

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO Y INVESTIGACION

HOSPITAL DE GINECOGINECIA No. 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TEMA DE TESIS: MENOPAUSIA PRECOZ

PRESENCIA: DR. PABLO GONZALEZ BOLDAN

SUPERVISOR: DR. LUIS ALFONSO GONZALEZ



HOSPITAL DE GINECOGINECIA  
No. 1  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA

MEXICO NOVIEMBRE DE 1975

*[Handwritten signature]*  
DR. CARLOS MAC GREGOR  
DIRECTOR MEDICO



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.

## MENOPAUSIA PRECOZ

HISTORIA E INTRODUCCION: La pérdida prematura de la función reproductiva ha sido conocida desde hace mucho tiempo pero ha permanecido mas como curiosidad que como objeto de una evaluación cuidadosa. En 1920 Kinch ha reportado el caso de una muchacha judía húngara obesa desde la infancia, que había presentado su primera menstruación a los 9 años, casada a los 15 y menopausica presumiblemente a los 17 años de edad. En 1939 Hasbelen reportó acerca de dos pacientes quienes después de su menarca a los 16 y 19 años respectivamente presentaron sangrado menstrual irregular durante un año y que luego se suspendió. ( 12 ). Mas recientemente Atria reportó 20 casos de menopausia precoz entre los 11 y 35 años diagnosticados por temperatura corporal basal, biopsia endometrial y citología vaginal, pero no se hicieron determinaciones de gonadotropinas ni estudios histopatológicos. ( 16 ) Para Zarate el síndrome de menopausia precoz, fue descrito por primera vez por Ariss quien estudió 20 mujeres jóvenes con amenorrea secundaria, bochornos, esterilidad y endometrio atrófico. ( 26 ) Varios otros autores presentaron casos de amenorrea secundaria ocurridos antes de los 40 años y basaron su diagnóstico de menopausia precoz en base a la disminución de la función estrogénica y elevación de las gonadotropinas hipofisarias. La disponibilidad de los estudios citogenéticos ha motivado renovado interés en esta patología; sin embargo la etiología y la fisiopatología de este cuadro permanecen enigmáticos como puede deducirse de los reportes proporcionados por la literatura ginecoendocrinológica. ( 5 - 26 ) .

Esta patología ha sido más recientemente considerado por gran parte de los ginecólogos por una Reihe de reportes que hacen campaña en favor del empleo de hormona sustitutiva en la menopausia fisiológica y en la menopausia precoz. Mejores técnicas en el análisis de cromosomas, la función en la utilización de la culdoscopia y la biopsia ovárica han ayudado en el mejor conocimiento de trastorno endocrinológico. ( 12 ).

El agotamiento de los folículos primordiales de los ovarios de la mujer ocurre como regla natural entre los 45 y 55 años con la pérdida consiguiente de la capacidad reproductiva y la mayoría o todas las funciones endocrinas del ovario. De aproximadamente 400 000 oocitos que existen en el momento del nacimiento en los ovarios de la mujer, solamente uno de cada mil está destinado a ser liberado durante la vida reproductiva de la mujer. Existen sin embargo, un grupo de mujeres en quienes la función ovárica se detiene muy precozmente. A la luz de los nuevos conocimientos de la fisiología experimental, y de la citogenética tales casos deben ser reestudiados por cuanto pueden representar una forma frustrada de disgenesia gonadal. ( 5 ).

Desde el advenimiento de agentes terapéuticos como la gonadotropina humana y el citrato de clomifen la mayoría de mujeres estériles que no querían ser teóricamente capaces de concebir. Sin embargo, la mujer cuyos ovarios no tienen oocitos deberá permanecer estéril. En este grupo se encuentran la mujer castrada, la paciente con disgenesia gonadal y agenesia y la paciente con insuficiencia ovárica prematura conforma un cuadro patológico irreversible, de manera que su diagnóstico representa una responsabilidad muy grande para el especialista. A esto hay que agregar, que es un trastorno difícil a veces de diferenciar de un síndrome anovul

lutarico hipogonadotrópico que se puede tener mayor pronóstico. ( 16 ).

Analizando en consideración las características de este proceso patológico se puede deducir que constituye un tema sumamente interesante por las implicaciones bioquímicas, genéticas e inmunológicas que entraña y que conllevan aún dificultades primordiales en su diagnóstico.

### DEFINICION

Por definición, menopausia significa terminación de las menstruaciones. Según Baranky la población femenina de los EEUU presenta su última menstruación a la edad promedio de 49 años, mientras que las mujeres mexicanas las tienen a los 50 años. Si este fenómeno se presenta antes de los 40 años se puede considerar como menopausia precoz. ( 2 - 26 - 27 ).

La elección de la terminología a ser empleada para describir la insuficiencia prematura del ovario es de interés e importancia. Ni el término climaterio prematuro ni el de menopausia precoz dan a entender correctamente el factor etiológico responsable de este cuadro. El climaterio es un período de tiempo más bien indefinido entre la disminución y la cesación total de la función reproductiva, mientras que la menopausia es un período de tiempo muy bien definido en el cual se presenta la última menstruación. Ambas terminologías dan a entender al lego la connotación de comienzo de la senectud. Para Horaes es preferible el término la insuficiencia ovárica prematura porque se estudian mujeres jóvenes y porque describe el síndrome clínico y patológico y no necesariamente implica una edad determinada. ( 16 ).

## ETIOPATOGENIA

La etiología de la insuficiencia ovárica prematura no se conoce aún con precisión. Horcas señala que el mecanismo de la atresia folicular en la menopausia fisiológica no está aún completamente reconocido y que -- constituye un proceso degenerativo progresivo que principia en la etapa embriológica y continúa en la fase reproductiva de la mujer. Esta atre-- sia folicular se completa habitualmente entre los 45 y los 55 años. En -- el caso de la atresia folicular completa temprana de la insuficiencia o-- várica prematura se han postulado diferentes hipótesis entre las cuales se invocan una disminución de la existencia de células germinativas en -- el ovario de la recién nacida; una aceleración del proceso atresico, y -- la destrucción pre o post puberal de las células germinales. Enuncia que cualquiera de estos mecanismos generales puede estar en relación con la acción directa de agentes físicos como la irradiación, quimioterápicos, y tal vez virus. Cita el factor cromosómico en relación con la acción de la ausencia de células germinales, como sería el caso de la delección de un cromosoma X. Este mismo autor encontró una sola paciente con antece-- dentes de irradiación terapéutica a los 9 años que al parecer no fue su-- ficiente para causar lesión de las células germinales. De las pacientes con trastornos cromosómicos solo una presentó mosaicismo 45-46-XO-XX; -- otra con incidencia familiar de menopausia precoz también quedó indefini-- da. Se invoca que es posible que un defecto hipofisario primario en el embrión puede influir en la insuficiencia ovárica primaria pero que no -- hay evidencia que indique que el desarrollo ovárico embrionario dependa de la hipófisis, ni tampoco ha habido evidencia de trastornos hipofisia

rio en las pacientes estudiadas. De un grupo de 16 pacientes examinadas, una mostró un porcentaje inusualmente bajo de cuerpos de Barr y un cariotipo femenino normal. Ford describió un caso con cariotipo 45-XO. ( 16 )

Emperaire no ha podido encontrar una causa específica de la menopausia prematura y señala que podría existir un factor genético más allá de lo que está del alcance de una evaluación; que el cariotipo de los cultivos de sangre no siempre descartan un mosaicismos, y que los cultivos de tejido ovárico pudieran ser más reveladores. Cree que las células germinales pudieran ser destruidas por diferentes tipos de agentes en la vida pre o post puberal, entre ellos algunos virus, irradiaciones y algunas drogas de efecto deletéreo notorio. Señala la probable implicancia de algún tipo de proceso inmunológico. ( 5 ). Jones y colaboradores observaron que aunque las pacientes con el típico síndrome de Turner tenían un patrón cromosómico XO, cuando la agenesia no está asociada con las anomalías genéticas clásicas del síndrome de Turner, el cuadro cromosómico más común es el mosaicismos. ( 16 ). En 1959 Jacobs publicó el primer caso reportado de síndrome de triple X y sugirió que este tipo de anomalía cromosómica podría jugar un rol importante en la etiología de la menopausia precoz y presenta el caso de una paciente de 35 años de edad retrasada mental que menstruaba regularmente desde los 41 a los 19 años cuando las menstruaciones cesaron y comenzó con episodios típicos de bochornos; en este caso encontró gonadotropinas elevadas en orina y una biopsia de ovario mostró solo un folículo en las secciones examinadas; había además una disyunción cromosómica que explicaría la trisomía 47 XXX que según este investigador podría estar involucrado en el proceso menopáusico anormal. ( 10 ). Sin embargo según Moraes no ha sido posible demostrar esta rela-

lación por estudios postóstrales, algunos de los cuales se han efectuado en pacientes de instituciones mentales. ( 16 ). Irvine, hace referencia a los investigaciones de Hlizard en 5 pacientes de edad de 16 años con antecedentes de hipoparatiroidismo de los cuales dos presentaron menopausia prematura y señala que esto enfatiza la fuerte asociación existente entre la menopausia precoz y el hipoparatiroidismo idiopático en pacientes jóvenes. Destaca que los casos estudiados por él, presentaban enfermedad de Addison asociada a hipoparatiroidismo y menopausia prematura, y en algunos otros casos se encontraron pacientes adultas con anemia perniciosa de Addison e insuficiencia ovárica prematura. Destaca que estas mujeres no presentan incidencia alta de anticuerpos que reaccionan con células productoras de esteroides en las gónadas humanas. En relación con la disgenesia gonadal asociada con anomalía cromosómica y síndrome de Klinefelter este autor discrepa con los conceptos enunciados por Vallotton y Forbes por cuanto sus hallazgos han sido uniformemente negativos para anticuerpos antifolículo o anticélulas productoras de esteroides en las gónadas y señala que no encontró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de otros anticuerpos en la población estudiada y la de control. ( 9 ). Emperaire destaca que los mecanismos concernientes a la maduración ovular y la liberación y degeneración del mismo permanecen aún poco comprensibles y de que para algunos existiría una disfunción hipotálamo hipofisaria con secreción anormal de gonadotropinas que podría ocasionar un agotamiento prematuro de las células germinales del ovario así como el hecho de que se produjera una maduración excesiva de folículos durante cada ciclo pudiera resultar en una atresia folicular prematura. ( 5 ). Este agotamiento precoz, pudo ser reproducido experimen-



talmente por Gourrier en casos propuberes a base de la administración de gonadotropinas. En relación con la posible influencia del stress emocional en la etiología de la menopausia prematura, Empereire cita el caso de una paciente de 17 años que dejó de menstruar 1 mes después de su matrimonio; y señala que aunque no existe aún una evidencia neta del control neurológico de la regulación hipotalámica de la secreción gonadotrófica hay manifestaciones que inclinan a pensar en que efectivamente así sucede. ( 5 ). En una de la primeras publicaciones de Zárate sobre el tema se enuncia la posibilidad de que las anomalías sexocromosómicas, pudieran constituir un factor importante en la patogénesis de esta entidad sin que fuere aún posible la demostración definitiva de éste y reporta en base a sus estudios y los de otros investigadores, pacientes con complementos cromosómicos normales con pocos casos de insuficiencia ovárica prematura imputables a trastornos cromosómicos. ( 26 ). La creencia más generalizada en cuanto a la etiología de la insuficiencia ovárica prematura se apoya en el factor inmunológico en relación al cual se cuenta con los reportes iniciales de Anderson en 1968 sobre la presencia de anticuerpos antiovario pero no específicamente relacionado con la insuficiencia ovárica; uno de los pacientes era un hombre con hipoparatiroidismo idiopático cuyo suero reaccionaba con las células intersticiales y de la teca interna. ( 9 ). Se le concuerda en la opinión de la posible causa inmunológica de la menopausia prematura que podría deberse a una reacción autoinmune en los ovarios con formación de anticuerpos anti gonadotropinas que explicaría más ampliamente la falta de respuesta a los ovarios a la estimulación con gonadotropinas exógenas y endógenas. ( 18 ). Empereire acepta la posibilidad de influencia inmunológica en

cientos casos de este proceso ovárico por la frecuente incidencia y aceptación general de que muchos casos de hipotiroidismo y enfermedad de Addison resultan de procesos autoinmunes que podrían ser similares en algunos casos de menopausia precoz. ( 5 ). En la mayoría de los 10 casos reportados por Irvine en los que se destacaron anticuerpos anti-ovario, demostrables en suero y a quienes se les practicó biopsia ovárica, se encontró que a medida que se incrementaba el desarrollo folicular se observaban infiltraciones celular y plasmática más severa, y destrucción de los folículos. ( 6 ). Starup señala que existía una reacción autoinmune en el ovario que aceleraba la atresia folicular y hace que los folículos remanentes sean menos sensibles a la estimulación gonadotrópica. Sin embargo, no arise en una causa única de la insuficiencia ovárica precoz sino asociada a otros factores como algún tipo de anomalía congénita y tal vez cromosómica que resultaría en una disminución en la existencia de células germinales en la vida pre o post-puberal causada por diferentes agentes como la irradiación, ciertas drogas y tal vez virus, o una disfunción hipotalámica hipofisaria como maduración de un número excesivo de folículos durante cada ciclo resultando una atresia folicular masiva. ( 20 - 21 ).

Keutel señala que pueden existir ciclos menstruales regulares anovulatorios corroborados por temperatura basal y biopsia endometrial y que la falta de ovulación puede indicar inicio de insuficiencia ovárica. Con la progresiva declinación de la insuficiencia ovárica los mismos se van haciendo menos sensibles a la influencia trópica hipofisaria hasta el establecimiento de la amenorrea. Para este autor no se estaría aún en conocimiento de la causa definitiva de la menopausia precoz que sería del patrimonio exclusivo de la especie humana. Refiere que el stock de

fóliculos ováricos de la mujer está constituido por los que trae desde su nacimiento y que el envejecimiento ovárico se produce de una manera progresiva con pérdida gradual de óvulos primordiales y pérdida de espesor de la corteza ovárica, arrugamiento y disminución del volúmen del mismo, y mayor desarrollo medular con esclerosamiento vascular. Según este mismo autor, no se sabría cuándo una paciente estaría comenzando a sufrir insuficiencia prematura ovárica pero enumera las posibilidades siguientes: ovarios congenitamente pequeños con déficit de foliculos primordiales, enfermedad ovárica no sospechada con destrucción parcial de los mismos, y aumento de la utilización de los foliculos ováricos por sobreestimulación gonadotrópica durante la pubertad, el embarazo o la vida adulta. ( 11 ).

Williams citado por Vallotton destaca el reconocimiento de la asociación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y la disgenesia gonadal, hecho que ha estimulado investigaciones posteriores. ( 23 ). Sparkes refiere que a pesar de la predilección de la tiroiditis clínica por aquellas pacientes con disgenesia gonadal que tiene un isocromosoma X, hay evidencia por historia familiar, de pacientes con muchos tipos de disgenesia gonadal y que había preexistencia de susceptibilidad mayor para enfermedades tiroideas de tipo autoinmune en los familiares de estas pacientes. ( 19 ).

Según Vallotton no se conoce el mecanismo que dá origen a la formación de autoanticuerpos y los trastornos cromosómicos. Para él existirían tres posibilidades teóricas: la autoinmunidad podría ser la causa de los defectos cromosómicos; los anticuerpos antitejidos específicos podrían ser factores de aborto o podrían ser factores teratogénicos. ( 23 ). Pialkow manifiesta que los procesos autoinmunológicos podrían ser causa de accidentes cromosómicos en las células germinales o en cigotos y señala que si -

el caso fuera este, existiría algún anticuerpo contra las células normales o algún componente nuclear que sería responsable de la enfermedad genética, que sería el anticuerpo más frecuentemente reportado en coincidencia con otras manifestaciones de autoinmunidad en los padres de las pacientes estudiadas. Según Valloin los trastornos cromosómicos pueden ser primarios y las anomalías cromosómicas existentes pueden dar lugar a la inmunidad sugiriéndose algún tipo de relación entre el mosaicismo y la autoinmunidad en base a hallazgos en pacientes con colitis ulcerativa en quienes el estudio del colon demostró componente cromosómico diferente a los de los linfocitos circulantes. Según este mismo autor en el caso de que los padres de gemelos con anomalías cromosómicas tuvieran mosaicismo leve no detectado, estos progenitores deberían presentar una alta incidencia de autoinmunidad pero sin predominancia de ningún anticuerpo, mientras que en las pacientes con mosaicismo se encontrarían más frecuentemente anticuerpos que en aquellas con cariotipos uniformes. Se señala asimismo que en el caso de que la anomalía cromosómica no fuera la causa de la autoinmunidad y viceversa, con la posibilidad de que ambos pueden ser originados por factores de tipo físico, viral o mutagénico heredado, la incidencia de la autoinmunidad podría ser diferentes en algunas síndromes cromosómicas como sería el caso de los que se asocian con edad materna avanzada y los casos que nada tiene que ver con la edad - - ( 23 ). Jacobs destaca la escasa incidencia de aneuploidia en las personas normales y la mayor frecuencia de autoinmunidad en la mujeres con -- tendencia a incrementarse con la edad. ( 10 ). Burch sugiere que algunos genes implicados en la autoinmunidad estarían localizados en el cromosoma X y que por lo tanto la información acerca del modo de heredarse la -

tendencia a la autoinmunidad debe atribuirse estudiando a los familiares en los casos de deficiencia y sobredosaje. ( 4 ). Dado el hecho de que los anticuerpos anticitoplasma ovárico pueden atacar a algunas partes del óvulo, se puede presumir que ellos pueden ser causa directa de accidentes durante la meiosis o la mitosis. También se sabe de la tendencia de la esterilidad y al aborto que presentan los pacientes con lupus eritematoso diseminado; sin embargo según Vallotton no se ha podido aún demostrar que estos anticuerpos penetran y destruyen las células en vivo, y como los mismos no han podido ser corroborados en número suficiente de casos de madres examinadas, no pueden justificarse como mayor importancia que los demás anticuerpos demostrados. Se señala de que en caso de existir un anticuerpo específico causante de los trastornos cromosómicos, no ha sido descrito aún ningún test específico causante. El factor antinuclear está formado por un conjunto de anticuerpos y no por uno solo lo que pudiera estar sucediendo también en el caso del anticuerpo anticitoplasma ovular. También habría que tener en cuenta de que algunos investigadores lo han reportado más en los padres que en las madres de las pacientes, lo que podría estar indicando que el citoplasma ovárico comparte anticuerpos con otros tejidos y que ha sido demostrable por Stehlay en tejidos tan diversos como riñones y placenta. ( 23 ).

Como puede apreciarse, no es posible aún determinar con precisión, la causa exacta de la menopausia temprana. Por ahora parecería más aconsejable seguir el curso de las investigaciones por cuanto es difícil atribuir con precisión a un solo factor como responsable de la insuficiencia ovárica prematura.

## CUADRO CLÍNICO Y PATOLOGÍA

La atresia ovárica constituye el sine qua non del síndrome de insuficiencia ovárica prematura. Esta palabra significa obliteración de un orificio normal del cuerpo, proveniente del griego a: privativo y tresis: agujero. Atresia folicular significa obliteración y muerte de un folículo ovárico. ( 16 ).

Según Ingram, citado por Moraes, la atresia constituye un proceso por el cual se pierden oocitos del ovario por mecanismos distintos de la ovulación. Reseñado brevemente la fisiología ovárica este autor destaca la existencia normal de aproximadamente 400 000 folículos ováricos al nacimiento, solamente unos 400 llegan a su maduración en el transcurso de los 30 años aproximadamente que dura la vida reproductiva de la mujer normal; o sea que del stock original un 99.9% se vuelven atrésicos. ( 16 ). Según la descripción microscópica de la edad ovárica que hace Hertig, las manifestaciones de la edad tienen lugar de una manera ordenada y progresiva que resulta en la desaparición gradual del óvulo y su folículo primordial así como una disminución progresiva del espesor de la corteza que se vuelve arrugada y distorsionada junto con el crecimiento de la médula que se constituye en depósito del cuerpo blanco en tanto que los vasos del hilio y de la médula sufren esclerosis progresiva. ( 8 ). Para Moraes es muy difícil hacer el diagnóstico de atresia folicular en las etapas tempranas del proceso, particularmente cuando se halla limitado a los oocitos. ( 16 ). Pincus ha desarrollado un método para determinar los primeros síntomas de atresia ovárica en el conejo pero que

no se ha podido aplicar aún al ser humano. ( 15 ).

El siguiente hallazgo característico más importante en el síndrome de insuficiencia ovárica prematura constituye los niveles elevados de gonadotropinas hipofisarias que se encuentran casi siempre presente, aunque no es esencial como lo es la atresia ovárica. Severinghaus citado por este mismo autor ha demostrado un aumento de los niveles de FSH y otros investigadores encontraron elevación de LH acompañado a la insuficiencia ovárica. ( 16 ). Según Moraes son pocos los casos reportados con cifras persistentemente bajas de gonadotropinas; en estos casos la incapacidad del ovario para responder al estímulo gonadotrópico exógeno así como la biopsia ovárica establecen el diagnóstico por lo que en estas circunstancias deben tomarse en consideración un doble efecto como una posibilidad teórica. Este autor considera que la menopausia prematura no se encuentra limitada a ningún grupo determinado de edad y que se acepta en general -- los 39 años como edad límite para la insuficiencia prematura de ovario cuya sintomatología es esencialmente la misma que la de la menopausia fisiológica porque ambas tienen la misma base anatomopatológica. En relación con la misma se describen habitualmente amenorreas, bochornos, esterilidad, y en general atrofia ovárica, uterina y vaginal, mientras que algunos síntomas que a menudo se supone que están relacionados con la menopausia como los problemas psicológicos, depresiones, artritis y artralgias, se considera que no tiene relación con la insuficiencia ovárica. Se señala que la amenorrea está siempre presente en la insuficiencia ovárica prematura y fisiológica, que puede ser abrupta o progresiva a través de un período de oligomenorrea y de menstruaciones irregulares. ( ).

La esterilidad de las pacientes con insuficiencia ovárica precoz que

de ser primaria o secundaria. Horace reporta que de 10 pacientes, 8 mujeres que todavía estaban menstruando, cuando se casaron no se embarazaron, lo que podría estar indicando que en este grupo de pacientes como las mujeres normales puede haber un período de 5 años de esterilidad previo al inicio de la amenorrea actual. ( 17 ). Guttmacher reporta que existe un índice de esterilidad de 4.5% entre las mujeres casadas entre los 16 y 20 años, y de 31.3% entre las mujeres casadas entre los 35 y 40 años; este índice asciende a un 40% si las mujeres se casaron en la quinta década de la vida. Parecería que existiera un período similar de esterilidad en los casos de menopausia temprana. ( 7 ).

Ingram citado por Horace menciona que existen cambios degenerativos en los ovocitos años antes de que los folículos se vuelvan atrésicos. Es posible por eso postular que existe un defecto ovular como causa de esterilidad prematura, fisiológica o no. Según este mismo autor no todas las pacientes con menopausia precoz presentan problemas psicopatológicos, o por lo menos como para necesitar tratamiento especializado. La mayoría presentan un sentimiento de frustración por la insuficiencia ovárica prematura, sobre todo las pacientes con esterilidad, lo que estaría de acuerdo con lo que sucede en la menopausia fisiológica en la que los problemas psicológicos constituyen consecuencia indirecta de la insuficiencia ovárica en lo que sería la dificultad para el ajuste social, el temor a la senescencia etc. ( 17 ).

En relación con los cambios distróficos genitales y generales, la atrofia de los órganos genitales internos y externos, éstos resultarían de una disminución del gasto estrógeno. Se ha observado que el ovario postmenopáusico no deja de elaborar completamente estrógenos. ( 17 ). Hertig



señala que en la menopausia el ovario se vuelve relativamente estático --  
aunque ello no significa que sea un ovario inactivo. Cuando es activo --  
es el aspecto de la cartografía ovárica más probable es que la paciente ten-  
ga folículos ováricos con algún grado de actividad. ( 8 ). Novak utilizando  
de técnicas histoquímicas ha demostrado evidencia de actividad en el ova-  
rio menopáusico. ( 20 ). Nathanson demostró la actividad biológica del es-  
trógeno a partir de extractos urinarios post menopáusicos. ( 19 ).

Pentzen demostró que con la estimulación gonadotrófica era posible --  
producir un aumento de la excreción urinaria de estrógenos en las mujeres  
postmenopáusicas de 1.5 a 7.00 microgramos en 24 horas. Por el contrario,  
la mujer castrada no muestra ningún cambio en la secreción estrógena --  
después de la estimulación gonadotrófica. ( 21 ). Mazuka demostró va-  
rios grados de estimulación vaginal en series de pacientes postmenopáusi-  
cas. ( 14 ).

Las investigaciones de Horace Ruchson sugieren que la vagina consti-  
tuye el órgano que presenta los primeros síntomas de atrofia por depriva-  
ción estrógena, el útero sería el siguiente y el resto de los genitales  
externos los últimos en presentar signos de deprivación estrógena. Las  
glándulas mamarias aparecen como los órganos más resistentes a esta depri-  
vación hormonal. En los casos estudiados por este autor, encontró una so-  
la paciente con atrofia mamaria y una de ellas con hiperginecomastia. Se  
postula que se requiere la acción de la testosterona para producir involu-  
ción en mamas poco desarrolladas y que el prolactin es un factor de protec-  
ción. Las enfermedades de tipo degenerativo son coincidentales con la men-  
opausa fisiológica por razones obvias, no así en la menopausia prematura;  
tal sería el caso de la artritis y la colelitiasis. Se menciona a Albri-  
ght quien demostró que la deprivación estrógena es una de los factores

que predisponen a la osteoporosis senil, cambio distróficos generales no frecuentemente observados cuya incidencia actual se desconoce en las grandes poblaciones. ( 17 ).

En relación con la aterosclerosis las opiniones se encuentran aún - en controversia. Novak revisando material de autopsias no pudo encontrar relación entre la función ovárica y la aterosclerosis, en oposición a otros investigadores como Robinson, citado por Sznajderman, según el cual los estrógenos hacen descender los niveles de colesterol en la sangre . ( 20 - 28 ). Stepancovsky señala que la hipertensión arterial está más - relacionado con la edad de la paciente que con el inicio de la menopausia. ( 27 ).

Las investigaciones para dilucidar las implicancias de los transtornos cromosómicos ha sido más o menos numerosos. Day, citado por Moraes, reportó un grupo de 38 pacientes con síndrome de triple X en las que no se pudo comprobar la existencia del síndrome de menopausia precoz. En otro grupo de 16 pacientes investigadas, tampoco pudo ser reconocido el patrón triple X ni doble cuerpo de Barr en los frotis bucales; solo se menciona un caso de mosaicismos 45/46/XO/XX con el cuadro clínico de insuficiencia ovárica prematura en la que se encontró como rasgo prominente su enanismo y se pudiera pensar en una variedad de disgenesia gonadal -- por su talla y cariotipo.

Estos investigadores concluyen las anomalías cromosómicas no juegan un rol importante en la etiología de la menopausia precoz, pero que pueden acompañarla en algunas ocasiones. ( 17 ).

Con respecto a los estudios inmunológicos Irvine hace referencia a los efectuados por Blizzard quien reporta una paciente con hipoparatiroidi-

diagnóstico de enfermedad de Addison idiopática a quien se --  
encontró anticuerpos anti- las células y células de paratiroides --  
humanas, anticélulas adrenocorticales, antióvulo y anticélulas de la --  
teca interna del ovario, así como anticuerpos anticélulas intersticiales --  
de testículos y células trofoblásticas de placenta; se reporta que esta --  
paciente continuó con menstruaciones más o menos regulares. Refiere este --  
caso como el primero que presenta sangrado menstrual normal y anticuerpos --  
antigonadales y señala que la paciente podía haber estado iniciando un --  
proceso de menopausia temprana. Este autor enfatiza el hecho de no haber --  
podido corroborar la relación entre la disgenesia gonadal y el síndrome --  
de Klinefelter referido por Valletan y destaca que sus hallazgos han sido --  
persistentes y negativos en cuanto a la presencia de anticuerpos antióvu- --  
los o anticélulas productoras de esteroides en las gonadas de la pobla- --  
ción estudiada, sin encontrar diferencia significativa en la incidencia --  
de otros anticuerpos comparada con grupos de control. ( 9 ).

Molina reporta una paciente con menopausia prematura a los 18 años --  
cuyo síntoma principal era la amenorrea secundaria; había presentado su --  
menstruación a edad normal seguida de menstruaciones irregulares, bochorno y --  
sudoraciones nocturnas, disminución de volumen mamario, hipostrogenismo --  
vaginal, gonadotropinas elevadas, pruebas de función tiroidea y adrenal --  
normales y endometrio atrófico; se le efectuó histerectomía por carcinoma --  
in situ de cervix constatándose útero pequeño y trompas normales; en lu- --  
gar de los ovarios se encontraron formaciones alargadas como reminiscen- --  
cia de alguna forma de disgenesia gonadal. Las estructuras gonadales con --  
estroma parecido al del ovario, ausencia de folículos primordiales, esca- --  
sos cuerpos blancos y el hilio sin patología. El estudio del frotis bucal

con 35% de células con sarcoplasma positiva y cariotipo 46 XX. Se señala que el aspecto de la paciente con disgenesia gonadal puede variar de un tipo normal al clásico síndrome de Turner; en estos casos se han encontrado elementos germinales así como reportes de sangrado uterino de carácter variable. Se considera que la disgenesia gonadal puede deberse a la falta de migración de células germinales al primordio o por destrucción de las mismas en etapa embrionaria temprana.

Se destaca que la disgenesia gonadal clásica hay ausencia de elementos germinales y que algunos casos de insuficiencia ovárica primaria postmenstrual puede corresponder a una forma incompleta o frustrada de disgenesia gonadal debido a sobre dotación o destrucción parcial de células germinales. De esta forma la amenorrea secundaria resultante de insuficiencia ovárica primaria en adolescentes o adultos debe sospecharse como forma frustrada de disgenesia gonadal. ( 15 ).

En los casos reportados por Zárate, las pacientes estudiadas presentaron su menarquía entre los 12 y los 14 años, y su última menstruación entre los 13 y los 32 años sin antecedentes importantes; el examen mamario se reportó normal en la mayoría de los casos, ovarios no palpables, útero pequeño, gonadotropinas urinarias elevadas y citología vaginal con signos de hipoestrogenismo.

La radiografía de silla turca se reportó normal en todos los casos; la pelvisgrafía con signos de atrofia ovárica y uterina, y estudios cromosómicos y la cromatina sexual en rangos normales; el cariotipo con 44 autosomas normales y 2 cromosomas X. No se obtuvo respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropina coriónica ni cambios en la citología vaginal. Se reportaron estudios histopatológicos con fibrosis cortical, ausencia de folículos en la mitad de los casos, con algunos folículos primar-

diales y sin datos de actividad en la mitad restante; en todos los casos que había médula prominente. ( 32 ). Para Vinterton los bochornos constituyen uno de los rasgos más prominentes de la menopausia, o más correctamente del climaterio. Estos síntomas pueden presentarse en forma variable en cuanto a frecuencia y severidad y pueden presentarse dos o tres veces al día, o varias veces en el espacio de una hora. Puede ser solamente como una sensación de calor en la cara y cuello o sudoración con humedecimiento de las ropas que despierta a la paciente por la noche. El periodo durante el cual la paciente sufre toda esta sintomatología puede ser de unas pocas semanas o a veces puede durar años. Se considera que alrededor del 80% de las pacientes sufren algunos de los inconvenientes, pero pocas, tal vez el 20% padecen de incapacidad por los mismos. El término climaterio puede ser usado para las mujeres que están menstruando y que se están aproximando a la edad de la menopausia presentando una serie de uno o más síntomas característicos. Según este mismo investigador el bochorno puede estar presente entre los síntomas psiconeuróticos de la paciente amenorreica; sería conveniente esperar que se inicie la amenorrea permanente en estas pacientes jóvenes antes de hacer un diagnóstico definitivo.

Para otros autores los bochornos no pueden considerarse como síntomas patognómicos de insuficiencia ovárica por cuanto los mismos pueden presentarse en el síndrome carcinoides o en los trastornos neurovegetativos. ( 31 ).

Según Fluhman, citado por Moraes, el 30% de las mujeres no reportan espontáneamente este síntoma. ( 7 ).

En el grupo de pacientes estudiadas por Emperaire, la menarquia se presentó entre los 10 y los 15 años, la menopausia entre los 14 y los 25 años; en más del 50% de estas mujeres se presentaron bochornos, citología

vacinal con datos de hipogonadismo y de mujer castrada. Las gonadotropinas primarias primarias entre rangos de 6.6 a 104-109 unidades rata. El aspecto ovárico de aspecto atrófico, con estrías ováricas, y en algunos casos, de tipo menopáusico. Se encontraron escasos folículos ováricos antrales y algunos de las pacientes se encontraron cuerpos blancos. La cromatina sexual entre 32 y 55% más de la mitad de las pacientes el cariotipo 46 XX en todas las mujeres estudiadas. Este autor considera que la falta de bechornos en algunas mujeres se debería a que se requiere varios años de condicionamiento y el hipotalismo por los estrógenos. El examen general de las pacientes se reportaron como tipo normal con déficit estrógeno reflejado en la citología vaginal. Los casos en los cuales se habían encontrado bajas concentraciones de gonadotropinas se trataba en las ovarios de los casos, de pacientes que habían recibido estrógenos. Se establece que el método de bioensayo puede no reflejar en forma veraz la cantidad de gonadotropinas. Se formula la hipótesis de que alrededor del quinto mes de vida intrauterina el ovario fetal presenta una disminución fisiológica en el número de células germinales, hecho que puede tener concecitancia con una degeneración masiva en el caso de un embrión con cariotipo 45 XO. Se señala que grados variables de intensidad del proceso degenerativo mencionado podría conducir a grados variables de alteración funcional ovárica: desde una amenorrea primaria, hasta la menopausia precoz. ( 5 ).

Además tampoco pudo encontrar evidencia de anomalía sistémica o cromosómica, o de enfermedad autoinmune.

Los valores de expresión de estrógenos y pregnandiol fueron muy bajos en límites correspondientes a los hallados en la menopausia, LH anormalmente alta para las pacientes en edad reproductiva, FSH en el 50% de las

casos y alta en la otra mitad. Reportó como hechos clínicos más reporta--  
das la amenorrea secundaria al péas de un período de ciclos menstruales ra--  
zonablemente regulares en mujeres con edades por debajo de las que suelen  
presentar alteraciones de la función reproductiva. Las pacientes estudia--  
das por el investigador presentaron su menarquia a los 14 años, ninguna -  
de las mismas logró embarazarse, sin antecedentes familiares de importac--  
cis, caracteres sexuales secundarios normales, sin datos de bochornos, el  
frotis bucal normal para su sexo, el cariotipo 46 XX, los estudios de fun--  
ción tiroidea y adrenal normales y no pudieron detectarse cuerpos antiova--  
rio. Se considera que no se sabe con precisión la incidencia de la meno--  
pausia precoz y que pueden destacarse más casos investigando más a las pa--  
cientes con amenorreas y esterilidad; se cita a Kaufman quien da una inci--  
dencia de aproximadamente el 8% de menopausia precoz en mujeres de menos  
de 42 años y la probable relación de las anovulias crónicas con la me--  
nopausia precoz, entre las que se cita el tipo 45 XO, 47 XXX varios tipos d  
de mosaismo; además se señala que el pregnandiol elevado que a veces -  
puede encontrarse, pudiera más bien estar relac i nado con algún tipo de e  
fecto del clomifen sobre las glándulas adriales. ( 1 ).

## TRATAMIENTO

Todos los investigadores están de acuerdo en la necesidad de administrar hormonales de sustitución a estas pacientes: estrógenos asociándose a progesterona si quiere producirse sangrado uterino, para algunos mientras que el tratamiento de elección para otros debería hacerse a base de ciclos con preparados secuenciales o con progestarina. Siempre la hormonoterapia debe prolongarse hasta la etapa de aparición de la menopausia fisiológica ( 32 25 ).



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adamopoulos, D. A., Lorraine, J. A.: Ginsburg endocrinological findings in two patients with premature ovarian failure. The Lancet: 161-164, January 23, 1971.
- 2.- Baranky, T., Jones, H.: Early premature menopause. Am. J. - - Obstet. Gynec. 96: 990, 1966.
- 3.- Brown, J., MacLeod, S., Mac Naughtan, G., Smith, R.: A rapid method for estimating oestrogens in urine using a semi-auto- - matic extractor. J. Endocr: 42: 5, 1968.
- 4.- Burch, P.R.J., Rowel, E. R.: Lancet. 11: 507, 1963.
- 5.- Emperaire, J. G., Rudebert, A., Greenblatt, R.: Premature - - ovarian failure. Report of seven cases. Am. J. Obstet. Gynec. 108: 445, 1970.
- 6.- Gordon, D., Paulsen, A.: Premature menopause in XO/XX/XXX/XXX- - XX mosaicism. Am. J. Obstet. Gynec. 85-90, January 1, 1957.
- 7.- Guttmacher, A. P.: Fertility of man. Fertility and sterility. 3: 231, 1952.
- 8.- Hertig, A. P. J.: Aging ovary. Preliminary note. J. Clin. - - Endocr. 4: 581, 1944.
- 9.- Irvine, T.: Premature menopause in autoimmune diseases. The - - Lancet. 264, February 1, 1969.
- 10.- Jacobs, P., Baikie, A., Court, W., Mac Gregor, T., Mac Lean, - - K., Harnden, D.: Evidence for the existence of human super - - females. The Lancet. 2: 423, 1959.
- 11.- Keetel, W., Bradbury, J.: Premature ovarian failure, permanent and temporary. Am. J. Obstet. Gynec. 83, May 1, 1964.
- 12.- Kinch, R. A. W., Plunkett E. R., Scout, M. S., Carr, D. H.: - - Primary ovarian failure. Am, J. Obstet. Gynec. 91: 630, March 1, 1965.
- 13.- Mancero, P., Zárate, A., Alarcón, D., Cansles, E., Fishbein, E., Ramírez, M.: Menopausia precoz como expresión de una enfermedad de tipo autoinmune. Estudio endocrinológico e inmunológico Gineco. Obstet. Mex. 33:407, Abril 73.
- 14.- Masukawa T.: Vaginal Smear in women past 40 years of age, with emphasis on their remaining hormonal activity. Obstet. Gynec. 16: 407, 1960.
- 15.- Molina, R. A., Greenblat, E., Bird, R.: Premature menopause, A forme frustre of gonadal dysgenesis, Am. J. Obstet. Gynec. 100

1148, April 15, 1968.

- 16.- Moraea-Ruhsen, M., Blizzard, R., Gracia Buñuel, R., Jones, G.: Autoimmunity and ovarian failure. *Am J. Obstet. Gynec.* 112:693, 1972.
- 17.- Moraea-Ruhsen, M., Jones, J.: Premature ovarian Failure. -- *Fertility and Sterility*. Vol 18, Num 4: 440, 1967.
- 18.- Nathanson, I. T., Rice, O. and Seigs, J. V.: hormone studies in artificial menopause produce by roentgen rays, *Am. J. Obstet. - Gynec.* 40: 936, 1940.
- 19.- Metter, A., Sebancun, M.: Menopause precoce. *Gyn. Obst. (Paris)*. 66: Num. 3, 249, 1966.
- 20.- Novak, E. R., Golberg, B; Jones, G. S; and Toole, R. V.: Enzyme histochemistry of the menopause ovary associates with normal and abnormal endometrium. *Am. J. Obstet. Gynec.* 93: 669, 1965.
- 21.- Paulsen, C. A; Leach, R. B; Sandberg, H; Maddock, W. O.: Function of the post menopausal ovary; urinary estrogen excretion - and the response to administered P. S. H. *J. Clin. Endocr.* 15: 846, 1955.
- 22.- Pincus, G; Buzmann, E. V.: The Growth, maturation and atresia - of ovary eggs in the rabbit. *Morphol* 61:351, 1957.
- 23.- Sele, V., Starup, J.: Premature ovarian failure. *Acta obstet. - Gynec. Scand.* 50: 26, 1971.
- 24.- Sparkes, R. S., Motulsky, A. G.: *Lancet*. 11: 507, 1963.
- 25.- Starup, J., Sele, V.: Premature Ovarian failure. *Acta Obstet. - Gynec. Scand.* 52: 259, 1973.
- 26.- Starup, J., Sele, V., Henriksen.: Amenorrhea Associated with - - increase production of gonadotrophins and a morphologically normal follicular apparatus. *Acta endocrinológica*. 66: 248, 1971.
- 27.- Stepancovsky, B.: Estudio sobre el ciclo genital en un grupo de 700 mujeres. *Prensa Médica Argent.* 28: 511, 1941.
- 28.- Sznajderman, M. Oliver, M. Spontaneous premature menopause, - - ischaemic heart disease, and serum lipids. *The lancet*. 962, May 4; 1963.
- 29.- Vallotton, M., B., Forbes, A. , P.: *Lancet*. 1: 648, 1967.
- 30.- Williams, E., D., Engel, E., Forbes, A. P.: *New England J. Med.* 270: 205, 1964.
- 31.- Winterton, W. R.: Hot Flashes. *Practitioner*. 181: 227, 1958.
- 32.- Zárate, A., Karchner, S., Gómez, E., Castelazo A, L.: Premature

menopause. A clinical, histologic and cytogenetic study. Am J. Obstet, Gynec. 106: 117, Jan, 1970.

3.- Garate, A., Mac Gregor, C., Castellano A, L.: Endocrinología ginecológica y del embarazo. Pág 61, 1973. La Prensa Médica Mexicana.