



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

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

**“Evaluación de los niveles de FSH, LH y estradiol de  
pacientes con insuficiencia ovárica prematura y la  
relación que guardan con la densidad mineral ósea en el  
Departamento de Peri y Posmenopausia del Instituto  
Nacional de Perinatología del periodo 2000 a 2008.”**

**T E S I S**

Para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DRA. BERENICE LÓPEZ VILLASEÑOR**

**DR. RUBÉN TLAPANCO BARBA  
PROFESOR TITULAR**

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

**DRA. BEATRIZ VELÁZQUEZ VALASSI  
ASESOR METODOLÓGICO.**



INPer

MEXICO, DF.

2010

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA



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.

## AUTORIZACION DE TESIS

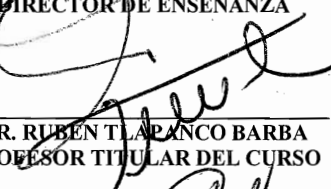
### TITULO DE TESIS

Evaluación de los niveles de FSH, LH y estradiol de pacientes con insuficiencia ovárica prematura y la relación que guardan con la densidad mineral ósea en el Departamento de Peri y Posmenopausia del Instituto Nacional de Perinatología del periodo 2000 a 2008.



---

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DR. RUBEN TAPANCO BARBA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



---

DR. CARLOS CASTILLO HENKEL  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN  
DIRECTOR DE TESIS



---

DR. JESUS RAFAEL AGUILERA PEREZ  
TUTOR DE TESIS



---

DR. BEATRIZ VAZQUEZ VALASSI.  
ASESOR METODOLÓGICO

## **DEDICATORIA**

**A DIOS, MI FAMILIA Y ARMANDO.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A Dios por darme luz y fuerza en este camino y permitirme aprender y vivir esforzándome por ser una mejor persona cada día.**

**A mi familia por su apoyo, trabajo, ejemplo y desvelos; este logro es también de ustedes y les agradezco su amor y enseñanzas de todo corazón: gracias. Los amo.**

**A Armando por amarme y ser un ejemplo de constancia y esfuerzo en mi vida. Gracias por tu apoyo incondicional, por mi luz y motor, por darme fuerzas y por acompañarme en mi vida. Te amo.**

**A mis amigos y mis compañeros: gracias por hacer todo más sencillo, por el estudio, las risas, las lágrimas, las enseñanzas y la motivación a seguir adelante. Seguimos en el camino. Los quiero.**

**A mis maestros, por su paciencia y tiempo, por su apoyo y sus enseñanzas, por ayudarme a ser lo que soy.**

## ÍNDICE.

<b>Dedicatoria</b> .....	I
<b>Agradecimiento</b> .....	II
<b>Capítulo 1.</b>	
Introducción .....	1
Resumen .....	2
Abstract.....	3
Planteamiento del Problema.....	4
Marco Teórico.....	5
<b>Capítulo 2.</b>	
Objetivos.....	25
Justificación.....	26
Materiales y Métodos.....	27
<b>Capítulo 3.</b>	
Resultados.....	34
<b>Capítulo 4.</b>	
Discusión.....	36
Conclusiones.....	37
<b>Capítulo 5.</b>	
Referencias Bibliográficas.....	39
<b>Capítulo 6.</b>	
Anexos.....	41
<b>Capítulo 7.</b>	
Currículo vital del tesista.....	48

Palabras clave: Insuficiencia ovárica prematura, FSH, LH, estradiol, T-score, Z-score

## CAPÍTULO 1.

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica prematura se define como la declinación de la función ovárica en pacientes menores de 40 años y que tiene como características bioquímicas el aumento de los niveles de la hormona foliculoestimulante y una disminución de los niveles estrogénicos en las pacientes.

Su prevalencia no se encuentra bien establecida a nivel mundial y su etiología es variada. En ausencia de causas como ooforectomía, quimioterapia y radioterapia, la insuficiencia ovárica puede deberse a una serie de condiciones heterogéneas. A pesar de ello la mayoría de las veces la etiología exacta de la falla ovárica se desconoce.

Cabe mencionar que la insuficiencia ovárica prematura no es sinónimo de menopausia temprana ya que puede existir cierto grado de funcionamiento ovárico aún después de establecer el diagnóstico, de tal manera que aproximadamente el 25% de las mujeres con el diagnóstico ovulan y se estima que un 5 a 10% presentan embarazo espontáneo.

Las consecuencias del hipoestrogenismo en estas pacientes a nivel del metabolismo en general son diversos. Sin embargo de los más importantes se encuentran alteraciones en el metabolismo óseo condicionando a la paciente con dicha entidad a padecer de los estragos de una densidad mineral ósea disminuida a una edad muy temprana. En la literatura internacional se ha observado que existe una relación entre los niveles de hormona foliculoestimulante y la densidad mineral ósea en dichas pacientes.

La baja densidad mineral ósea afecta aproximadamente a un 15% de mujeres de entre 30 y 40 años. Sin embargo el término *Osteoporosis* debe ser utilizado con cautela en estas pacientes ya que no se encuentra establecido aún los niveles en la densitometría para su diagnóstico. Generalmente se realiza cuando existe antecedente de alguna fractura por fragilidad.

En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER) como centro de referencia de tercer nivel de atención se atienden mujeres con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura. Se desconoce sin embargo sus características sociodemográficas y clínicas por lo que a través de este trabajo se intenta generar una base de datos que permitan análisis posteriores y líneas de investigación relacionadas con esta condición.

## RESUMEN.

Dr. Jesús Rafael Aguilera Pérez, Dra. Beatriz Velázquez Valassi, Dra. Berenice López Villaseñor

**TITULO.** Evaluación de los niveles de hormona folículoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol ( $E_2$ ) de pacientes con insuficiencia ovárica prematura (IOP) y la relación que guardan con la densidad mineral ósea (DMO) en el Departamento de Peri y Posmenopausia del Instituto Nacional de Perinatología (INPerIER) del periodo 2000 a 2008.

**OBJETIVO.** Evaluar los niveles de FSH, LH y estradiol de pacientes con insuficiencia ovárica prematura y su relación con la DMO en el Departamento de Peri y Posmenopausia del INPerIER.

**MATERIAL Y METODOS.** Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo de 90 pacientes con diagnóstico de IOP atendidas en el INPerIER durante el periodo comprendido de 2000 a 2008. Se tomaron en cuenta sus datos sociodemográficos, niveles de FSH, LH y estradiol así como la medición de su DMO a través de la densitometría ósea.

**RESULTADOS.** El rango de edad de las pacientes estudiadas fue entre 16 y 39 años. Los niveles de FSH predominantes fueron en el rango de 30-40 mUI/ml (43.3%) y de LH entre 11-20 mUI/ml (29%). El 74.5% presentaban hipoposterogenismo. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre los niveles hormonales ováricos y la DMO.

**CONCLUSIONES.** Se observó que la DMO de las pacientes con IOP no se ve directamente influida por los niveles de hormonas ováricas. Aunque no se encontró en nuestro estudio una relación entre los niveles de FSH, LH y estradiol con la DMO, es necesaria la realización de un estudio prospectivo para evaluar el impacto real del hipogonadismo sobre el metabolismo óseo.



## ABSTRACT.

**TITLE.** Evaluation of the follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E<sub>2</sub>) serum levels in patients with premature ovarian insufficiency (POI) and their relationship with their bone mineral density (BMD) in the Department of Peri and Posmenopause in the Perinatology Institute (INPerIER) during the years of 2000 and 2008.

**OBJECTIVE.** To evaluate the serum levels of FSH, LH and E<sub>2</sub> in women with POI and their relationship with their BMD in the Department of Peri and Posmenopause in the INPerIER.

**MATERIAL AND METHODS.** It's a cross sectional, retrospective and descriptive study from 90 patients with diagnosis of POI taken care of in the Department of Peri and Posmenopause INPerIER during the time period between 2000 and 2008. Into account were taken its sociodemographic data, FSH, LH and E<sub>2</sub> serum levels and their bone mineral density taken from bone densitometry.

**RESULTS.** The range of age of the patients included were between 16 and 39 years. 43.3% of the FSH levels were between 30-40 mUI/ml and 29% of the LH levels were between 11-20 mUI/ml. 74.5% of the women were hypoestrogenic. We did not find any statistically significant relationship between the serum hormone levels and the BMD of the patients.

**CONCLUSIONS.** We observed that BMD in patients with POI is not directly influenced by ovarian hormone levels. Although in our study we didn't find a relationship between FSH, LH and E<sub>2</sub> levels and BMD, a prospective study is needed to evaluate the real impact of hypogonadism in the BMD.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes es una unidad de tercer nivel de atención que cuenta con el servicio de Peri y Postmenopausia en donde se da manejo y seguimiento a mujeres que se encuentran en dicha etapa; que si bien, no es una entidad patológica, constituye un periodo importante en la vida de la mujer, en el que la privación hormonal ovárica, condiciona cambios estructurales en los tejidos hormono-dependientes, que puede condicionar la aparición de patologías asociadas a las esferas psicológica, cardiovascular, urogenital y ósea.

En mujeres con insuficiencia ovárica prematura, el hipoestrogenismo tiene un impacto negativo sobre el metabolismo general de la paciente; a nivel de hueso, la disminución estrogénica condiciona un aumento en la resorción ósea y por lo tanto una disminución de la densidad mineral ósea con los riesgos que esto implica.

Si la insuficiencia ovárica ocurre en la adolescencia o en la mujer adulta joven afectará el pico de masa ósea, 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. Este inicio temprano de pérdida ósea predispone a las pacientes a priori para presentar una fractura.

La intención de este trabajo es determinar la prevalencia de la insuficiencia ovárica prematura en la Coordinación de Peri y Postmenopausia además de establecer la correlación de los niveles de hormona foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol con la densidad mineral ósea de las pacientes a su ingreso a dicho servicio.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son los cambios en los niveles de hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante y estradiol en mujeres con insuficiencia ovárica prematura y su relación con la densidad mineral ósea?

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 DEFINICIÓN

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es un síndrome complejo, de amenorrea de tipo hipogonadismo hipergonadotrópico, que se origina por múltiples causas ocasionando la desaparición progresiva de los folículos ováricos o la falta de respuesta de éstos a los estímulos hormonales gonadotrópicos normales.<sup>1</sup>

El primer autor en describir el síndrome de insuficiencia ovárica oculto fue Cameron en 1988 el cual estaba definido por: esterilidad, ciclos menstruales regulares y niveles elevados de FSH. Como posibles explicaciones se encuentran una disminución de la dotación de células germinales, dando lugar al concepto de pool folicular recortado, una atresia acelerada durante la etapa reproductiva, llamado "gastadora de folículos rápida", y la destrucción posnatal de células germinales. Sin embargo en algunas pacientes persisten folículos los cuales ocasionalmente son capaces de responder al estímulo de las gonadotropinas.<sup>1</sup> Desafortunadamente en la mayoría de los casos, estos folículos tienen un funcionamiento anormal debido a una luteinización alterada.<sup>2</sup> Se traduce entonces que la insuficiencia ovárica no necesariamente significa el cese total de la función ovárica. El 50% de estas pacientes experimentan función ovárica intermitente e impredecible que puede continuar durante varios años.<sup>2</sup>

Los términos con los que se ha designado a esta entidad incluyen: menopausia prematura, amenorrea hipergonadotrópica, hipogonadismo hipergonadotrópico y falla ovárica. Existen estudios que refieren que el término de falla ovárica prematura no es el correcto ya que la disfunción del ovario no es total y puede llevar a la paciente a alteraciones psicológicas por el término en sí. Otro término es el de amenorrea hipergonadotrópica sin embargo existen pacientes con alteraciones severas de la función ovárica sin cumplir con el requisito de amenorrea por lo menos de 4 meses. La literatura francesa utiliza el término de insuficiencia ovárica. Éste puede ser el más adecuado ya que traduce que la fisiopatología representa un continuo de una enfermedad. Es importante explicar a las pacientes que existe la posibilidad de remisión espontánea u embarazos espontáneos en estas pacientes.<sup>2</sup>

No existen aún los criterios definitivos para hacer el diagnóstico de IOP. La definición más comúnmente dada es una amenorrea de al menos 4 meses de evolución con niveles séricos de FSH en concentraciones menopáusicas tomadas en dos ocasiones.<sup>2</sup>

En el estudio de la etiología de la insuficiencia ovárica prematura debe explorarse cualquier rubro de la inhibición ovárica y de su retroalimentación sobre la secreción hipofisiaria de FSH así como la regulación del inicio de la menopausia por el eje hipotálamo-hipofisiario.

Hay que diferenciar entre las pacientes con IOP y las pacientes bajas respondedoras, las cuales tienen ciclos ovulatorios espontáneos, pero que al utilizar protocolos de hiperestimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida, se consiguen menos de 5 folículos y los niveles de estradiol el día de aplicación de la hormona gonadotropina coriónica se encuentran menores a 500 pg/ml.<sup>3</sup>

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (WHO) las alteraciones de la función ovárica pueden clasificarse de la siguiente manera:

WHO I: alteración del eje hipotálamo-hipófisis así como un estado normogonadotrópico con oligomenorrea o amenorrea.

WHO II: alteración del eje hipófisis- ovario

WHO III: estado hipergonadotrópico, el cual coincide con disfunción ovárica por disminución del pool folicular.<sup>4</sup>

Las mujeres jóvenes que presentan insuficiencia ovárica tienen necesidades únicas y requieren cuidados especiales. La IOP difiere de la menopausia normal en muchas formas por lo que estas pacientes se benefician de un abordaje integral y seguimiento por un médico experimentado en ellas.

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Como se describió con anterioridad, la IOP se trata de un desorden caracterizado por el cese de la menstruación antes de los 40 años. Su prevalencia se estima entre 0.9 y 1.2% según diversos autores y existe poca información sobre su etiología diferente a la causada por intervención quirúrgica y terapia neoplásica.<sup>1</sup>

Grupos étnicos

Menopausia temprana	Caucásicos	Raza negra	Hispanos	Chinos	Japoneses	Total
% por gpo.	1	1.4	1.4	0.5	0.14	1.1
IC (95%)	0.7-1.4	1.0-2.1	0.8-2.5	0.1-1.9	0.02-1.1	0.9-1.3

J.L.Luborsky, P. Meyer, M.F. Sowers, E.B. Gold and N. Santoro, Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. Human Reproduction 2001 1(18):199-206

Según lo descrito es en la raza negra donde se encuentra la mayor prevalencia de menopausia temprana. Así mismo se encontró una mayor prevalencia de IOP en mujeres que padecieran artritis y que fueran de raza caucásica (OR 2.2, IC95% 1.3-3.7) y afroamericana (OR 3.2, IC95% 1.7-5.9), por ello se asocia con alteraciones inmunológicas y trastornos genéticos.<sup>5</sup>

La media de índice de masa corporal (IMC) fue significativamente más alta para mujeres con IOP comparada con mujeres sin ella con un OR en las razas caucásica de 1.05 (IC95% 1.0-1.1). De la misma forma se asoció la discapacidad severa a IOP en las poblaciones caucásicas (OR 3.9 IC95% 2.1-7.6), afroamericana (OR 2.3 IC95% 1.1-4.8) e hispana (OR 3.3 IC95% 1.1-10.1).<sup>5</sup>

El uso de anticonceptivos hormonales (excepto los orales) se ha asociado a IOP en la raza caucásica (OR 2.8 IC95% 1.7-4.7) y afroamericana (OR 5.3 IC95% 2.8-9.9).<sup>5</sup>

De la misma forma el OR para osteoporosis es mayor en portadoras de IOP que en las mujeres que no la tienen: caucásicas (OR 7.0 IC95% 3.3-15.1) e hispanas (OR 6.6 IC95% 1.9-23.6). Llama la atención sin embargo la amplitud de los intervalos de confianza.<sup>5</sup>

El tabaquismo también se ha asociado con IOP sin embargo el riesgo no es el mismo en las diferentes poblaciones. La menopausia a temprana edad se ha asociado con un aumento en el riesgo de mortalidad, cáncer, enfermedad cardiovascular y osteoporosis.<sup>1</sup>

### **1.3 ETIOLOGÍA**

Se conocen diversas causas de IOP, sin embargo en una gran cantidad de pacientes no es posible identificar la causa de la insuficiencia ovárica. La etiología de la IOP abarca desórdenes genéticos, cirugías o daño al tejido ovárico por radiaciones o quimioterapia.

Cuando la insuficiencia ovárica se presenta como amenorrea primaria, el 50% se asociará a un cariotipo anormal. En el 90% de casos IOP espontánea no será posible encontrar la etiología de la misma aún después de un estudio completo.<sup>2</sup>

Aproximadamente el 4% de las mujeres con cariotipo 46 XX e IOP espontánea tienen como etiología una alteración de las células esteroideogénicas autoinmune. El 6% de estas pacientes presentará premutaciones en el gen único de retardo mental familiar-1 (FMR1).<sup>2</sup>

Algunas de las causas de mencionan adelante.

#### A) *Síndromes autoinmunes*

Se ha asociado la IOP a algunas alteraciones autoinmunitarias que afectan la producción de hormonas por otras glándulas. En otros casos la presencia de anticuerpos contra el ovario es la que produce el daño y destrucción del ovario con su consecuente insuficiencia. Entre las endocrinopatías autoinmunes se encuentran el hipotiroidismo, la Diabetes Mellitus tipo 1 y la enfermedad de Addison.<sup>1</sup>

La ooforitis autoinmune es causa de IOP en 10-30% de las pacientes siendo ésta reversible. La ooforitis linfocítica autoinmune se asocia a aumento de la actividad periférica de los linfocitos T y puede presentarse de forma aislada o asociada con otros desórdenes endocrinológicos. La infiltración linfocitaria es más prominente en folículos maduros lo cual sugiere que la producción de un autoanticuerpo depende de las gonadotropinas.<sup>6</sup>

Otra causa de IOP son los desórdenes autosómicos entre los cuales se encuentran:

- El síndrome de deficiencia de carbohidrato de glicoproteína tipo I: los pacientes exhiben una distribución de grasa subcutánea peculiar, retracción de pezón e hipogonadismo.<sup>1</sup>
- Síndrome poliglandular autoinmune (SP A): el SPA tipo I es un síndrome autosómico recesivo que se asocia a hipoparatiroidismo, anemia perniciosa y candidiasis mucocutánea y también se conoce como síndrome de poliendocrino-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmune con falla ovárica prematura en el 60% de los casos. El SPA tipo II (síndrome de Schmidt) comprende enfermedad de Addison, diabetes Mellitus insulino dependiente, hipotiroidismo y falla ovárica prematura, pero también puede asociarse a vitíligo, miastenia gravis, aplasia de glóbulos rojos entre otros.<sup>6</sup>
- En mujeres con IOP se han encontrado anticuerpos contra diversas estructuras ováricas relacionándolas con la falla de dicho órgano: antirreceptor I de la membrana de las células y anticuerpos antizona pelúcida entre otros.<sup>1</sup>
- Aumento de células T activadas e infiltrados linfocitarios: sugieren una alteración de células inmunológicas como parte de la etiopatogenia de la insuficiencia ovárica prematura.<sup>1</sup>

## B) *Desórdenes genéticos*

A continuación se mencionan algunos de los defectos genéticos relacionados con IOP.

- La inhibina tiene un rol importante en la retroalimentación negativa de FSH así como en el reclutamiento y desarrollo de los folículos ováricos durante la foliculogénesis. Su función principal es la regulación hipofisiaria de la secreción de FSH. Los genes encargados de codificar para inhibina son Inhibina alfa (INHA), Inhibina beta A (INHBA) e Inhibina beta B (INHBB). Se ha demostrado que una transición del gen INHA se tradujo en una presentación de IOP en el 7% de las mujeres con la alteración.<sup>3</sup>
- La mutación de la subunidad  $\beta$  de la FSH.<sup>1</sup>
- La mutación del gen que codifica para el receptor de FSH también se ha descrito, causando amenorrea hipogonadotrópica primaria.<sup>3,6</sup>
- Las mutaciones en el gen para el receptor de hormona luteinizante puede llevar a falla ovárica prematura causando amenorrea con características sexuales secundarias normales y niveles de FSH normales o moderadamente elevados.<sup>6</sup>
- Transmisión ligada al X o autosómica: el 5 al 30% de las mujeres con IOP tienen al menos una familiar afectada.<sup>6</sup>
- Las regiones proximales Xp y Xq contienen regiones de importancia para el mantenimiento ovárico y deleciones en esta área pueden resultar en amenorrea primaria y POF.<sup>3</sup>
- Cariotipo 45XO o síndrome de Turner: existe una atresia folicular acelerada llevando a la paciente a falla ovárica prematura.<sup>6</sup>
- El síndrome de X frágil (síndrome de Martin-Bell): condición dominante ligada al X con penetrancia incompleta por un cambio en el gen único FRM1. De las mujeres con falla ovárica 1 de cada 50 pueden ser portadoras de una premutación del gen FRM1, mientras que 1 de cada 15 pacientes con IOP y una historia familiar de la misma tienen el riesgo de ser portadora de esta premutación. En otro estudio se encontró que el 1.5% de las pacientes con esta condición tienen falla ovárica prematura.<sup>3,6</sup>
- En familias con transmisión materna el riesgo de recurrencia de falla ovárica prematura es del 50% independientemente de si la herencia es ligada al X o autosómica dominante. En contraste, en familias con transmisión paterna el riesgo es del 100% cuando si la alteración tiene un patrón de herencia ligado al X.<sup>3</sup>

## C) *Deficiencias enzimáticas*

Otras alteraciones asociadas a IOP son deficiencias enzimáticas. Algunas de ellas son:

- Deficiencia de la desmolasa de colesterol
- Deficiencia de la 17 $\alpha$ -hidroxilasa
- La galactosemia: desorden autosómico recesivo con una prevalencia de falla ovárica prematura del 70 al 80%.<sup>3,6</sup>

**D) Insuficiencia ovárica asociada a quimioterapia**

A pesar de que las enfermedades neoplásicas son más frecuentes en edades avanzadas, el diagnóstico de estas patologías en edades tempranas y edades reproductivas no son infrecuentes. La insuficiencia gonadal depende del tipo de fármaco utilizado, la dosis total administrada y de la edad de la paciente.

En general se calcula de un 15 a 90% de pacientes sometidas a un tratamiento de quimioterapia desarrollarán falla ovárica prematura. Un estudio sobre el riesgo de insuficiencia ovárica en mujeres jóvenes tratadas con quimioterápicos asignó un OR de 3.98 a los alquilantes, 1.2 a los alcaloides de la vinca e inferior a 1 a los antibióticos y antimetabolitos. En mujeres jóvenes hay mayor probabilidad de que el daño sea transitorio, aunque la ciclicidad de las menstruaciones y la fertilidad posterior al tratamiento no descartan un daño ovárico establecido. Meirov y cols. demostraron que la destrucción de hasta 50% de la reserva ovárica no se refleja a corto plazo. En caso de requerir tratamiento oncológico se debe asesorar a las pacientes sobre los efectos adversos o secundarios a largo plazo del tratamiento sobre la fertilidad.<sup>1</sup>

**E) Insuficiencia ovárica relacionada a radioterapia y factores ambientales**

La extensión del daño gonadal por radioterapia depende de la dosis, el campo de irradiación y la edad de la paciente. La dosis de radiación estimada a la cual se pierden la mitad de los folículos en humanos es de 4Gy. Las mujeres menores de 40 años son menos sensibles a lesiones ováricas inducidas por radiación, siendo necesaria una dosis estimada de 20 Gy para producir falla ovárica permanente. Una solución para las pacientes es la transposición ovárica u ooforopexia, consiguiendo preservar la función ovárica en el 88.6% de los casos en mujeres menores de 40 años.<sup>1</sup>

Entre los factores ambientales que se ha relacionado al tabaquismo. Las mujeres fumadoras pueden llegar a la menopausia un año antes que las no fumadoras. Esto se asocia al contenido de hidrocarburos policíclicos en el humo del tabaco los cuales parecen ser tóxicos para las células germinales del ovario. Además tiene un efecto antiestrogénico por inhibición de la aromataasa de las células de la granulosa, por toxicidad directa sobre el ovario y su unión a receptores estrogénicos, entre otros.<sup>1</sup>



## 1.4 DIAGNÓSTICO

Rara vez la insuficiencia ovárica se presenta como amenorrea primaria. En general sus síntomas no difieren de aquellos presentados en el clásico síndrome climatérico de la perimenopausia natural y en muchos casos la causa inicial de la consulta es la incapacidad de lograr un embarazo. El déficit estrogénico puede causar consecuencias neurológicas y vasomotoras, metabólicas o cardiovasculares graves e incluso conducir al inicio temprano de la pérdida de la masa ósea.<sup>1</sup>

La reserva ovárica se define como el potencial reproductivo de la mujer en términos del número de folículos ováricos y la calidad de los ovocitos. En la IOP existe una discrepancia entre la edad cronológica y la edad biológica o gonadal. Dado esta discrepancia es necesario contar con marcadores o pruebas de reserva ovárica independientes de la edad cronológica. Por ello son necesarias pruebas para su detección.<sup>1</sup>

Entre las pruebas adicionales para determinar la IOP se encuentran las siguientes:

- a) Pruebas basales: se determinan los niveles de FSH, LH y estradiol basales.
  - Niveles de FSH: se determinan en el 3er día del ciclo y es el marcador de reserva ovárica más utilizado. Dependen de la actividad folicular y se relacionan con la secreción de inhibina.<sup>1,7</sup> (1,9) El análisis de una curva ROC para valorar la capacidad de discriminación de los valores de FSH basal respecto a la cancelación o no de un ciclo de FIVTE por baja respuesta determinó que el valor de FSH basal que mejor discrimina entre ciclos con respuesta normal de los de baja respuesta se encuentra entre 9.25 y 10 UI/L.<sup>1</sup>
  - Niveles de estradiol: dependen de su producción por el folículo preovulatorio y por los folículos más pequeños. El aumento de los niveles en fase folicular precoz (entre 25 y 100 pg/ml) se debe a un reclutamiento folicular precoz por el incremento de los niveles de FSH entre los ciclos.<sup>1</sup>
  - Inhibinas: se produce por folículos en desarrollo preantrales y en fase antral temprana. En un estudio realizado por Knauff et al., se observó que la inhibina B se encuentra disminuida en mujeres de edad avanzada así con en mujeres con falla ovárica prematura y transitoria. Sin embargo su capacidad de diferenciar la falla ovárica de los grupos control fue nula lo cual denota la probabilidad de que la inhibina B sea un marcador de actividad ovárica más que un marcador de reserva ovárica.<sup>1,8</sup>

- Hormona antimülleriana (AMH): producto de las células de la granulosa que envuelve al ovocito y continúa expresándose hasta el estadio antral. Los valores séricos muestran una correlación negativa con la edad y positiva con la cuenta de folículos antrales en el ultrasonido por lo que se considera un marcador sensible para la presencia de folículos ováricos y el envejecimiento ovárico.<sup>1,7</sup> Aún se carece de un consenso sobre el nivel de corte establecido para determinar las alteraciones antes descritas lo cual sería de mucha utilidad.<sup>8</sup>
- b) Pruebas dinámicas: valoran la presencia o ausencia de desarrollo folicular posterior a la administración de gonadotropinas exógenas. Incluye las siguientes pruebas:
- Test de clomifeno: consiste en administrar 100 mg de citrato de clomifeno del 3er al 5º día del ciclo o del 5º al 9º día determinando los niveles de FSH antes y después del tratamiento. Se considera positiva la prueba cuando la sumatoria de los niveles de FSH basales y postestimulación son mayores de 25 mUI/ml.<sup>1</sup>
  - Test de estimulación con análogos de GnRH: Evalúa los cambios en las concentraciones plasmáticas del estradiol entre el 2º y 3er día posterior a la administración de un análogo agonista de la GnRH.
  - Test EFFORT (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test): Descrito por Franchin en 1994 para predecir la respuesta en ciclo de fertilización in vitro. Se administran 300UI de FSH el tercer día del ciclo posterior a tomar unos niveles basales de FSH y estradiol. Se determinan los mismos niveles hormonales 24 horas después de la administración de FSH, si la FSH es inferior a 11 mU/ml, el estradiol aumenta >30 pg/ml o ambas cosas la prueba se considera normal.<sup>1</sup>
  - Test de HMG (Gonadotropina menopáusica humana): consiste en administrar 150 UI de HMG a partir del 2º o 3er día del ciclo durante 5 días y se determina el número de folículos y niveles plasmáticos de estradiol posterior a la estimulación.<sup>1</sup>

Ninguna de las pruebas actuales de reserva ovárica da una respuesta apropiada de cuál es la mejor prueba predictiva de una reserva ovárica disminuida. Se debe tomar en cuenta que una prueba de tamizaje debe tener una alta sensibilidad y baja especificidad con el fin de no subestimar el número de pacientes afectadas.<sup>9</sup>

Gülekli y cols. realizaron un estudio comparando diversos métodos de pruebas de reserva ovárica comparándolos entre sí en pacientes las cuales fueron sometidas a ooforectomía posteriormente. Ellos encontraron que los niveles basales de FSH tienen una sensibilidad de 36.3% y una especificidad del 81.8% por lo que tiene un pobre valor predictivo para estimar el número de folículos por unidad de tejido. Así mismo se realizó

una curva ROC para la prueba de estimulación con citrato de clomifeno siendo ésta prueba la más sensible con un área bajo la curva de  $-0.73$ .<sup>2</sup>

- c) Ultrasonografía transvaginal: existen los siguientes marcadores ecográficos de reserva ovárica:
- **Conteo de folículos antrales:** en un metaanálisis publicado por Hendricks et al demostraron que el conteo del número de folículos antrales es el mejor predictor de la respuesta a la estimulación ovárica pero sin embargo no pudo predecir la posibilidad de embarazo. El mejor valor predictivo del conteo de folículos es con un valor de corte de 7 folículos por encima del cual existe una mayor probabilidad de obtener una buena respuesta. Sin embargo, es difícil establecer un valor umbral a partir del cual podamos predecir una baja respuesta. La variabilidad intra e interobservadores podría ser un inconveniente para la utilización de este método de forma generalizada.<sup>1</sup>
  - **Volumen ovárico:** Lass et al sugieren que un volumen ovárico medio menor a 3ml podría predecir una baja respuesta en un ciclo de FIV, sin embargo el valor predictivo de la respuesta ovárica es muy inferior al del recuento folicular.<sup>1</sup>
  - **Flujo vascular ovárico:** basado en el hecho de que a más folículos antrales se necesita mayor perfusión y viceversa, podría considerarse como un parámetro complementario al conteo de folículos antrales.<sup>1</sup>
- d) Moco cervical: un hipoestronismo persistente produce ausencia del moco cervical.
- e) Cariotipo: en búsqueda de un cromosoma Y o de alguna alteración genética que condicione la falla ovárica prematura como el síndrome de Turner.
- f) Biopsia de ovario: indica la presencia de folículos, sin embargo no se justifica siempre ya que no modifica el manejo a seguir y que su utilidad es variable por la amplia variación en la distribución de los folículos a lo largo de la superficie ovárica. Así mismo la ausencia de estructuras foliculares no es predictivo para la ausencia de función ovárica completa. Su utilidad se basa en establecer un pronóstico de recuperación ovárica.<sup>1,3,7</sup>
- g) Determinación de hormonas tiroideas: para sospecha de enfermedades autoinmunes asociadas.
- h) Estudio inmunológico: mediante perfil de inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, antimicrosomales, anti DNA, anticuerpos antiovario, anticuerpos antitiroglobulina, etc.<sup>1</sup>

## 1.5 TRATAMIENTO

### A. *Insuficiencia ovárica con deseo reproductivo*

Se han descrito en la bibliografía embarazos en mujeres normoestrogénicas con FSH aumentada llegando a una tasa del 45% a los 6 meses de evaluación. El 20% de las pacientes con falla ovárica presentan ovulaciones durante 4 a 6 meses.<sup>1</sup>

Van Kasteren hizo una revisión sistemática con 6 estudios aleatorizados y controlados en los que se utilizaron estrógenos, gonadotropinas menopáusicas, GnRH, danazol y corticoesteroides sin encontrar evidencia de que los tratamientos mejoraran las posibilidades de gestación espontánea que permanecen entre un 5 y 10%. En los casos en que se logró la gestación, la tasa de pérdida de embarazo es de un 20%. El reto es identificar aquellas mujeres con falla ovárica que puedan quedar embarazadas con más facilidad ya que no existen estudios capaces de discriminar a aquellas que no se embarazarán espontáneamente respecto a las que tengan mayores posibilidades.<sup>1</sup>

Entre los tratamientos utilizados se encuentran:

- 1) Gonadotropinas: tiene el inconveniente de que puede inducir la presencia de antígenos contra las células de la granulosa.<sup>7</sup>
- 2) Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH): se ha observado que su uso previo y durante la estimulación con gonadotropinas indujo en 20% de las pacientes ovulación a diferencia del 0% en pacientes manejadas con placebo. Sin embargo no se logró embarazo en ninguno de los grupos.<sup>7</sup>
- 3) Estrógenos: su uso se basa en la teoría de que la terapia de reemplazo hormonal puede restablecer la ovulación y por lo tanto aumentar la posibilidad de un embarazo. El uso de estrógenos pudiera restaurar los receptores de FSH en los folículos remanentes, lo cual puede aumentar su sensibilidad a la administración de FSH exógena.<sup>7</sup>
- 4) Inmunosupresión: con base en un componente autoinmune, sugiere tratamiento con corticoesteroides los cuales pueden mejorar la función ovárica. Los resultados de los estudios realizados difieren entre sí mostrando algunos beneficio nulo y otros una ovulación del 20.7% de las pacientes manejadas con dexametasona.<sup>4</sup>

La posibilidad de gestación espontánea en una mujer con falla ovárica espontánea existe, sin embargo no hay tratamientos que mejoren la tasa de gestación espontánea en estas pacientes ya que la función ovárica residual es intermitente e impredecible. Otra alternativa incluye la donación ovocitaria.<sup>1</sup>

## ***B. Tratamiento sin deseo reproductivo***

Ya que se ha establecido el diagnóstico de IOP, se plantean tres principales puntos de abordaje: las implicaciones psicológicas del diagnóstico, la fertilidad comprometida, y el tratamiento a corto y largo plazo de los efectos derivados del hipoestrogenismo por el declive ovárico.

### *Salud mental y emocional*

Generalmente la mujer con falla ovárica no está emocionalmente preparada para este diagnóstico. La mayoría de las pacientes requieren apoyo para sobrellevar las secuelas emocionales del diagnóstico. La pérdida de la capacidad reproductiva puede ser muy traumática. En ocasiones un grupo de terapia es de ayuda y debe considerarse como parte del manejo de la paciente.<sup>1,2</sup>

### *Deficiencia estrogénica*

La mujer diagnosticada con insuficiencia ovárica con paridad satisfecha es candidata a recibir terapia hormonal, ya que es habitual que presente síntomas debido al hipoestrogenismo. Además el riesgo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular es superior al de la mujer con menopausia fisiológica.<sup>1</sup>

Para mujeres jóvenes con IOP la terapia hormonal es verdaderamente una terapia de reemplazo. El riesgo beneficio de extender la terapia hormonal ovárica en mujeres menopáusicas normales es diferente al del reemplazo hormonal en mujeres jóvenes con IOP.<sup>2</sup>

No existen estudios aleatorizados que establezcan regímenes óptimos. El régimen de terapia hormonal debería basarse en las preferencias individuales de cada paciente; la mujer con útero intacto debe recibir progestágenos cíclicos o continuos. Generalmente es necesario administrar una dosis diaria de estrógenos de 50-100µg en parche o de 1 a 2mg por vía oral para controlar los síntomas vasomotores, la estrogenización del epitelio vaginal y la conservación de la densidad mineral ósea. Para evitar la hiperplasia endometrial se debe asociar un progestágeno durante 12 a 14 días al mes. Es importante advertir a las pacientes que el uso de terapia hormonal no las protege de un posible embarazo, por lo que la anticoncepción hormonal podría administrarse a aquellas pacientes jóvenes con falla ovárica y paridad satisfecha. Es importante tomar en cuenta que la anticoncepción hormonal no es totalmente segura en estas pacientes debido a los elevados niveles de gonadotropinas que presentan.<sup>1,2</sup>

Mediante el tratamiento se intenta lograr la adquisición o mantenimiento del desarrollo puberal, el tratamiento de los síntomas del déficit de estrógenos y minimizar las secuelas a largo plazo. La terapia hormonal deberá iniciarse lo antes posible y deberá mantenerse hasta los 50 años, edad promedio en que aparece la menopausia fisiológica.<sup>1</sup>

### *Terapia androgénica*

En la mujer la producción diaria de testosterona es de aproximadamente 300 µg, de los cuales el 50% procede del ovario y el otro 50% de la glándula suprarrenal. Se ha observado que las mujeres con IOP los niveles de andrógenos son anormalmente bajos en comparación con los niveles en mujeres de su misma edad, esto debido a la reducción de la conversión periférica de androstenediona.

En la postmenopausia los andrógenos mantienen el recambio óseo y la densidad mineral ósea. Las mujeres que se han tratado con estrógenos y testosterona muestran una densidad ósea superior a aquellas tratadas sólo con estrógenos. Sin embargo aún no se dispone de suficiente evidencia para la terapia adyuvante con testosterona en mujeres con falla ovárica prematura. Entre los efectos adversos del tratamiento son la virilización y las alteraciones sobre el metabolismo de los lípidos.<sup>1</sup>

## **1.6 RIESGO CARDIOVASCULAR E INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA**

Las mujeres con diagnóstico de IOP tienen un 53% más probabilidades de sufrir enfermedad coronaria. En el estudio de Meshki y Seif se observó un aumento en la mortalidad en estas pacientes por enfermedad cardiovascular (OR 1.29), infarto (OR 3.07), cáncer (OR 1.83) y otras causas (OR 2.14).<sup>6</sup>

El hipoestrogenismo precoz acelera el proceso de disfunción endotelial el cual es un precursor de la aterosclerosis. En un estudio observacional realizado por Kalantaridou y cols., se intentó determinar si las mujeres con IOP tienen alguna disfunción endotelial comparadas con mujeres con función ovárica normal de la misma edad e investigar el efecto hormonal sobre la función endotelial en las mujeres jóvenes con disfunción ovárica. El estudio concluyó que la disfunción endotelial en la mujer con IOP es reversible a partir de los 6 meses de iniciar el tratamiento hormonal cíclico, efecto que no se observa en pacientes postmenopáusicas manejadas con terapia hormonal de reemplazo.<sup>1, 10</sup>

Las lipoproteínas también juegan un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis. En varios estudios se sugiere que en mujeres la hipertrigliceridemia resulta en un riesgo cardiovascular mayor al de los hombres.<sup>11</sup>

## 1.7 OSTEROPOROSIS Y INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, caracterizada por disminución de la resistencia del hueso que predispone a un aumento en el riesgo de fracturas.<sup>12</sup> Se trata de una patología con gran morbilidad y mortalidad que implica un alto costo social.

Los estrógenos actúan directamente sobre el remodelado óseo favoreciendo la osteogénesis por proliferación de los osteoblastos y la síntesis de las proteínas óseas, e inhibiendo la resorción ósea al reducir el número de osteoclastos. El efecto de la deficiencia estrogénica depende de la edad en la que se produce el hipoestrogenismo. Si ocurre en la adolescencia o en la mujer adulta joven afectará el pico de masa ósea, 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 pérdida ósea es mayor en la columna ya que el hueso trabecular es más sensible al hipoestrogenismo que el hueso cortical.<sup>1</sup>

La elevada tasa de resorción ósea inmediatamente después de la menopausia confirma la influencia hormonal sobre el metabolismo óseo. La pérdida del hueso se acelera de dos a tres años antes de las últimas menstruaciones disminuyendo solo hasta tres o cuatro años después de la menopausia. Así después de la menopausia la mujer pierde aproximadamente 2% de hueso al año disminuyendo a 1-1.5% anual posteriormente. En un estudio prospectivo longitudinal en mujeres caucásicas se observó una pérdida mineral ósea durante un lapso de cinco a siete años del 10.5% en la columna, 5.3% en cuello femoral y del 7.7% en todo el cuerpo. En estas mujeres se consideró que dos terceras partes de las causas de pérdida ósea eran debidas a los niveles disminuidos de estrógenos.<sup>13</sup>

Varios medicamentos se han visto implicados en la pérdida mineral ósea. De ellos los glucocorticoides se han relacionado de forma importante con osteoporosis. Así mismo su administración aumenta el riesgo de fractura osteoporótica y este aparece a los tres meses de empezar el esquema de tratamiento. Los corticoesteroides exógenos tienen acción directa sobre el hueso y disminuye el número y la actividad de los osteoblastos. A nivel intestinal disminuyen la reabsorción de calcio por efecto directo y por inhibición de la activación del calcitriol. Así mismo disminuye las concentraciones de hormonas sexuales por inhibición de las gonadotrofinas y por acción gonadal directa.<sup>13</sup>

En una revisión de Meshki y Seif, se establece que dos tercios de las mujeres que presentan IOP de forma espontánea tienen una densidad mineral ósea (DMO) dos desviaciones estándar por debajo de la media de las mujeres con edad similar y función ovárica normal. Esta disminución en la DMO se ha asociado a un riesgo 2.6 veces mayor de fractura de cadera en estas pacientes.<sup>6</sup>

Es importante descartar otras causas secundarias de osteoporosis como el hipertiroidismo, hiperparatiroidismo e insuficiencia renal en los cuales hay un aumento de la pérdida del calcio corporal predisponiendo a una pérdida mineral ósea mayor.<sup>13</sup>

La osteoporosis es una enfermedad que se origina tempranamente y depende en gran forma del tamaño y fuerza óseos así como del pico de mineralización. Aunque el pico de mayor densidad ósea está determinado genéticamente, éste no siempre es alcanzado por diversos factores externos como son la ingesta inadecuada de calcio y vitamina D, desnutrición, sedentarismo y tabaquismo entre otros.<sup>12</sup>

La resistencia ósea depende de dos factores principales: la DMO (70%) y la calidad del hueso (30%). La DMO está determinada por el pico máximo de masa ósea y la pérdida de la misma. La calidad del hueso está dada por la microarquitectura, el recambio óseo, el número de microfracturas y el grado de mineralización. El pico de masa ósea máximo está determinado en gran parte por la genética de la paciente.<sup>14</sup>

La osteoporosis implica un deterioro en la microarquitectura ósea, como pérdida de la continuidad trabecular y pérdida de fuerza del hueso que condiciona un mayor riesgo de fractura.<sup>14</sup> El hueso es el órgano de depósito de calcio y otros minerales por excelencia, y se encuentra en constante recambio a lo largo de la vida disminuyendo de forma progresiva conforme el envejecimiento del individuo. Habrá que recordar que existen dos tipos de hueso maduro: el cortical o compacto y el trabecular o esponjoso. El hueso trabecular se encuentra en vértebra, pelvis y otros huesos planos y es, metabólicamente hablando, más activo haciéndolo más susceptible de presentar osteoporosis. Es en el hueso trabecular donde se encuentra mayor cantidad de unidades multicelulares básicas, las cuales son responsables del remodelado óseo; al haber una deficiencia de estrógenos éstas unidades causan zonas de resorción más profundas y en mayor cantidad haciendo más frágil a este hueso.<sup>15,16</sup>

El metabolismo óseo está regulado por la actividad hormonal sistémica y por mediadores locales. La calcemia se determina por los flujos de calcio entre el líquido extracelular, la sangre, el intestino, hueso y riñones.<sup>15</sup>



Las hormonas implicadas en la regulación del metabolismo óseo son: la hormona paratiroidea (PTH), calcitonina, estrógenos, progesterona y vitamina D.

Las hormonas reguladoras del metabolismo óseo ejercen su acción a través de reguladores locales de la resorción y formación ósea. Así mismo las células del estroma osteoblástico juegan un papel importante en la función y diferenciación osteoclástica a través del contacto célula-célula.<sup>17</sup>

Los reguladores locales forman parte de esta comunicación entre las células. Los más importantes se describen a continuación:

- Ligando del receptor del activador del factor nuclear Kappa-B (RANKL): es un factor localizado en la membrana de las células osteoblásticas y es miembro de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF). Su mayor producción se da en la médula ósea, en las células indiferenciadas del estroma, osteoblastos, condrocitos, células del mesénquima, periostio, osteoclasto, células endoteliales y células T. También se ha encontrado en tejidos como cerebro, corazón, riñón, músculo esquelético y piel. El gen promotor de RANKL responde a glucocorticoides, vitamina D y al factor esencial de transcripción osteoblástica (cbfa-1). Estimula la diferenciación, sobrevivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. De esta forma permite la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea.<sup>17</sup>

- Receptor del activador del factor nuclear Kappa-B: Los efectos del RANKL dependen de su unión a un receptor transmembrana altamente específico llamado receptor del activador del factor nuclear Kappa-B (RANK). Esta es una proteína transmembrana cuya expresión se limita a osteoclastos, células B y T, células dendríticas y fibroblastos. La unión de RANK con su ligando RANKL induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que lleva a la diferenciación y activación de los osteoclastos.<sup>17</sup>

- La osteoprotegerina (OPG) es también miembro de la superfamilia de receptores del TNF; funciona como un factor soluble segregado por los osteoblastos. No tiene dominio transmembrana. En tejido óseo se produce principalmente por los osteoblastos con aumento de la producción en las células más diferenciadas. Actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL neutralizándolo inhibiendo así la diferenciación, sobrevivencia y fusión de los precursores de osteoclastos, bloquea la activación de los osteoclastos maduros e induce su apoptosis.<sup>17</sup>

Así la maduración de los osteoclastos depende de su interacción con los osteoblastos. A este sistema se le ha denominado RANKL/OPG/RANK y se encuentra regulado por varios agentes.

Ejemplos de algunos son la vitamina D3, PTH, prostaglandina E2 y la IL-11 que estimulan la osteoclastogénesis al inhibir la producción de osteoprotegerina y estimular la producción de RANKL. Los glucocorticoides actúan también a este nivel.<sup>17,18</sup> (Figura I).

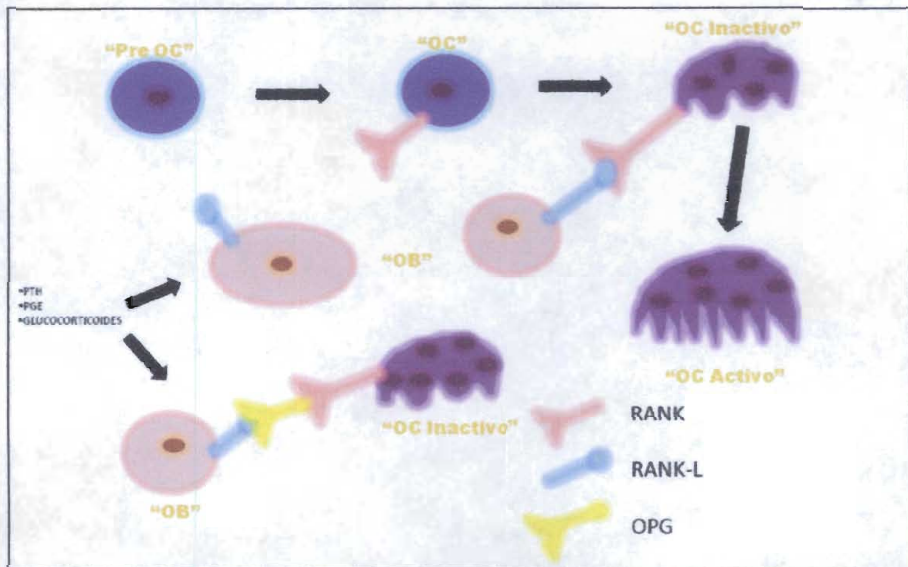


Figura I.

Por otro lado los estrógenos inhiben la producción de RANKL. La producción de osteoprotegerina es estimulada por citoquinas proinflamatorias, IL-1, IL-11, TNF, TGF, estrógenos y calcio y se disminuye por la prostaglandina E2, glucocorticoides, calcitriol y PTH.<sup>18</sup>

El proceso de remodelado óseo se entorpece con el paso de los años y en mujeres se hace más notorio en el periodo posterior a la menopausia.<sup>16</sup>

La resorción ósea y la formación de hueso nuevo son orquestadas por una secuencia de eventos y comunicaciones entre los osteoclastos y osteoblastos. A esta unión se le denomina unidad multicelular básica.

En la osteoporosis ocurren entonces 2 fenómenos:

- 1) Aumento del número de unidades de remodelamiento óseo activas.
- 2) Desbalance entre formación y destrucción del hueso.<sup>14</sup>

La densidad mineral ósea disminuida se relaciona con el riesgo de presentar fractura, sin embargo no es el único factor relacionado con este riesgo. Otros son la tasa de pérdida ósea, la alteración de la arquitectura ósea, la reparación inefectiva de daño por fatiga, aspectos geométricos de la estructura ósea como el eje largo de la cadera, la frecuencia y tipo de caídas y la expectativa de vida.<sup>12</sup>

En la tabla 2 se presentan los factores de riesgo para osteoporosis considerados por las guías prácticas clínicas de la Canadian Society of Obstetrics and Gynecology<sup>12</sup>:

Tabla 2. FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS.

FACTORES DE RIESGO MAYOR	FACTORES DE RIESGO MENOR
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad de 65 años</li> <li>- Fracturas vertebrales por compresión</li> <li>- Fracturas por fragilidad después de los 40 años</li> <li>- Historia familiar de fracturas por osteoporosis</li> <li>- Terapia con glucocorticoides por más de 3 meses</li> <li>- Síndrome de malabsorción</li> <li>- Hiperparatiroidismo primario</li> <li>- Riesgo de caídas</li> <li>- Osteopenia evidente por rayos X</li> <li>- Hipogonadismo</li> <li>- Menopausia temprana (antes de los 45 años)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis reumatoide</li> <li>- Antecedente de hipertiroidismo clínico</li> <li>- Terapia anticonvulsivante crónica</li> <li>- Baja ingesta de calcio</li> <li>- Tabaquismo</li> <li>- Ingesta excesiva de alcohol</li> <li>- Ingesta excesiva de cafeína</li> <li>- Peso de 57 kg</li> <li>- Pérdida de peso del 10% a los 25 años</li> <li>- Terapia crónica con heparina</li> </ul>

La historia clínica y el examen físico se deberán enfocar a antecedentes de familiares con osteoporosis que hayan presentado fracturas sobre todo de cadera y antecedentes personales de fracturas.<sup>13</sup>

La densitometría ósea anual o cada 3 años es el parámetro más comúnmente utilizado para el monitoreo de la densidad mineral ósea y con ello predecir el riesgo de fracturas.<sup>12</sup>

La Northamerican Menopause Society (NAMS) recomienda medir la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas con causas médicas de pérdida ósea, sin importar la edad, y en mujeres posmenopáusicas de 65 años o más cuando se identifican uno o más factores de riesgo de fracturas.<sup>13</sup>

Los valores de la densitometría se reportan en dos diferentes valores: Z y T, con unidades expresadas en desviaciones estándar (DE). La puntuación T se basa en la DMO pico promedio de una población de adultos jóvenes sanos y se expresa en DE a partir del valor promedio de esta población de referencia (mujer adulta joven normal del mismo género). La base de datos está constituida por mujeres caucásicas de 20 a 29 años y es el parámetro más utilizado en mujeres posmenopáusicas. La puntuación Z se basa en la diferencia entre la densidad mineral de una mujer y la media de una población de referencia del mismo género, edad y grupo étnico. Una puntuación Z menor a -2.0 DE se considera bajo y sugiere factores diferentes, además de la edad, para una baja densidad mineral ósea.<sup>13</sup>

La NAMS define como osteoporosis a un valor de DMO menor a igual a -2.5 DE en la cadera total, el cuello del fémur o la columna lumbar en las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo la osteoporosis puede diagnosticarse de forma clínica sin necesidad del valor T a través de la presencia de una fractura por fragilidad.<sup>13</sup>

La OMS propone los siguientes diagnósticos basados en las desviaciones estándar de la densitometría:

- Normal: valor T mayor de -1.0
- Osteopenia o baja masa ósea: valor de T entre -1.0 y -2.4
- Osteoporosis: valor T menor o igual a -2.5
- Osteoporosis establecida: valor T menor o igual a -2.5 más una fractura por fragilidad

A pesar de que se menciona en diversos artículos que esta clasificación fue hecha para mujeres postmenopáusicas, y al no haber una determinación de la DMO establecida para mujeres premenopáusicas, esta clasificación debe utilizarse con discreción.<sup>19</sup>

Así mismo la IOP induce una menopausia temprana en las pacientes que conllevan los mismos cambios en el metabolismo óseo debido al hipoestrogenismo.

De esta forma la International Society for Clinic Densitometry recomienda referir los resultados de la mujer joven en estudio en relación a Z-score y no a T-score, así como no basar el diagnóstico de osteoporosis en la mujer premenopáusica en base a la densitometría únicamente.<sup>20</sup>

En un estudio realizado por Popat y cols., se analizó la DMO en relación con diversos factores de riesgo para disminución de la densidad ósea en mujeres con insuficiencia ovárica primaria en comparación con un grupo control. Se observó que las mujeres con insuficiencia ovárica tenían una DMO menor que las mujeres con ciclos menstruales regulares. Un retraso en el diagnóstico de IOP condiciona la disminución de la DMO al retrasar el tratamiento adecuado.<sup>21</sup> Sin embargo no cabe duda de que la densitometría ósea es una herramienta útil en la determinación de riesgo de fractura. De tal forma que la disminución de una DE en la DMO representa un decremento del 10 al 12% de la densidad y un aumento de riesgo de fractura de 1.5 a 2.6 veces. En cuanto a los riesgos de fracturas de columna y cadera éstos aumentan de 2.3 y 2.6 veces respectivamente por cada desviación estándar menos en la DMO.<sup>13</sup>

La utilización de los resultados de la densitometría ósea para la evaluación del riesgo de fractura son más confiables cuando se les combina con otros factores de riesgo, principalmente la edad de la paciente y los antecedentes de fracturas.<sup>13</sup>

Los cambios en los niveles de las hormonas del perfil ovárico (FSH, LH y estradiol) tienen una asociación con los cambios en la DMO. En un estudio realizado en 699 mujeres chinas entre 20 y 89 años, se midieron los niveles séricos de FSH y LH relacionándolos con la densidad mineral ósea de las pacientes. Se encontró que los niveles circulantes de dichas hormonas tenían asociación con los cambios de la densidad mineral ósea y osteoporosis.<sup>22</sup> El antecedente de una fractura en una mujer en la peri o posmenopausia le aumenta su riesgo al doble de sufrir una segunda fractura. El antecedente de una fractura vertebral aumenta el riesgo de una segunda fractura vertebral de 4 veces en 3 años.<sup>1</sup> Así mismo existen pruebas para descartar causas secundarias de osteoporosis las cuales incluyen: hormona estimulante de la tiroides, cortisol urinario, electroforesis de proteína sérica y de hormona paratiroidea.<sup>13</sup>

El manejo de una DMO baja en mujeres con IOP se basa en ejercicio moderado, hábitos de vida saludables, evitar el tabaco, el alcohol y otros tóxicos, y que tomen suplementos de calcio y vitamina D.<sup>1</sup>

El ejercicio iniciado a tempranas etapas de la vida promueve un mayor pico óseo. El tipo de actividad física recomendada son los ejercicios de resistencia e impacto como la caminata.<sup>12</sup>

En un metaanálisis se encontró que las mujeres que realizaban actividad física aumentaron la DMO de columna en 2%. Por el contrario la inmovilización por largos periodos se relacionó con pérdida ósea rápida y significativa.<sup>13</sup> El peso corporal es también un factor de riesgo cuando la paciente presenta un índice de masa corporal menor a 20 kg/m<sup>2</sup>. Un índice de masa corporal <20 kg/m<sup>2</sup> se asoció en un metaanálisis con el doble del riesgo de fracturas comparado con un índice de masa corporal dentro de parámetros normales.<sup>12, 13</sup> Las mujeres jóvenes suelen hacer dietas frecuentemente o tienen trastornos de la alimentación por lo que la dieta debe tomarse en cuenta. La ingesta de calcio se recomienda sea entre 1.200-1.500 mg/día. Es importante insistir en la exposición solar de estas pacientes para obtener adecuados niveles de vitamina D en el organismo.<sup>2, 13</sup>

El tabaquismo también tiene una influencia negativa sobre la pérdida ósea. Comparadas con las mujeres no fumadoras las fumadoras pierden más rápidamente el hueso, tienen una menor masa ósea y alcanzan la menopausia en promedio 2 años antes.<sup>13</sup>

La terapia hormonal en dosis estándar reduce la incidencia de fracturas de forma significativa. Las mujeres jóvenes con síndrome de Turner y falla ovárica, sin embargo, puede que no logren la masa ósea normal a pesar del tratamiento.<sup>1</sup>

El manejo con reemplazo estrogénico revierte el proceso de deterioro óseo posterior a la menopausia. Aumenta la DMO en un 5 a 10% en los primeros 3 años de tratamiento con o sin adición de progestina. Así mismo esta terapia mejora la estructura del hueso, duplicando los efectos de los estrógenos endógenos premenopáusicos sobre la producción y la activación de las células óseas. En estudios observacionales se ha encontrado una reducción del riesgo de fractura del 30% en la cadera y del 50% en la columna vertebral.<sup>16</sup>

El uso de bifosfonatos en estas pacientes es controversial ya que la NAMS refiere que en mujeres postmenopáusicas jóvenes y de edad avanzada aumentan de forma significativa la densidad mineral ósea en la columna y cadera. En mujeres con osteoporosis disminuyen en un 40-50% en riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Otros estudios recomiendan la terapia antirresortiva en mujeres premenopáusicas únicamente cuando existe una causa secundaria de pérdida de hueso, como uso de glucocorticoides o hiperparatiroidismo primario.<sup>13,19</sup>

En mujeres con IOP inducida por quimioterapia, la pérdida de masa ósea vertebral suele ser más rápida y significativa, por lo que la monitorización de la masa ósea en estos casos debe ser más estricta y se deben plantear terapias alternativas a la terapia hormonal de forma precoz.<sup>1</sup>

## **CAPÍTULO 2.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar los niveles de FSH, LH y estradiol de pacientes con insuficiencia ovárica prematura y la relación que guardan con la densidad mineral ósea, en el Departamento de Peri y Posmenopausia del Instituto Nacional de Perinatología.

### **OBJETIVOS PARTICULARES.**

- Establecer la prevalencia de insuficiencia ovárica prematura en las pacientes de la Coordinación de Peri y Posmenopausia.
- Medir los cambios del perfil hormonal ovárico (FSH, LH y estradiol) en pacientes con insuficiencia ovárica prematura.
- Evaluar los resultados de la densidad mineral ósea en pacientes con insuficiencia ovárica prematura.
- Analizar la relación que guardan los niveles hormonales ováricos con la densidad mineral ósea.

## JUSTIFICACIÓN

En la salud integral de la mujer la IOP condiciona implicaciones no solo desde el punto de vista orgánico, sino también tiene implicaciones psicológicas ya que incide en su vida reproductiva, en su vida de pareja y por ende tiene un impacto social. Esto da cuenta de una línea de investigación de interés para una institución que trata problemas de salud de alta complejidad y en donde se tiene que responder a diferentes interrogantes en el conocimiento de este importante tema.

En el Instituto Nacional de Perinatología estas pacientes son vistas en la Coordinación de Peri y Postmenopausia en su mayoría referidas por el Servicio de Infertilidad. Sin embargo se desconoce la prevalencia real en dicho servicio de estas pacientes por lo que es de suma importancia establecer la misma. Corresponde al médico ginecoobstetra dar cuenta de una valoración integral conforme a los recursos con los que su institución cuenta. Por ejemplo, y en el caso del estudio que nos compete, la densitometría ósea se vuelve un invaluable método de apoyo diagnóstico para establecer la repercusión en el metabolismo óseo de los cambios tempranos en los niveles hormonales en pacientes con insuficiencia ovárica prematura, que conllevan a un aumento del riesgo de fractura y por ende de incapacidad funcional.



## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **2. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

#### **2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

Observacional y descriptiva

#### **2.2 TIPO DE DISEÑO.**

Estudio transversal.

#### **2.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.**

Retrospectivo

### **2.4. METODOLOGÍA.**

#### **LUGAR Y DURACIÓN.**

La búsqueda se realizó a través de las pacientes menores de 40 años a las cuales se les realizó densitometría en la Coordinación de Peri y Posmenopausia del Instituto Nacional de Perinatología. De los registros obtenidos se recabaron los expedientes en el servicio de Archivo y se escogieron aquellos de pacientes vistas entre el 1º de enero de 2000 y 31 de diciembre de 2008 en la Coordinación de Peri y Posmenopausia con diagnóstico establecido de IOP y que contaran con niveles de FSH, LH y estradiol así como estudio de densitometría ósea.

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

- **UNIVERSO:** Todas las pacientes en las que se confirme el diagnóstico de IOP y que cuenten con el estudio de densitometría ósea así como el perfil hormonal ovárico (FSH, LH y estradiol) completo que ingresaron a la Coordinación de Peri y Posmenopausia entre el periodo del 1º de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2008.

## 2.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Mujeres atendidas en la Coordinación de Peri y Posmenopausia con expediente completo donde se señala el diagnóstico de IOP.
- Pacientes que cuenten con niveles de FSH, LH y estradiol completos.
- Pacientes que cuenten con el estudio de densitometría ósea.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes que en las que no se sustente el diagnóstico de IOP.
- Pacientes con estudios incompletos.
- Pacientes que no hayan acudido oportunamente a su seguimiento.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes con diagnóstico de IOP que no ha tenido un seguimiento completo.
- Paciente con diagnóstico de IOP en las que se evidencia una enfermedad oncológica y discapacitante.

## 2.7 VARIABLES EN ESTUDIO.

### 1. VARIABLES INDEPENDIENTES.

Cambios en el perfil hormonal ovárico

*Definición conceptual.*

Son las concentraciones en el nivel basal de FSH, LH, y estradiol

*Definición operacional.*

Son las concentraciones evidenciadas en el expediente clínico de pacientes con IOP de la Coordinación de Peri 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:* mUI/ml

## **2. VARIABLES DEPENDIENTES.**

Valoración de la Densidad Mineral Ósea.

### *Definición conceptual.*

Es la medida de la cantidad de minerales que contiene cierto volumen de hueso.

### *Definición operacional.*

Se realiza a través de un densitómetro el cual consiste en una exploración que utiliza dosis bajas de rayos X que pasan a través del cuerpo y toman una radiografía midiendo la densidad de calcio en los huesos.

### *Clasificación.*

Cualitativa nominal

*Escala de medición:* Desviaciones estándar. Se tomó como DMO normal aquellos valores establecidos por la OMS ( $\geq -0.9$  DE) y como densidad mineral ósea baja los valores  $\leq -1.0$  DE.

## **2.8 RECOLECCIÓN DE DATOS.**

La recolección de datos se realizará del 1º de enero de 2009 al 30 de mayo de 2009 en una hoja de recolección de datos (Ver 5.4) en la cual se incluirán las variables de nombre y registro de la paciente, edad, etiología, peso, talla, IMC, menarca, tabaquismo, alcoholismo, actividad física, antecedentes familiares de osteoporosis, antecedente de ingesta de glucocorticoides, antecedente de fracturas, terapia hormonal de reemplazo a su ingreso al servicio, consumo de vitamina D y calcio, fosfatasa alcalina, calcio sérico, FSH, LH, estradiol, testosterona, T3T, T4L, TSH, albúmina, T-score y Z-score de fémur y columna.

## **2.9 PRUEBA PILOTO.**

No requiere.

### 3.0 PLAN DE ANÁLISIS.

OBJETIVOS	HIPOTESIS ESTADISTICA	TECNICA
<p>General:</p> <p>Evaluar los niveles de FSH, LH y estradiol en pacientes con insuficiencia ovárica prematura y la relación que guardan con la densidad mineral ósea, en el Departamento de Peri y Posmenopausia del Instituto Nacional de Perinatología.</p>	<p>No requiere</p>	<p>Tabla de contingencias y <math>\chi^2</math> con Bondad de Ajuste según se identifique la variable cuantitativa (PHO*) y su relación con variables cualitativa ordinal (DE para valorar la densidad mineral ósea donde encontramos:                      -1DE a más : Normal                      -1.1 a -2.4 DE: Densidad mineral ósea baja                      -2.5 a menos DE: Osteoporosis</p>
<p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medir los cambios del perfil hormonal ovárico (FSH, LH y estradiol) en pacientes con insuficiencia ovárica prematura.</li> <li>• Evaluar los resultados de la densidad mineral ósea en pacientes con insuficiencia ovárica prematura.</li> <li>• Analizar la relación que guardan los niveles hormonales ováricos con la densidad mineral ósea.</li> </ul>		<p>Tabla de contingencias y <math>\chi^2</math>.</p> <p>Regresión Múltiple</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar la DMO.</li> </ul>		<p>Variables Cualitativa Ordinal Identificar Frecuencia.</p>

4.5. ASPECTOS ETICOS.  
**Investigación sin riesgo.**

**5. ORGANIZACION.**

5.1. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

RECURSOS HUMANOS: Se incluye para la recolección de datos a un médico residente de cuarto grado. El análisis y discusión de los resultados son realizados un médico residente de 4to grado, una investigadora en ciencias médicas y a un médico especialista.

RECURSOS MATERIALES: Hoja de recolección de datos, lápiz, pluma, hojas tamaño carta, goma, computadora.

5.2. CAPACITACION DE PERSONAL: No amerita  
ADIESTRAMIENTO DE PERSONAL: No amerita

5.3. FINANCIAMIENTO

INTERNO Del médico residente



	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
<b>Aprobación del instrumento de trabajo</b>			2009									
<b>Aplicación del instrumento de trabajo</b>				2009								
<b>Recolección de datos</b>					2009							
<b>Análisis de datos</b>					2009	2009						
<b>Realización de gráficas</b>							2009					
<b>Realización de conclusiones</b>							2009					

### CAPÍTULO 3.

#### RESULTADOS

La edad de las pacientes estudiadas ocupó un rango entre 16 y 39 años de edad, constituyendo el 43.3% de la misma a pacientes entre 30-34 años. (Ver Anexo II, tabla I)

En cuanto a la etiología de la insuficiencia ovárica en la población, el 60% fue de causa desconocida, seguida por histerectomía con salpingooforectomía unilateral (11.1%) e histerectomía con salpingooforectomía bilateral 10%). (Ver anexo II, Tabla 2)

La mayoría de las pacientes (47.8%) tenía un IMC normal. (Ver anexo II, Tabla 3)

Los niveles de LH se encontraron entre 0.19 y 89.3 mUI/ml siendo la mayor prevalencia entre 11-20 mUI/ml (29%); los de FSH entre 30 y 170 mUI/ml, siendo la mayor prevalencia entre 30 y 40 mUI/ml (43.3%). (Ver anexo II tablas 4 y 5)

EL 74.5% de las pacientes presentaban hipoestrogenismo. (Ver anexo II Tabla 6)

En cuanto a los niveles de estradiol la media se encontró en niveles de 26.41 pg/ml. Para los niveles de FSH y LH las medias fueron de 48.91mUI/ml y 24.80mU/ml respectivamente. (Ver anexo II, Tabla 7)

En cuanto a la densidad mineral ósea evaluada en Z-score de cuello de fémur el 78% se encontró en rangos de normalidad mientras que el 22% presentó densidad mineral ósea baja (osteopenia). En la tabla 9 se hace referencia al T-score en cuello de fémur. (Ver anexo II, tablas 8 y 9)

Con respecto a la densidad mineral ósea evaluada en Z-score para columna (L1-L4) el 47.8% presentaba baja DMO (osteopenia) mientras que el 46.7% presentaba rangos de normalidad y un 5.5% presentaba DMO  $\leq$ -2.5 DE. (Ver anexo II, Tabla 10) Así mismo se hace referencia al T-score de columna (L1-L4). (Ver anexo II, Tabla 11)

Al correlacionar el IMC con la edad de las pacientes se vio que la mayor parte de las pacientes con sobrepeso u obesidad son mayores de 30 años. (Ver anexo II, tabla 12)



No hubo significancia estadística al relacionar la edad de las pacientes con la DMO. (Ver anexo II, tablas 13 y 14)

Se encontró relación estadísticamente significativa al comparar el IMC con la DMO total de las pacientes. (Ver anexo II, Tabla 15)

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre los niveles hormonales ováricos con la densidad mineral ósea. (Ver anexo II, Tabla 17)

## CAPÍTULO 4.

### DISCUSIÓN.

Se desconoce la prevalencia exacta de insuficiencia ovárica prematura, sin embargo en la literatura mundial se reporta de entre 0.9 y 1.2%, siendo desconocido tal dato en México. En la coordinación de Peri y Posmenopausia del Instituto Nacional de Perinatología la prevalencia de pacientes con insuficiencia ovárica prematura es de aproximadamente 2.8%.

En cuanto a la etiología de la insuficiencia ovárica, en la literatura se menciona que hasta en un 90% de los casos ésta se desconoce. En nuestro estudio se encontró que en el 60% de las pacientes no se encontró la causa específica de la misma. La segunda causa de insuficiencia ovárica fue la quirúrgica (histerectomía con salpingooforectomía uni o bilateral) sumando un total de 21.1%.

En un estudio realizado por Luborsky y colaboradores se comparó un grupo de pacientes con insuficiencia ovárica prematura y un grupo control encontrando, que en la raza caucásica, la media de IMC en mujeres con insuficiencia ovárica prematura fue mayor que en las mujeres del grupo control con OR de 1.05 (IC95% 1.0-1.1). En nuestro estudio se encontró que el 47.8% de las pacientes tenía un IMC normal.

Existe un estudio realizado en China donde se estudiaron mujeres con insuficiencia ovárica prematura, donde se observó la relación de los niveles séricos de FSH y LH con la densidad mineral ósea. Se encontró que existía una asociación entre los cambios de los niveles hormonales y la densidad mineral ósea. En las pacientes estudiadas en el INPerIER la relación de los indicadores de función ovárica (FSH, LH y estradiol) con los indicadores de densidad mineral ósea no hubo relación estadísticamente significativa entre dichos niveles hormonales y la densidad mineral ósea.

Una de las limitantes del estudio es que fue realizado de forma retrospectiva. Es probable que debido a ello no encontramos relación significativa al comparar los niveles estrogénicos con la DMO de las pacientes. Y es posible que estos niveles hormonales tengan un mayor impacto sobre la DMO con el paso del tiempo.

El hueso trabecular se encuentra principalmente a nivel vertebral, y es este tipo de hueso el que sufre mayor recambio.

Las células responsables de la formación ósea son los osteoblastos, los cuales se sabe, tienen receptores para estrógenos. Al haber estados hipogonadales la función osteoblástica se encuentra disminuida. El 47.8% de las pacientes incluidas en nuestro estudio presentó densidad mineral ósea baja a nivel de L1 a L4. Mientras que el 22% de las pacientes presentó densidad mineral ósea baja a nivel de cuello femoral, en donde el hueso predominante es de tipo cortical.

Al relacionar IMC con DMO baja se encontraron datos estadísticamente significativos. Un índice de masa corporal menor a  $20\text{kg}/\text{m}^2$  se considera un factor de riesgo para osteoporosis. En nuestro grupo de estudio encontramos solo una paciente con IMC menor de  $20\text{ kg}/\text{m}^2$ . De modo que a menor índice de masa corporal menor densidad mineral ósea, sin embargo en nuestro grupo de estudio la mayoría de pacientes con DMO baja tuvieron un peso normal.

En pacientes menores de 40 años, no es correcto utilizar los términos de osteopenia u osteoporosis, dado que la mayoría de estudios epidemiológicos se realizan en pacientes en postmenopausia fisiológica (mayores de 40 años), por lo que el término correcto a utilizar en pacientes con insuficiencia ovárica prematura es densidad mineral ósea baja, sin hacer distinción entre osteopenia y osteoporosis. Sin embargo se debe tomar en cuenta que por cada disminución de una DE en la DMO aumenta el RR de fractura de 1.5 a 2.0.

## **CONCLUSIONES.**

La prevalencia de la insuficiencia ovárica prematura en pacientes de la Coordinación de Peri y Postmenopausia es del 2.8%.

El 60% de pacientes con insuficiencia ovárica prematura vistas en la Coordinación de Peri y Postmenopausia tiene una etiología idiopática.

La densidad mineral ósea de las pacientes con insuficiencia ovárica prematura no se ve directamente influenciada por los niveles de hormonas ováricas.

En nuestro grupo de estudio el índice de masa corporal bajo no se relaciona con una menor densidad mineral ósea.

En pacientes con insuficiencia ovárica prematura la densidad mineral ósea debe ser evaluada en base al Z-score.

Aunque no se encontró en nuestro estudio una relación entre los niveles de FSH, LH y estradiol con la DMO, es conocido que estos niveles sí tienen un impacto sobre la DMO. Por lo que será necesaria la realización de un estudio prospectivo para evaluar el impacto real del hipogonadismo sobre el metabolismo óseo.

## CAPÍTULO 5.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Callejo J, Coroleu B. Fallo ovárico prematuro. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2008.
- 2) Gülekli B, Bulbul Y, Onvural A, Yorukoglu K, Posaci C, Demir N, Erten O. Accuracy of ovarian reserve Tests. *Human Reproduction* 1999; 11:2822-2826.
- 3) Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschläger M, Hanzal E. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Human Reprod Update* 2002; 5:483-491.
- 4) Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reproductive Biomedicine* 2007; 2:215-219.
- 5) Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Human Reproduction* 2002; 1:199-206.
- 6) Meshki A, Seif MW. Premature ovarian failure. *Curr Opin Gynecol* 2006; 18:418-426.
- 7) 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; 20:416-420.
- 8) Knauff EAH, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk C, Laven JSE, Goverde AJ, Broekmans FJM, Themmen APN, de Jong FH, Fauser BCJ. Anti-Müllerian hormone, Inhibin B, and Antral Follicle Count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:786-792.
- 9) Hernández J. Esterilidad de origen desconocido y reserva ovárica. Actualización en Obstetricia y Ginecología 2006.
- 10) Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaïdis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, Michalis LK. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3907-3913.
- 11) Knauff EAH, Westerveld H.E, Goverde AJ, Eijkemans MJ, Valkenburg O, van Santbrink EJP, Fauser BCJM, van der Schouw T. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008; 5:919-923.
- 12) Brown J.P, Fortier M. Canadian consensus conference on Osteoporosis 2006 Update. *JOGC* 2006, 172: S95-S112.
- 13) Menopausia, 3a edición. The North American Menopause Society. 2007, pp125-142.

- 14) Lorenz C., Hofbauer, Armin E. Heufelder. The Role of Receptor Activator of Nuclear Factor-KB Ligand and Osteoprotegerin in the Pathogenesis and Treatment of Metabolic Bone Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2355-63.
- 15) Guyton. Tratado de fisiología médica. 7ª edición, México, Editorial Interamericana. 1989. Cap. 79. Pag 933-941.
- 16) Boonen S, Haentjens P, Vandenput L., Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *Journal of Internal Medicine* 2004;255: 1-12
- 17) Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999, 20: 345-57.
- 18) Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999 140:4377-81.
- 19) Khan A. Premenopausal women and low bone density. *Can Fam Physician* 2006, 52:743-747.
- 20) Bagur A. Estudio óseo en la mujer joven: utilidad de la densitometría ósea, criterios del informe. Baja masa ósea. ¿Qué hacer?. Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires 2006, 2:24-25.
- 21) Popat VB, Calis KA, Vanderhoof V. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277-83.
- 22) Zhang-Rong Xu, Ai-Hong Wang, Xian-Ping WU. Relationship of age-related concentrations of serum FSH and LH with bone mineral density, prevalence of osteoporosis in native Chinese women. *Clinica Chimica Acta* 2009; 400:8-13.

## CAPÍTULO 6.

Anexo I.

### Hoja de Recolección de Datos

Nombre:

Registro:

Edad		LH	
Talla		Testosterona	
Peso		Calcio sérico	
IMC		Albúmina	
Etiología		T-score fémur	
Menarca		Z-score fémur	
Tabaquismo		T-score L1-L4	
Alcoholismo		Z-score L1-L4	
Actividad física		Normal	
AHF de Osteoporosis		Osteopenia	
Antecedente de fracturas		Osteoporosis	
Antecedente de ingesta de corticoesteroides		-1.0 a -2.4 DE	
Ingesta de calcio y vitamina D previo a su ingreso		-2.5 a 3 DE	
Tratamiento hormonal a su ingreso		>3 DE	
Creatinina			
Fosfatasa alcalina			
Estradiol			
FSH			

**ANEXO II.****TABLAS**

Tabla 1. Rangos de edad de las pacientes

EDAD EN AÑOS	N	%
< 19	4	4.4
20-24	7	7.8
25-29	15	16.7
30-34	39	43.3
>35	25	27.8
TOTAL	90	100.0

Tabla 2. Etiología

ETIOLOGÍA	N	%
HIPOGONADISMO	1	1.1
HISTERECTOMIA + SOU	10	11.1
HISTERECTOMIA + SOB	9	10.0
OOFORECTOMÍA UNILATERAL	3	3.3
SOB	6	6.7
SINDROME DE KALLMAN	1	1.1
SINDROME TURNER	4	4.4
MOSAICO TURNER	1	1.1
RADIOTERAPIA	1	1.1
DESCONOCIDA	54	60.0
TOTAL	90	100.00

SOU= Salpingooforectomía unilateral

SOB= Salpingooforectomía bilateral



Tabla 3. Rangos del índice de masa corporal

IMC	N	%
BAJO PESO *	1	1.1
NORMAL**	43	47.8
SOBREPESO***	32	35.6
OBESIDAD****	14	15.6
TOTAL	90	100.0

\* < 18.5 kg/m<sup>2</sup>

\*\* 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>

\*\*\* 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>

\*\*\*\* > 30 kg/m<sup>2</sup>

Tabla 4. Niveles de LH

Niveles en mUI/ml	N	%
0-10	18	20
11-20	26	29
21-30	15	17
31-40	12	13
41-50	6	6.6
51-60	9	10
61-70	2	2.2
71-80	1	1.1
81-90	1	1.1
TOTAL	90	100.00

Tabla 5. Niveles de FSH

Niveles en mUI/ml	N	%
30-40	39	43.3
41-60	22	24.4
61-80	25	27.7
≥81	4	4.6
TOTAL	90	100.00

Tabla 6. Niveles de estradiol

Niveles en pg/ml	N	%
10-20	67	74.5
21-30	5	5.6
31-40	5	5.6
41-50	2	2.2
51-60	1	1.1
61-70	1	1.1
71-80	2	2.2
81-90	2	2.2
91-100	1	1.1
≥ 100	4	4.4
TOTAL	90	100.0

Tabla 7. Niveles de estradiol, FSH y LH

	N	Rango	Media
ESTRADIOL	90	10-187	26.41*
FSH	90	30-170	48.91**
LH	90	0.19-89	24.80**

\*pg/ml

\*\*mUI/ml

Tabla 8. Z-score en Fémur

Z-SCORE CUELLO DE FEMUR (DE)	N	%
≥ -0.9	70	78
-1.0 a -2.4	20	22
≤ -2.5	0	0
TOTAL	90	100.0

Tabla 9. T-score en Fémur

T-SCORE CUELLO DE FEMUR (DE)	N	%
$\geq -0.9$	67	74.4
-1.0 a -2.4	22	24.4
$\leq -2.5$	1	1.2
TOTAL	90	100.0

Tabla 10. Z-score en L1-L4

Z-SCORE L1-L4 (DE)	N	%
$\geq -0.9$	42	46.7
-1.0 a -2.4	43	47.8
$\leq -2.5$	5	5.5
TOTAL	90	100.0

Tabla 11. T-score en L1-L4

T-SCORE L1-L4 (DE)	N	%
$\geq -0.9$	48	53.3
-1.0 a -2.4	36	40
$\leq -2.5$	7	7.7
TOTAL	90	100.0

Tabla 12. Correlación entre IMC y edad de las pacientes

	EDAD EN AÑOS	IMC				TOTAL
		BAJO PESO*	NORMAL**	SOBREPESO***	OBESIDAD****	
	< 19		3	1		4
	20-24		6	1		7
	25-29		7	4	4	15
	30-34	1	20	11	7	39
	>35		7	15	3	25
<b>TOTAL</b>		1	43	32	14	90

\* < 18.5 kg/m<sup>2</sup>

\*\* 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>

\*\*\* 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>

\*\*\*\* > 30 kg/m<sup>2</sup>

Tabla 13. Asociación entre edad y densidad mineral ósea baja

	RANGOS DE EDAD EN AÑOS						TOTAL
	< 19	20-24	25-29	30-34	>35		
DMO NORMAL	1	1	5	18	15		40
DMO BAJA	3	6	10	21	10		50
<b>TOTAL</b>	4	7	15	39	25		90

P ≤ 0.169

\*Densidad mineral ósea baja: ≤ -1 DE

Tabla 14. Asociación entre edad y DMO baja

	RANGOS DE EDAD EN AÑOS				TOTAL	
	< 19	20-24	30-34	>35		
DMO NORMAL	4	6	36	22		83
DMO BAJA*		1	3	3		7
<b>TOTAL</b>	4	7	39	25		90

P ≥ 0.620

\*DMO baja: ≤ -2.5 DE

Tabla 15. Asociación entre IMC y DMO baja

		IMC				TOTAL	P
		BAJO PESO	NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD		
	DMO TOTAL	--	15	21	3	39	
	DMO NORMAL						
	DMO ≤ -1	--	26	7	11	44	≤ 0.016
	DMO ≤ -2.5	1	2	4	--	7	≤ 0.005
TOTAL		1	43	32	14	90	

Tabla 16. Correlación entre niveles hormonales ováricos y la densidad mineral ósea

		Z-SCORE FEMUR	T-SCORE FEMUR	Z-SCORE L1-L4	T-SCORE L1-L4
ESTRADIOL	P	0.844	0.484	0.978	0.428
	N	90	90	90	89
FSH	P	0.357	0.057	0.190	0.768
	N	90	90	90	89
LH	P	0.924	0.377	0.284	0.448
	N	90	90	90	89

## **CAPITULO 7.**

### **CURRICULUM VITAE.**

**Nombre:** López Villaseñor Berenice.

**Edad :** 31 años

**Nacionalidad :** Mexicana.

**Dirección:** Tenorios 192 Ex Hacienda Coapa Tlalpan CP 14330

**E- Mail:** [lovibe0678@hotmail.com](mailto:lovibe0678@hotmail.com)

### **FORMACIÓN PREVIA.**

**Medico Cirujano:** Universidad Nacional Autónoma de México

### **TRABAJO INSTITUCIONAL.**

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

**Médico Rural:** Instituto Mexicano del Seguro Social  
Universidad Nacional Autónoma de México

**Internado Rotativo:** Hospital General de Zona No. 8, IMSS, Distrito Federal.