

MENOPAUSIA PRECOZ

¿La falla ovárica prematura siempre es una menopausia precoz?

Roberto Jaramillo U., MD.*

Resumen

A los 40 años o antes, cerca de 1% de las mujeres desarrolla falla ovárica prematura, que se manifiesta por amenorrea, esterilidad, deficiencia de hormonas esteroideas y elevación de las gonadotropinas. Las mujeres con cariotipo normal tienen folículos funcionales que actúan de manera intermitente (50%) e incluso algunas logran embarazarse (5% a 10%) de manera natural, por lo tanto la falla puede ser transitoria. En términos generales el manejo de las pacientes que desean embarazos comprende terapias inductoras de la ovulación y, en algunos casos, donación de óvulos. El tratamiento hormonal de sustitución se debe instaurar una vez hecho el diagnóstico. Por último, es importante recordar que la falla ovárica prematura no siempre es una menopausia precoz.

Generalidades

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, la menopausia prematura es aquella que se produce a una edad que corresponde a menos de dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media calculada para la población de que se trate. En la práctica, cuando faltan estimaciones fidedignas de la distribución por edades de la menopausia natural, como es el caso de la población de los países en desarrollo, suele utilizarse la edad de 40 años como punto arbitrario de referencia, por debajo del cual la menopausia se considera prematura.

En un artículo publicado por el doctor A. Hoek y sus colaboradores, se considera a la falla ovárica prematura como un "síndrome clínicamente definido, caracterizado por la falla ovárica antes de los 40 años y que se puede presentar en cualquier época de la vida de la mujer". Para otros autores, como S Kalantaridou, esta afección se caracteriza por amenorrea, infertilidad, deficiencia de esteroides sexuales y elevación de las gonadotropinas circulantes en mujeres de menos de 40 años de edad.

Epidemiología

Puede decirse que la falla ovárica prematura (FOP) afecta a 1% de las mujeres de 40 años o menos y a 0,1% de las menores de 30 años; esta entidad en un principio se consideró irreversible pero ahora se sabe que las mujeres afectadas pueden tener una función ovárica intermitente (en especial si son jóvenes). Como resultado de la pérdida de la función del ovario y la caída en la producción de estrógenos, las pacientes exhiben una tasa de mortalidad específica dos veces superior a la esperada para la edad, pero, por fortuna, mediante la terapia hormonal de sustitución se minimiza este riesgo.

Hay diversos factores que se han esgrimido para aclarar la situación relacionada con esta falla ovárica prematura, como son la edad de la menarquia; el tipo menstrual, pues parece ser que las mujeres afectadas tienen más anormalidades del ciclo, del tipo de oligomenorreas y amenorreas; la fertilidad y la paridad, ya que las mujeres estériles tienen con más frecuencia falla ovárica prematura, en tanto que las multíparas presentan la menopausia más tardíamente; algunos autores consideran que mientras más tarde tenga lugar el último embarazo, más tardía será la menopausia.

* Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, D.C.

Otros factores asociados son el consumo de cigarrillo, la actividad física intensa y el peso corporal. En cuanto al primero de ellos, hoy está plenamente confirmado que las fumadoras tienen una menopausia más temprana que las mujeres no fumadoras; con respecto a la actividad física, las mujeres sometidas a trabajos o actividades que demanden un excesivo esfuerzo físico y las deportistas de alto rendimiento suelen presentar la menopausia a edad más temprana y durante su vida reproductiva se ven afectadas por diversos trastornos del ciclo menstrual (amenorreas, oligomenorreas).

La asociación de la FOP con el bajo peso corporal está determinada porque en el tejido adiposo los andrógenos son aromatizados a estrona y, de esta forma, las mujeres obesas por lo general presentan la menopausia a edades más avanzadas y ocurre lo contrario con las delgadas. También hay que considerar la presencia de enfermedades intercurrentes, que conllevan una precaria condición de salud y menor expectativa de vida (**Tabla 1**).

Factores asociados a la menopausia precoz

- ▲ Edad de la menarquia
- ▲ Tipo menstrual
- ▲ Esterilidad
- ▲ Edad del último embarazo
- ▲ Consumo de cigarrillo
- ▲ Actividad física intensa
- ▲ Bajo peso corporal
- ▲ Enfermedades intercurrentes

Tabla 1

Etiología

El número de folículos primordiales disminuye con la edad, en un proceso irreversible y es el factor responsable de la menopausia por cese de la función ovárica; no obstante, sólo en 50% de los casos de falla ovárica se observa la reducción folicular y mediante estudios histológicos es posible identificar oocitos morfológicamente normales. Ello hace pensar que la disminución de los folículos no es el único

factor desencadenante de la menopausia temprana, sino que deben estar implicados otros mecanismos, tales como la disminución de la sensibilidad a las gonadotropinas o la reducción del número de receptores hormonales para tales moléculas.

Los factores etiológicos se agrupan en dos grandes categorías: la disfunción folicular y el agotamiento de los folículos ováricos. En la primera, muchas mujeres presentan función ovárica intermitente y, por eso, tienen la posibilidad de ovular en ocasiones y pueden recobrar la fertilidad, en tanto que otras ovulan de manera espontánea, pero irregular.

Varias condiciones pueden ocasionar disfunción folicular y los factores etiológicos postulados hasta la fecha incluyen trastornos autoinmunes, defectos de las gonadotropinas y sus receptores, deficiencias enzimáticas, efectos iatrogénicos y causas desconocidas (idiopáticas) (**Tabla 2**).

Etiología de la disfunción folicular

- ▲ Trastornos autoinmunes
- ▲ Alteraciones de las gonadotropinas o de sus receptores
- ▲ Deficiencias enzimáticas:
 - ▲ 17 α -hidroxilasa
 - ▲ 17/20 desmolasa
 - ▲ 3-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa
 - ▲ Colesterol desmolasa
- ▲ Iatrogenia
- ▲ Idiopática

Tabla 2

Respecto a los problemas de autoinmunidad, en la ooforitis sola o asociada a enfermedades como la enfermedad de Addison, la enfermedad de Graves y la diabetes mellitus tipo 1 (dependiente de insulina), se han detectado anticuerpos contra las estructuras ováricas como componentes de un síndrome de autoinmunidad poliglandular tipo 1. La distrofia poliendocrina, la candidiasis mucocutánea y la distrofia ectodérmica son enfermedades autosómicas recesivas causadas por de-

fectos en el cromosoma 21 y localizadas por fuera del complejo mayor de histocompatibilidad.

Las anomalías de las gonadotropinas y sus receptores comprenden múltiples alteraciones, como las mutaciones en los genes que codifican para los receptores de hormona folículo estimulante (HFE o FSH) y luteinizante (HL o LH). Los defectos en los receptores para HFE ocasionan un cuadro caracterizado por desarrollo incompleto de los caracteres sexuales secundarios, amenorrea hipergonadotrópica y en la biopsia de ovario se observan folículos primordiales. Si el problema es de los receptores para HL por lo general hay caracteres sexuales secundarios normales, folículos primordiales en etapas preantrales y antrales, pero no en fase preovulatoria, ni cuerpo lúteo o cuerpos albicantes.

Hasta la fecha han sido identificadas varias deficiencias enzimáticas en la cadena de síntesis de estrógenos, como son los defectos de la enzima 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (síndrome de Stein), de la 17 α -hidroxilasa y de la 17/20 aromatasas, en los cuales la ausencia de estrógenos se acompaña de amenorrea y falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, aún en presencia de folículos normales. Estos casos son considerados de buen pronóstico, con relación a la fertilidad, cuando se intenta la fertilización *in vitro*. En la deficiencia de la enzima colesterol-desmolasa no hay síntesis de estradiol y las pacientes tienen una corta expectativa de vida.

El daño ovárico de origen iatrogénico tiene lugar en pacientes sometidas a radiaciones ionizantes o quimioterapia, que dañan los folículos. Este problema es más evidente en las mujeres mayores, pues los ovarios de mujeres jóvenes resisten mejor la radiación y la quimioterapia, por lo que, en ocasiones, se restaura la función ovárica.

La disfunción folicular idiopática corresponde a las mujeres que tienen un cariotipo normal, pero se ven afectadas por una falla prematura de los ovarios, sin que pueda identificarse un factor etiológico; a veces esta afección es reversible.

La segunda categoría etiológica de la FOP es el agotamiento de los folículos ováricos, que aparece

como resultado de diversas anomalías cromosómicas, trastornos del metabolismo, infecciones, procedimientos médicos (iatrogenia) y problemas endocrinos asociados (**Tabla 3**).

Etiología del agotamiento folicular

- Anormalidades cromosómicas
- Trastornos metabólicos y causas endocrinas asociadas
- Agentes infecciosos
- Iatrogenia

Tabla 3

Las principales anomalías cromosómicas relacionadas con el agotamiento folicular están vinculadas con defectos ligados al cromosoma X, como son los mosaicismos, del tipo de 45XO-46XX; 46XX-47XXX; se estima que de 40% a 50% de las pacientes presentan amenorrea primaria. Hasta la fecha se han identificados por lo menos ocho genes diferentes en el cromosoma X, causantes de la falla ovárica.

En el mosaicismo 45XO o en el síndrome de Turner los ovarios son normales en las primeras etapas del desarrollo embrionario, pero a los 6 o 7 meses de la gestación comienza una atrofia masiva de los oocitos, tan acelerada que al momento del nacimiento sólo se aprecian cintillas vacías en el lugar donde deberían estar los folículos ováricos. De igual modo es necesario mencionar algunos síndromes autosómicos recesivos como el síndrome de Perrault, en el cual la falla ovárica prematura está asociada a sordera.

Dentro de las anomalías metabólicas ocupa un lugar destacado la galactosemia, que consiste en la deficiencia de la enzima 1-fosfato uridiltransferasa, lo que se traduce clínicamente en retardo mental, cataratas, daño renal e insuficiencia hepática. También vale la pena mencionar aquí la diabetes mellitus tipo 1 y algunas causas endocrinas asociadas que incluyen la hiperprolactinemia, el aumento de la hormona

tiroestimulante (HTE o TSH) y la hipersecreción de hormona del crecimiento (HC o GH).

Las enfermedades infecciosas asociadas al agotamiento folicular comprenden la orquitis urliana, la shigelosis, la varicela y el paludismo.

Ciertos procedimientos médicos como la radioterapia y la quimioterapia, junto con la castración quirúrgica (con o sin histerectomía) causan agotamiento folicular. Al respecto es necesario precisar que las pacientes histerectomizadas no son menopáusicas porque la función ovárica se preserva durante un tiempo, después del procedimiento.

Fisiopatología

Para comprender los cambios que tienen lugar en la FOP es preciso revisar los mecanismos que intervienen en la preservación de la función normal del ovario. Las gonadotropinas (HFE y HL) estimulan las células de la teca y la granulosa del folículo, promoviendo la diferenciación folicular, pero en cada ciclo tiene lugar la atresia de cerca de 1000 folículos, en tanto que sólo uno alcanza una etapa de oocito maduro.

Más de un tercio de las mujeres que experimentan falla ovárica prematura, tiene cariotipo normal y folículos normales y hasta la mitad de las pacientes presentan concentraciones plasmáticas de estradiol superiores a 50 pg/mL, mientras que cerca de 20% ovulan de manera intermitente y muestran valores de progesterona en suero superiores a 3 ng/mL.

En contraste con las mujeres normales, en aquellas con FOP existe una pobre correlación entre los diámetros de los folículos y los valores séricos de estradiol.

Ahora bien, los folículos “solitarios” responden de manera impropia a los niveles altos de la HL y los altos valores

circulantes de esta hormona impiden la función folicular; sin embargo, según Rebar y colaboradores, la presencia de concentraciones elevadas de HFE circulante ya no puede considerarse indicativa de una insuficiencia ovárica irreversible y una combinación de cifras elevadas de FSH y anovulación pueden ser secundarias a un estado incipiente de disfunción de los ovarios. Tal estado también se caracteriza por bajas concentraciones de inhibina, que guardan una relación inversa con las cifras circulantes de FSH.

Manifestaciones clínicas

En general, las mujeres con FOP experimentan la misma sintomatología que suele acompañar a la menopausia fisiológica normal, es decir, inestabilidad emocional, oleadas de calor, sudoración nocturna, irritabilidad y sofocos, pero de manera mucho más acentuada y con características de mayor severidad (**Figura 1**).

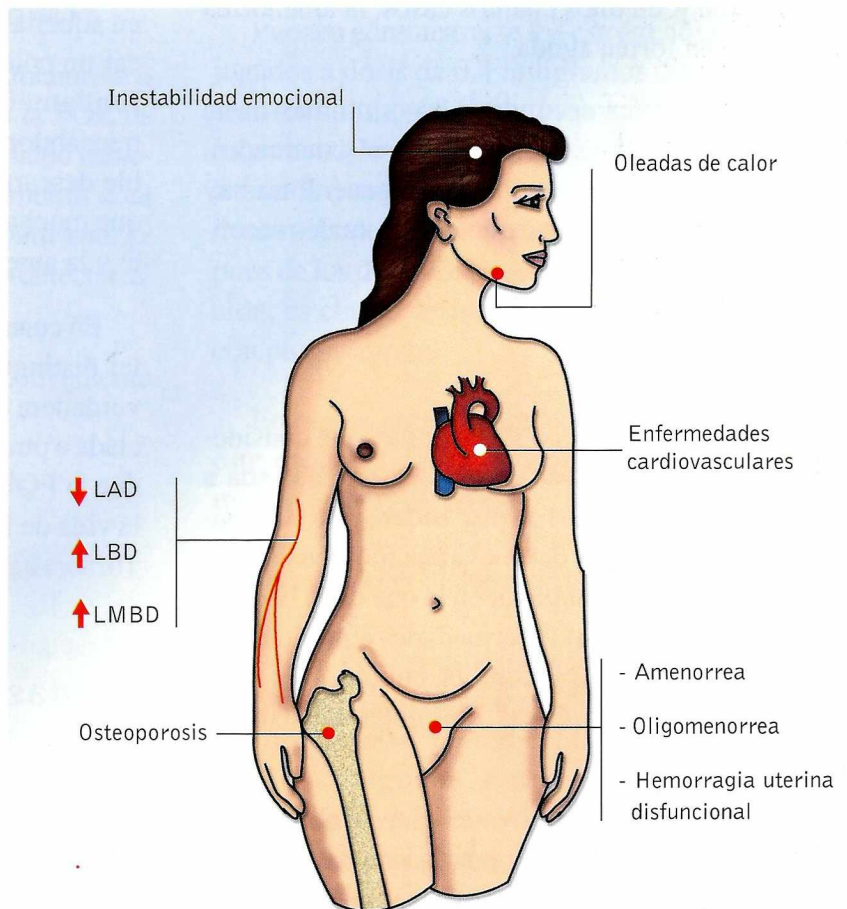


Figura 1. Principales manifestaciones de la menopausia precoz

Con relación a los cambios en el perfil lipídico, la FOP se acompaña de disminución de las lipoproteínas de alta densidad (LAD o HDL) e incremento significativo de las lipoproteínas de baja densidad (LBD o LDL) y de muy baja densidad (LMBD O VLDL). También hay osteoporosis precoz y el riesgo de enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio) es entre dos a seis veces más elevado que el correspondiente a las mujeres con menopausia fisiológica normal o tardía

La amenorrea puede ser primaria o secundaria y la edad en que se presenta la FOP depende de la rapidez con la que se agotan los folículos del ovario. En la mayoría de los casos la amenorrea aparece después de unos cuantos ciclos más o menos regulares y la mitad de las pacientes refieren antecedentes de trastornos menstruales del tipo de oligomenorreas, amenorreas o hemorragias uterinas disfuncionales. Es más, 25% presentan amenorreas después del parto o al suspender la terapia hormonal para la anticoncepción y, en unos cuantos casos, la amenorrea se presenta en forma aguda.

En la amenorrea secundaria los síntomas de la deficiencia estrogénica son mucho más marcados, pues en la afección primaria, por lo general no hay síntomas relevantes y los caracteres sexuales secundarios son incompletos.

Diagnóstico

Al hacer el diagnóstico siempre hay que considerar que la FOP puede ser simple o estar asociada a diversas endocrinopatías de otro orden; de todas maneras, el primer paso de la evaluación consiste en una historia clínica completa, en la que debe hacerse particular énfasis en las enfermedades autoinmunes, los hábitos alimenticios (anorexia, bulimia), los antecedentes de cirugías ováricas, quimioterapia o radioterapia (**Tabla 4**).

En cuanto a los antecedentes gineco-obstétricos es muy importante precisar con la mayor exactitud posible los antecedentes menstruales y reproductivos, las características de los ciclos, si han sido ano-

Herramientas diagnósticas

- Historia clínica completa
 - Hábitos de alimentación
 - Enfermedades autoinmunes
 - Cirugías
 - Quimioterapia/Radioterapia
 - Antecedentes gineco-obstétricos
 - Examen clínico completo
- Diagnóstico diferencial
 - Menopausia verdadera o falla ovárica prematura
 - Embarazo
 - Endocrinopatías asociadas

Tabla 4

vulatorios y si hay infertilidad o la hubo en alguna época.

Deber realizarse un examen clínico exhaustivo y en aquellas pacientes en las que no es posible practicar un completo examen ginecológico y pélvico, es fundamental practicar una ecografía pélvica transabdominal. En todos los casos es imprescindible descartar un embarazo, pues no hay que olvidar que muchas mujeres con FOP ovulan ocasionalmente y la amenorrea puede deberse a una gestación.

En cuanto al diagnóstico diferencial es fundamental distinguir si se trata de una menopausia precoz verdadera o si existe una falla ovárica prematura asociada a otras endocrinopatías. Es importante recordar que la FOP se puede presentar en cualquier edad de la vida de la mujer, desde la etapa fetal (síndrome de Turner) hasta los 40 o 45 años.

Ayudas diagnósticas

Para estudiar la FOP es indispensable un perfil bioquímico y hormonal específico, que incluya la determinación de las concentraciones de HFE (FSH), HL (LH), estradiol y prolactina. Así mismo, en pacientes menores de 40 años deben hacerse titulaciones seriadas de la HFE (FSH), es decir, una mensual por

tres meses seguidos, en especial si los resultados obtenidos son superiores a 40 mIU/mL e igual sucede con la HL (LH) y la prolactina, pues la hiperprolactinemia es la principal causa de FOP. Además, toda titulación de estradiol con valores por debajo de 50 pg/mL amerita una investigación cuidadosa.

En cuanto a la hormona tiroestimulante y demás exámenes relacionados con la función tiroidea, la glicemia en ayunas, la prueba de RA y la proteinemia, todas estas pruebas deben practicarse de rutina.

Es importante hacer el estudio de los anticuerpos anticromosomales y antitiroideos. Si bien se han identificado anticuerpos contra la zona pelúcida, la detección de estos no brinda mayores beneficios, porque cerca de una tercera parte de las mujeres sanas tienen tales anticuerpos, e igual sucede con los anticuerpos antiesteroides celulares.

El objetivo de la ultrasonografía pélvica es identificar alteraciones anatómicas y establecer la cantidad y calidad de los folículos, en un momento dado.

Si la paciente tiene más de un año de amenorrea o más de un año de haberse diagnosticado la FOP, es necesario realizar una medición de la densidad mineral ósea, mediante la técnica de absorciometría dual de rayos X (DXA, por la sigla inglesa *Dual-energy X-ray Absorptiometry*), con el objeto de detectar el grado de osteopenia u osteoporosis.

Por último, en ciertos casos resulta conveniente practicar un cariotipo (**Tabla 5**).

Ayudas diagnósticas

Laboratorio clínico: -FSH, LH, Estradiol, Prolactina.
-Perfil tiroideo
(TSH, T3, T4, anticuerpos).
-Glicemia en ayunas.

Ultrasonografía pélvica
Absorciometría dual de rayos X
Cariotipo

Tabla 5

Enfoque terapéutico

El tratamiento básico consiste en la terapia hormonal de sustitución, pues es fundamental restaurar la acción estrogénica para prevenir las complicaciones óseas y cardiovasculares, a la vez que ello permite un control apropiado de los síntomas de la deficiencia estrogénica.

Entre 15% y 20% de las pacientes experimentan una prominente pérdida de la densidad mineral ósea, con el subsiguiente incremento en el riesgo de fracturas, sobre todo del cuello del fémur.

Las dosis de estrógenos recomendadas son más altas que aquellas empleadas para el manejo de la menopausia fisiológica y el pronóstico es mucho mejor cuanto más tempranamente se haga el diagnóstico y comience el tratamiento. En las mujeres con amenorrea primaria es necesario empezar con dosis bajas de estradiol o de estrógenos equinos conjugados, para remedar la pubertad.

Pueden administrarse los estrógenos equinos conjugados a dosis de 0,3 miligramos diarios por 6 meses, sin la oposición de la progesterona; luego se incrementa la dosis con el objeto de procurar un buen desarrollo mamario y procurar el crecimiento y el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Después de los dos años de terapia estrogénica sin oposición, es conveniente instaurar la terapia combinada con progesterona.

En la amenorrea secundaria también se puede usar este esquema de tratamiento, pero por un período mucho más corto; en estos casos resulta conveniente iniciar con estrógenos bajos y después de un par de ciclos establecer ciclos artificiales, a dosis usuales (si la amenorrea ha sido de más de un año se sigue este esquema, pero si esta lleva menos de un año puede comenzarse la terapia con dosis completas). Las dosis mencionadas no son contraceptivas y, en consecuencia, algunas mujeres pueden ovular y embarazarse, por lo tanto, en las pacientes que no desean un embarazo, es necesario adicionar anticonceptivos hormonales u otro método cualquiera de planificación familiar (**Tabla 6**).



Tratamiento hormonal

Medicamento	Dosis	Vía	Frecuencia
Estrógenos			
Estrógenos equinos conjugados	1,25 mg	Oral	Diaria
Sulfato de estrona	2,5 mg	Oral	Diaria
17 B estradiol micronizado	2,0-4,0 mg	Oral	Diaria
Estradiol transdérmico	100 mcg	Transdérmica	2/semana
Progestágenos			
Medroxiprogesterona acetato	10 mg	Oral	12-14 días
Noretisterona	10 mg	Oral	10-12 días
Progesterona micronizada	200 mg	Oral	12-14 días
Noretindrona transdérmica	250 mg	Transdérmica	12-14 días
Andrógenos			
Metiltestosterona	1,25-2,5 mg	Oral	Diaria
Testosterona undecanoato	40-80 mg	Oral	c/3 días
Est. de testosterona	50-100 mg	IM	c/4-6 semanas
Implantes de testosterona	50 mg	Subcutánea	c/6 meses

*Modificado de Premature Ovarian Failures. Endocrin Metab Clin N Am 1998; volumen 27 No 4.

Tabla 6

En algunas mujeres es necesario dar andrógenos, sobre todo en aquellas que refieren autoestima baja, fatiga o pérdida de la libido; para la terapia androgénica están disponibles varios preparados, entre ellos metiltestosterona. Este tratamiento hormonal de sustitución, debe mantenerse, al menos, hasta los 50 años y de todas maneras es conveniente seguir los esquemas mencionados para el manejo de las menopausias fisiológicas por un tiempo prolongado e incluso por el resto de la vida, según algunos expertos.

Es muy importante recordar que las mujeres con menopausia precoz o FOP, tienen baja autoestima y desequilibrio emocional, a la vez que experimentan de manera mucho más intensa los síntomas propios del climaterio fisiológico y, es por ello, que una parte

importante del tratamiento es garantizar un soporte emocional adecuado.

Con respecto a las pacientes que desean un embarazo y tienen falla ovárica prematura con cariotipo normal, algunas responden muy bien a los esquemas de inducción de la ovulación y a la fertilización *in vitro*, mientras que otras son candidatas a la donación de óvulos.

Algunos autores recomiendan la administración de corticoides, lo que se justifica al pensar que la afección tiene una posible etiología autoinmune. No obstante, se trata de una terapia empírica y no se aconseja, salvo en casos muy específicos, pues la corticoterapia aumenta el riesgo de osteoporosis y no ofrece una adecuada relación costo/beneficio.

Seguimiento

Las pacientes que reciben terapia hormonal de sustitución para el manejo de la FOP o de la menopausia precoz deben ser evaluadas cada 6 meses. El principal objetivo de la valoración es establecer el grado de cumplimiento del tratamiento y los efectos del mismo, por lo que es preciso realizar un examen físico exhaustivo y solicitar varias pruebas de laboratorio, que comprenden, entre otras, la determinación de TSH, la glicemia en ayunas y el perfil de lípidos.

Bibliografía

- Hock J, Schemaker DR. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity *Endocrine Rev* 1997.
- Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 989-1006.
- Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos. 670 y 866. Ginebra, 1981.
- Yen R, Samuel SC. *Endocrinología de la Reproducción, Fisiología, Fisiopatología y manejo clínico*. Tercera Edición 1993.
- Yen R, Samuel SC, Jaffe RL; Barbieri RL. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management* Philadelphia: Saunders. 1999.

El Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital de San José y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud anuncian el próximo lanzamiento del libro:

Revisión de temas y pautas de tratamiento en ginecología y obstetricia

Editores

- Sergio A. Parra Duarte, MD.
- Alvaro E. Rojas Mora, MD.
- Andrés Daste Hernández, MD.
- Sergio E. Urbina Echeverry, MD.