra, las pacientes con IOP incipiente fueron el grupo que tuvo concentraciones más bajas de FSH al diagnóstico, así como la mayor frecuencia de sangrado espontáneo a intervalos frecuentes y determinaciones más altas de estradiol al diagnóstico. Así mismo, fue en este grupo en el que ocurrió el único evento de embarazo espontáneo tras el diagnóstico.

Diferentes autores ha descrito que el sangrado espontáneo, a intervalos regulares, es el primer signo de reanudación de la función ovárica; en nuestro estudio se observaron datos similares a este, dado que todas las pacientes que presentaron reanudación de la función ovárica tuvieron sangrado espontáneo y en aquella que se documentó embarazo, no sólo tuvo sagrado regular sino también normalización de las concentraciones de FSH. Lo anterior aporta evidencia de lo impredecible e intermitente que puede ser esta condición.

Una limitación para el análisis detallado de los casos presentados fue la falta de datos, que se consignaron durante la visita clínica en los expedientes, relacionados con síntomas vasomotores, síntomas genitourinarios, ocurrencia y frecuencia de sangrado, ocurrencia de embarazos posteriores al diagnóstico y uso de terapia hormonal de reemplazo.

Por los datos previos de la literatura y los hallazgos de este estudio, la recuperación de la función ovárica, en pacientes con diagnóstico de IOP, no es un fenómeno infrecuente, y se deberán implementar estrategias para documentar este fenómeno en la población de pacientes que se atienden en el Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **13. CONCLUSIONES**

Se propone por todo lo anterior, que, en el futuro las pacientes con IOP incipiente sean evaluadas a intervalos de tiempo no mayores a 6 meses, y que se documente la presencia de síntomas de deficiencia estrogénica, la aparición de sangrado espontáneo y la

frecuencia del mismo, las características ultrasonográficas de los ovarios, y la ocurrencia de embarazos, tanto espontáneos, como asistidos. Se recomienda así mismo llevar a cabo cuantificaciones hormonales y registrar el inicio de terapia hormonal.

Implementar estas recomendaciones permitirá conocer mejor la historia natural de la condición en pacientes que asisten al departamento de Biología de la Reproducción Humana del INCMNSZ.

#### 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Randolph JF, Zheng H, Sowers M, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M. Change in Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol Across the Menopausal Transition: Effect of Age at the Final Menstrual Period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3):746-54.
2. Albright F, Smith P, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci* 1942; 204:625-648.
3. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-37.
4. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005;83(5):1327-32.
5. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 606-14.
6. 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.
7. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, Badachi Y, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:179-87.
8. Pod gurna-Stopa A, Czyzyk M, Grymowicz, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest* 2016; 39:983-90.
9. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol* 2017;86:223-28.
10. Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:416-20.

## **15. ANEXOS**

**Anexo 1.** CRF seguimiento inicial

**Anexo 2.** CRF seguimientos subsecuentes

# Factores asociados al desarrollo de amenorrea persistente en mujeres con IOP – Datos del seguimiento

Instrucciones generales para el llenado de este documento:

1. Excepto cuando se indique lo contrario, todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el investigador.
2. En el caso de existir un código numérico, se asignará el número que corresponda.
3. Se utilizará el código D para los datos no disponibles en el expediente.
4. Cuando proceda: SI=1 y NO=0.
5. Para fechas y resultados de estudios que no se realizaron escribir N

## Identificación

- |                                  |   |                           |   |
|----------------------------------|---|---------------------------|---|
| 1. Fecha de recolección de datos | <input type="text"/>  | 2. Número consecutivo     | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  |
|                                  | <small>d d m m a a a a</small>  |                           |   |
| 3. Número de registro INCMNZS    | <input type="text"/>   | 4. Iniciales del paciente | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>   |
| 5. Fecha de ingreso al INCMNZS   | <input type="text"/> | 6. Fecha nacimiento       | <input type="text"/> |
|                                  | <small>d d m m a a a a</small>  |                           | <small>d d m m a a a a</small>  |
| 7. Fecha primer seguimiento BR   | <input type="text"/> | 8. Seguimiento            | <input type="text"/> <input type="text"/>   |
|                                  | <small>d d m m a a a a</small>  |                           |   |

## Diagnóstico IOP/FOP

9. Sangrado endometrial espontáneo posterior al diagnóstico *(en caso de ser NO pasar a la siguiente pregunta 10)*
- 9.1 Fecha del primer sangrado espontáneo posterior al diagnóstico
- d d m m a a a a
- Frecuencia de los sangrados
- 9.2 Cada 3 a 6 semanas (al menos 2 consecutivas) *(en caso de ser NO pasar a la pregunta 9.3)*
- Fecha del primer sangrado
- d d m m a a a a
- Fecha del segundo sangrado
- d d m m a a a a
- 9.3 >42 días
10. Presencia de síntomas vasomotores *(en caso de ser NO pasar a la siguiente pregunta 11)*
- 10.1 Fecha de inicio de síntomas vasomotores
- d d m m a a a a
11. Aparición de síntomas genitourinarios *(en caso de ser NO pasar a la siguiente pregunta 12)*
- 11.1 Fecha de inicio de síntomas genitourinarios
- d d m m a a a a
12. Criopreservación *(sí, no, sin dato)*
13. Embarazo posterior al diagnóstico *(en caso de ser NO pasar a la siguiente pregunta 14)*
- 13.1 Embarazo espontáneo *(en caso de ser SI pasar a la siguiente pregunta 13)*
- 13.2 Técnicas de reproducción asistida con óvulos propios
- 13.3 Técnicas de reproducción asistida con óvulos donados
- 13.4 Fecha de resolución de embarazo
- d d m m a a a a
- 13.5 Modo de terminación del embarazo
1. Aborto                      2. Parto vaginal                      3. Cesárea





**Factores asociados al desarrollo de amenorrea persistente en mujeres con IOP – Datos del seguimiento**

**Terapia hormonal (TH)**

14. Uso de terapia hormonal (TH) posterior al diagnóstico (si la respuesta es **NO** pase a la pregunta 15)

14.1 Fecha de inicio de TH

14.2 Tipo de TH (si la respuesta es 1, pasar a la pregunta 15)

1. Local

2. Sistémica

14.3 Tipo de formulación empleada

1. Sólo estrogénica

2. Combinada continua

3. Combinada secuencial

4. Combinada cíclica

5. Anticonceptivos orales

6. Progestina sola

15. Uso de progestina cíclica para inducir sangrado

**Evaluación hormonal de seguimiento**

16. Perfil tiroideo  16.1 Fecha

16.2 TSH (uUI/ml)    16.3 T4T (ug/dl)    16.4 T3T (ng/ml)    16.5 T3 Captación (%)

17. Prolactina (ng/ml)  17.1           17.2

18. Hormona Folículo Estimulante (mUI/ml)  18.1           18.2

19. Hormona Luteinizante (mUI/ml)  19.1           19.2

20. Hormona antimülleriana (ng/mL)  20.1           20.2

21. Testosterona total (ng/ml)  21.1           21.2

22. Androstendiona (ng/dL)  22.1           22.2

23. Dehidroepiandrosterona (ng/ml)  23.1           23.2

24. Estradiol (pg/mL)  24.1           24.2

**Observaciones**

28. Nombre y firma del investigador \_\_\_\_\_