

Casos Clínicos

Insuficiencia Ovárica Primaria en Adolescentes: Revisión de la literatura a propósito de un caso clínico.

Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents: Review of the literature regarding a clinical case.

Dr. Patricio Barriga P¹, Carla Montiel G².

¹ Facultad de Medicina Universidad Finis Terrae. Ginecoendocrinólogo. Clínica Hospital del Profesor

² Interna Medicina Universidad Finis Terrae.

Correspondencia: Patricio Barriga Pooley, pbarriga@uft.cl.

RESUMEN

El objetivo de este manuscrito es realizar una revisión y actualización de la literatura de la insuficiencia ovárica primaria (IOP) en población adolescente, a partir del diagnóstico, manejo y seguimiento de un caso clínico.

La insuficiencia ovárica primaria se define como la menopausia en una mujer antes de los 40 años, acompañada de amenorrea, hipogonadismo hipergonadotrópico e infertilidad. Su prevalencia varía entre 1 a 2%, y en mujeres menores de 20 años su prevalencia es un caso de cada 10,000. Aunque se sabe que muchas afecciones pueden llevar a una IOP, la más común es la causa idiopática. La presentación clínica es diversa, y varios trastornos diferentes pueden también, llevar a esta condición.

Caso clínico: Se presenta el caso de una adolescente de 17 años, previamente sana, con historia de amenorrea secundaria, no embarazada, con examen físico general y ginecológico normal. Se solicita estudio analítico complementario resultando con niveles de hormona folículo estimulante (FHS), estradiol (E2) y hormona antimülleriana (AMH) compatibles con una insuficiencia ovárica como la observada en la posmenopausia. Se inicia terapia hormonal (TH) clásica con estradiol y progesterona, siendo posteriormente reemplazada por anticoncepción hormonal combinada (AHC) oral, coincidente con el inicio de vida sexual, con respuesta favorable y sangrados regulares.

La IOP tiene graves consecuencias para la salud incluyendo trastornos psicológicos como angustia, síntomas depresivos o depresión, infertilidad, osteoporosis, trastornos autoinmunes, cardiopatía isquémica, y un mayor riesgo de mortalidad. La enfermedad de Hashimoto es el trastorno autoinmune más frecuente asociado a la IOP. Su tratamiento y diagnóstico deben establecerse de forma precoz para evitar consecuencias a largo plazo. La terapia con estrógenos es la base del tratamiento para eliminar los síntomas de la deficiencia de estrógenos, además de evitar las consecuencias futuras del hipogonadismo no tratado. También el manejo debe incluir los siguientes dominios: fertilidad y anticoncepción, salud ósea, problemas cardiovasculares, función psicosexual, psicológica y neurológica, informando a los familiares y a la paciente sobre la dimensión real de la IOP y la necesidad de tratamiento multidisciplinario en muchos casos.

Conclusión: El caso presentado, pese a ser infrecuente, permite abordar de manera sistematizada el diagnóstico de IOP y evaluar alternativas de manejo plausibles para evitar graves consecuencias en la salud, así como conocer respuesta clínica y de satisfacción de la adolescente.

Palabras claves: Adolescencia, amenorrea en adolescentes, falla ovárica prematura, insuficiencia ovárica primaria, menopausia prematura, trastornos autoinmunes, inmunidad, genética, infertilidad.

ABSTRACT

The objective of this manuscript is to review and update the literature on primary ovarian insufficiency (POI) in an adolescent population, based on the diagnosis, management and follow-up of a clinical case.

Primary ovarian insufficiency is defined as menopause in a woman before the age of 40, accompanied by amenorrhea, hypergonadotropic hypogonadism, and infertility. Its prevalence varies between 1 to 2%, and in women under 20 years of age its prevalence is one case in every 10,000. Although it is known that many conditions can lead to POI, the most common is the idiopathic cause. The clinical presentation is diverse, and several different disorders can also lead to this condition.

Clinical case: The case of a 17-year-old adolescent, previously healthy, with a history of secondary amenorrhea, not pregnant, with a normal general physical and gynecological examination is presented. A complementary analytical study is requested, resulting in levels of follicle stimulating hormone (FHS), estradiol (E2) and anti-müllerian hormone (AMH) compatible with ovarian insufficiency such as that observed in postmenopause. Classic hormonal therapy (HT) with estradiol and progesterone was started, later being replaced by combined hormonal contraception (CHC), coinciding with the beginning of sexual life, with a favorable response and regular bleeding.

POI has serious health consequences including psychological disorders such as distress, depressive symptoms or depression, infertility, osteoporosis, autoimmune disorders, ischemic heart disease, and an increased risk of mortality. Hashimoto's disease is the most common autoimmune disorder associated with POI. Its treatment and diagnosis must be established early to avoid long-term consequences. Estrogen therapy is the mainstay of treatment to eliminate the symptoms of estrogen deficiency, in addition to avoiding the future consequences of untreated hypogonadism. Management should also include the following domains: fertility and contraception, bone health, cardiovascular problems, psychosexual, psychological and neurological function, informing family members and the patient about the real dimension of

POI and the need for multidisciplinary treatment in many cases.

Conclusion: The case, although infrequent, allows a systematic approach to the diagnosis of POI and evaluate plausible management alternatives to avoid serious health consequences, as well as to know the clinical response and satisfaction of the adolescent.

Keywords: Adolescence; amenorrhea in adolescents; premature ovarian failure; primary ovarian insufficiency; premature menopause; autoimmune disorders; immunity; genetics; infertility.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica primaria (IOP), antes conocida como falla ovárica prematura, se define como un hipogonadismo hipergonadotrópico en la mujer menor de 40 años. El 76% de los casos se desarrollan luego de una pubertad normal y de menstruaciones regulares^{1,2}. El término IOP se

prefiere por sobre el de falla ovárica prematura debido a su curso impredecible y variable en algunos casos³.

El trastorno clásicamente cursa con amenorrea secundaria, y en menor frecuencia con amenorrea primaria, incluyendo síntomas derivados del hipoestrogenismo y niveles elevados de la hormona foliculo estimulante (FSH), generalmente con niveles sobre 30-40 mUI/mL^{4,5}. El trastorno tiene una baja

prevalencia, la cual es aún menor en la población adolescente. Se estima entre el 1 a 2% en mujeres menores de 40 años, un 0,5% en mujeres menores de 35 años, un 0,1% en mujeres menores de 30 años y un 0,01% en menores de 20 años. En cuanto a sus causas, se establecen las genéticas, las cuales se visualizan en la tabla a continuación (Tabla 1), y las no genéticas¹.

Dentro de las primeras, se encuentra el Síndrome de Turner, siendo la causa más frecuente de IOP asociada al cromosoma X, además, el Síndrome X frágil, entre otras alteraciones cromosómicas o autosómicas, constituyendo un síndrome, o bien una manifestación genética aislada¹. Por otro lado, dentro de las causas no genéticas, se encuentran las iatrogénicas, en su mayoría relacionadas con tratamientos oncológicos (quimioterapia, radioterapia y cirugías pélvicas), causas autoinmunitarias, ya sea de forma aislada, o en asociación a otras patologías como Enfermedad de Addison, patología tiroidea autoinmune, Diabetes Mellitus tipo 1 y Lupus Eritematoso Sistémico (LES)¹, y en menor frecuencia, derivadas de procesos infiltrativos o infecciosos⁵. Sin embargo, la causa es desconocida en el 60-70% de los casos¹. Si bien, las causas son prácticamente las mismas en las adolescentes, se desconoce la prevalencia exacta para cada etiología en este grupo etario.

Respecto al diagnóstico, es todo un reto clínico, sobre todo en la población adolescente debido a que no se cuenta con criterios diagnósticos establecidos, hay una baja prevalencia de la condición, y múltiples etiologías³, llevando a un retraso en el diagnóstico en una gran cantidad de casos. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos⁵ propone una evaluación inicial con los siguientes elementos para el diagnóstico: Irregularidad o ausencia menstrual durante al menos 3 meses consecutivos, niveles elevados de FSH y bajos de estradiol (E2), separadas en dos determinaciones en sangre en forma aleatoria con al menos un mes de diferencia; junto al estudio de función tiroidea (TSH, T4 libre) y la medición de prolactina (PRL) como parte del diagnóstico diferencial de una amenorrea secundaria^{5,6}, y en el caso de las pruebas tiroideas, también la búsqueda de una condición concomitante. De confirmarse diagnóstico se debe solicitar como parte del estudio

un cariotipo, premutación FMR1, anticuerpos suprarrenales (21-hidroxilasa [CYP21]) por técnicas inmunohistoquímicas si se encuentran disponibles, y ecotomografía pélvica o transvaginal si es factible⁵, como muestra la tabla (Tabla 2).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente adolescente de 17 años, sin antecedentes médicos ni uso de medicamentos previos, sexualmente inactiva, y con antecedentes familiares de hipotiroidismo primario en madre y abuela materna, consulta por cuadro de 2 años de evolución de amenorrea secundaria, precedido de menstruaciones irregulares desde su menarquia a los 12 años. Paciente refiere que el cuadro se acompaña de intolerancia al frío, aumento de peso cuantificado en aproximadamente 10 kg e irritabilidad durante el mismo periodo de tiempo. Niega otra sintomatología asociada. El examen físico general es normal, tiene un peso de 64 kg, estatura de 158 cm, IMC de 25,6 e indicadores IMC/edad: +1 desviación estándar (DE) y talla/edad: normal (según tablas de la organización mundial de la salud), un desarrollo puberal completo en Tanner V, inspección ginecológica normal, ausencia de signos de hiperandrogenismo por escala de Ferriman- Gallwey y ausencia de signos de hiperinsulinismo. Se decide estudiar con exámenes complementarios, cuyos resultados se exponen más adelante (tabla 3).

Dentro de los exámenes solicitados destacan: velocidad de eritrosedimentación (VHS) elevada, elevación de hormonas gonadotropinas (FSH y LH) en rango comparables a la postmenopausia, hipoestrogenismo, hormona antimülleriana (AMH) disminuida, pruebas tiroideas compatibles con un hipotiroidismo subclínico, anticuerpos antitiroideos positivos, y ecotomografía tiroidea sugerente de tiroiditis. Se realiza el diagnóstico de IOP e Hipotiroidismo subclínico por probable tiroiditis de Hashimoto. Se inicia TRH (Terapia de reemplazo hormonal) con 2 mg de estradiol micronizado oral junto con 100 mg de progesterona oral por 14 días en forma cíclica, además de 50 mcg/día de levotiroxina, y suplementación con calcio y vitamina D en dosis habituales de la posmenopausia, y control periódico en endocrinología-ginecológica. La terapia se mantiene cerca de un año, realizándose cambio a

anticoncepción hormonal combinada (AHC) con 2 mg de Dienogest y 30 mcg de Etinilestradiol por inicio de actividad sexual y deseo de tener un mejor control de su sangrado cíclico, la cual se ha mantenido en forma ininterrumpida. La paciente se encuentra asintomática para su hipogonadismo y con sangrado cíclico regular. Controles posteriores, muestran normalización de las pruebas tiroideas con uso de levotiroxina, y manteniendo FSH y AMH en rango de la posmenopausia.

DISCUSIÓN

Realizar el diagnóstico de IOP en una mujer adolescente o muy joven, es particularmente complejo, debido entre otras cosas a la falta de uniformidad y claridad de los criterios diagnósticos en este grupo etario establecidos en la literatura médica³.

Proponemos el siguiente esquema como diagnóstico y para la evaluación inicial en adolescentes que presentan amenorrea secundaria y sospecha de IOP (Tabla 4)⁶.

Al hacer el diagnóstico, es importante abordar a la paciente de una manera integral y multidisciplinaria, debido a la importancia y repercusiones del cuadro en la salud general, psicológica y reproductiva de las pacientes, especialmente en el caso de adolescentes⁴. Una vez entendido el diagnóstico, implicancias y repercusiones futuras, es fundamental y prioritario, iniciar una terapia hormonal (TH) de reposición típicamente con estrógenos y una progestina, con el fin de corregir las manifestaciones clínicas secundarias al hipoestrogenismo, incluyendo síntomas que deterioran la calidad de vida, como también, minimizar o evitar morbilidades y patologías en el largo plazo a nivel cardiovascular (enfermedad coronaria e infarto agudo al miocardio) o cerebrovascular, incluida la demencia y accidentes cerebro vascular isquémicos, y la pérdida de masa ósea acelerada con o sin osteoporosis¹, para nombrar las más conocidas. Usaremos el término TH para diferenciarla de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM), considerando que se trata de poblaciones etarias diferentes, con otras comorbilidades y objetivos de manejo diferentes a lo que ocurre en la menopausia biológica. La TH tradicionalmente en estas pacientes ha incluido el uso de estrógenos exógenos, cuyo modo de empleo será

diferente, dependiendo del grado de desarrollo mamario o de desarrollo puberal alcanzado⁵. En el caso de un desarrollo mamario incompleto o ausente, observado en IOP que se presenta como amenorrea primaria, se recomienda iniciar una TH con dosis bajas de estrógenos e incremento gradual, para que una vez alcanzado el desarrollo adecuado, que generalmente ocurre dentro de los primeros dos años de iniciada la terapia, agregar desde entonces, una progestina que permita adecuada protección endometrial y sangrado cíclico asociado. La vía de administración del estrógeno puede ser oral o transdérmica, dependiendo de la preferencia de la paciente con las formulaciones disponibles en Chile que aseguren un nivel de estrógeno que mantenga a la usuaria asintomática, y que razonablemente no tengan un impacto deletéreo en su salud. Se prefiere el uso estradiol en lugar de etinilestradiol o estrógenos conjugados⁷.

Se debe informar a las mujeres que, si bien puede haber ventajas con el uso de progesterona micronizada, la evidencia más sólida de protección endometrial es con el uso de una progestina cíclica entre 10 a 14 días, independiente de la progestina utilizada⁸. Es recomendable asesorarse con un endocrinólogo infanto-juvenil o endocrino ginecólogo para asegurar una correcta transición del desarrollo puberal^{1,5}.

En caso de iniciar TH completa, esta debe incluir una dosis de al menos 100 microgramos diarios de estradiol, pudiendo administrarse por vía oral, transdérmica en gel o aerosol, recordando que en nuestro país actualmente no disponemos de estradiol en parches o anillo. Se debe adicionar la progestina de forma cíclica por 10-12 días del mes⁵.

El anticonceptivo oral combinado (AOC) con etinilestradiol (EE), no constituye la primera línea de tratamiento por contener dosis muchas veces mayores a las necesarias a una TH¹, pero en caso de ser utilizados, la dosis razonable de EE a usar en estas pacientes es 30 mcg en mujeres menores de 25 años, por el mejor control de sangrado cíclico, reduciendo abandono por esta causa, como también, minimizar un potencial impacto en sobre la ganancia de masa ósea en adolescentes, aunque la evidencia respecto a este punto es contradictoria, sin mostrar efectos deletéreos con dosis muy bajas de EE (20

mcg o menos). Tampoco se ha demostrado que uso de anticonceptivos orales en sí mismo, sea un factor de riesgo para fracturas^{9,10}. La AHC es especialmente útil en caso de vida sexual activa, recordando que entre el 5-10 % de las mujeres con IOP pueden presentar embarazo en forma espontánea, situación que debe ser considerada con atención en la adolescente¹¹. Se debe tener en cuenta siempre la necesidad de anticoncepción, como el caso de nuestra paciente. La TH se debe mantener como mínimo hasta la edad fisiológica de la menopausia¹ y prolongarse por varios años más en caso de no presentarse contraindicación específica¹².

Los diferentes esquemas terapéuticos de TH (Tabla 5) los hemos resumido adaptando la propuesta de la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE), incluyendo la evidencia actual disponible y diferentes opiniones de expertos^{8, 13}.

Dentro de las principales complicaciones asociadas a la IOP se encuentran la enfermedad coronaria e infarto agudo al miocardio¹², osteoporosis¹⁴⁻¹⁶, alteraciones neurológicas como la demencia y en algunos casos otros trastornos endocrinos asociados como el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal. El aumento del riesgo cardiovascular se debe en parte a la pérdida de protección que los estrógenos poseen sobre la formación de placas de ateroma en la pared arterial, de modo que, a menor edad de ocurrencia de una menopausia, mayor es el riesgo, por lo cual, junto a una adecuada TH, se deben promover estilos de vida saludable, como cese del hábito tabáquico, actividad física regular, dieta saludable y balanceada, que asegure un correcto desarrollo en la adolescente. En forma periódica debe controlarse la presión arterial y un perfil lipídico cuando existan otros riesgos individuales o familiares de riesgo cardiovascular⁵. Entre más temprano ocurra una menopausia y mayor el tiempo sin recibir una adecuada TH, mayor será la probabilidad de desarrollar osteoporosis, con el consecuente riesgo de fracturas óseas por fragilidad. De plantearse estudio de masa ósea en este rango etario debiese usarse la densitometría ósea con técnica de absorciometría doble de rayos X (DXA), que es la que tiene mejor correlación clínica, y es más usada en la actualidad. Sin embargo, el riesgo de

fractura debe ser evaluado caso a caso recordando que la DXA solo se debe considerar en la evaluación de pacientes con problemas específicos del metabolismo óseo, que para el caso de la IOP lo constituye un hipogonadismo prolongado o no tratado, o la presencia de una condición de riesgo concomitante (corticoterapia crónica sistémica, enfermedad inflamatoria crónica, inmovilidad de larga duración, cáncer, trasplantes, entre otras). En esta situación su uso puede definir la mejor estrategia para prevenir y/o tratar la desmineralización ósea. La evaluación y seguimiento debe realizarse en un centro con experiencia.

Para la protección o tratamiento de una eventual osteoporosis u osteopenia, el uso de bifosfonatos no debe ser usado, siendo suficientes una adecuada TH con estrógenos, calciterapia con al menos 1200 mg y un aporte diario de vitamina D entre 800 a 3600 UI^{5,17}.

Enfermedades neurológicas como la demencia, incluido el Alzheimer y el Parkinson, donde un inicio precoz de la THM en la menopausia biológica ha mostrado una menor incidencia, resulta un desafío para futuros estudios dada la falta de datos disponibles para la IOP⁵.

Cuando se sospeche que la etiología de la IOP sea de origen autoinmune o bien de causa desconocida, es importante evaluar las enfermedades asociadas, ya que se asocian en un 20% a hipotiroidismo, secundario a una enfermedad de Hashimoto, como lo fue en el caso de la paciente, por lo cual se debe hacer estudio con pruebas tiroideas cada 1-2 años. Como se señaló, un 50% la IOP se asocia a insuficiencia suprarrenal en caso de anticuerpos suprarrenales positivos, por lo cual se debe evaluar anualmente con una prueba de estimulación con corticotropina (ACTH) en caso de anticuerpos presentes. El resto de las enfermedades autoinmunes asociadas, deben buscarse dirigidamente en caso de que exista sintomatología sugerente⁵.

Otro tema complejo de abordar en estas pacientes, más aún en adolescentes en las cuales no han tenido hijos, es la fertilidad. Si bien la probabilidad de embarazo en forma espontánea puede ocurrir, no existe forma de predecir qué mujeres lo harán. Sin embargo, se han descrito algunos factores pronósticos favorables de fertilidad como períodos cortos de amenorrea, causas autoinmunes y actividad

ovárica folicular observada en la ecografía^{18,19}. El embarazo puede ocurrir aún en mujeres jóvenes con AMH muy baja. No se ha encontrado ninguna intervención que mejore las tasas de embarazo en mujeres jóvenes con IOP, sea a través de estimulación ovárica o inducción de ovulación, y el uso de corticosteroides en casos autoinmunes es ineficaz, por lo que estos tratamientos no son recomendables²⁰.

En la actualidad el manejo de la fertilidad en estas mujeres se debe realizar en unidades de medicina reproductiva complejas. Sólo la donación de ovocitos permite conseguir una elevada tasa de embarazos, del 25-40% por ciclo de tratamiento²⁰.

Existen publicaciones con técnicas de maduración in vitro de folículos ováricos de mujeres con IOP. Esto se realiza bajo técnicas complejas con fragmentos de tejido ovárico que posteriormente son trasplantados mediante congelación en forma ortotópica, y así lograr un embarazo con técnicas de fertilización in vitro^{21,22}.

El uso de AHC debería aconsejarse en mujeres que no buscan embarazarse, ya que la TH no es anticonceptiva.

Finalmente es recomendable evaluar, y de ser necesario, tratar los aspectos psicológicos en la IOP, especialmente en adolescentes o mujeres muy jóvenes, donde son frecuentes trastornos del humor, insomnio o trastornos del comportamiento alimentario; los que pueden asociarse a irritabilidad, aislamiento y cambios bruscos del estado de ánimo, especialmente un aumento del riesgo de estados depresivos²³. Algunas mujeres con IOP también experimentan disminución de la libido, lo que puede afectar negativamente la actividad sexual.

CONCLUSIONES

Se presenta el caso de una adolescente de 17 años, previamente sana, con maduración sexual de Tanner completa, y diagnóstico de IOP de causa idiopática, concomitantemente con un hipotiroidismo subclínico de causa autoinmune.

El caso deja en claro la relevancia de un diagnóstico y tratamiento precoz y correcto, pese a las dificultades que ofrece este grupo etario, considerando su baja prevalencia, la falta de criterios diagnósticos uniformes, y la poca disponibilidad de algunos exámenes. En relación con el tratamiento, la

posibilidad de un embarazo no deseado obliga a plantear uso de AHC como primera línea de manejo en muchos casos, debido a que la TH no se considera un método anticonceptivo. El manejo de la paciente debe ser integral y multidisciplinario, incluyendo todos los ámbitos en que la IOP pueda afectar el bienestar global, incluyendo el deseo de fertilidad futura.

REFERENCIAS

- 1 Graff A, Christin-Maitre S. Insuficiencia ovárica prematura. EMC - Ginecología-Obstetricia 2019; 55(1):1-10.
- 2 Bachelot A, Rouxel A, Massin N, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. Eur J Endocrinol. 2009;(161):179-187.
- 3 Hoyos – Martinez A, Hoyos R, Comkornruecha M. y Diaz A. Primary ovarian insufficiency in an adolescent population: clinical phenotype and diagnostic approach. J Pediatr Endocrinol Metab 2019; 32(9):1-7.
- 4 Rebar R. Premature Ovarian “Failure” in the Adolescent. Ann. N.Y. Acad. Sci 2008; 1135(1): 138-145.
- 5 Primary ovarian Insufficiency in adolescents and young women. Committee opinion No.605. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2014; 123: 193-197.
- 6 Barriga P. Capítulo 9: Amenorrea secundaria. Manual Clínico de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE) Primera Edición. Ediciones Journal, 2020; 145 -165.
- 7 Crofton P, Evans N, Bath L, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. Clin Endocrinol 2010;(73): 707–714.
- 8 Webber M, Davies R, Anderson J, Bartlett D, Braat B, Cartwright R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency: Human Reproduction, 2016;31(5) 926–937.

- 9 Vestergaards P, Rejnmark L, Mosekilde L. Oral contraceptive use and risk of fractures. *Contraception* 2006; 73(6): 571-576.
- 10 Vestergaards P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture Risk in Very Young Women Using Combined Oral Contraceptives. *Contraception* 2008;78(5):358-364.
- 11 Cameron M, Grover S, Moore P y Jayasinghe Y. Non-Chromosomal, Non-Iatrogenic Premature Ovarian Failure in an Adolescent Population: A Case Series *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(1): 3-8.
- 12 Atsma F., Bartelink M, Grobbee D. et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13 (2): 265-279.
- 13 Parra M, et als. Guía Clínica Menopausia y Terapia Hormonal de la Menopausia: Las recomendaciones 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago - Sociedad Italiana de la Menopausia y la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2018; 83(5): 527 - 550.
- 14 Van Der Voort D, Van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int.* 2003;14(6):525-530.
- 15 Ossewaarde M, Bots M, Verbeek A, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556-562.
- 16 Kanis J, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-397.
- 17 López M, Vanhauwaert P, Barriga P, Lavín P, Porcile A, Parra M, et al. Manual para Manejo de la Mujer en edad del Climaterio Segunda Edición. Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica 2020; 3-34.
- 18 Van Kasteren Y, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483-492.
- 19 Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2008 (20): 416–420.
- 20 Bachelot A, Nicolas C, Dulon J, Bidet M, Leban M, Golmard J-L, et al. Devenir à long terme de la reprise de la fonction ovarienne chez les patientes ayant une insuffisance ovarienne précoce. *Ann Endocrinol* 2016; (77):252.
- 21 Li J, Kawamura K, Cheng Y, Liu S, Klein C, Liu S, et al. Activation of dormant ovarian follicles to generate mature eggs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;(107):10280–10284.
- 22 Yao G, Dong F, Bu Z, Cheng Y, Sato Y. In vitro activation of follicles and fresh tissue auto-transplantation in primary ovarian insufficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;(101):4405–4412.
- 23 Schmidt P, Luff J, Haq N, Vanderhoof V, Koziol D, Calis K, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;(96):278–287.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Etiologías genéticas a de la IOP: principales alteraciones cromosómicas y genéticas.

Alteración	Cuadro descrito	Mutación	Autores
Relacionadas con Cromosoma X	Síndrome de Turner	<i>45, X</i> <i>Isocromosoma X:46,</i> <i>X,i(Xq)</i> <i>45, X/46, XX-45, X/46, XY</i> <i>45, X/46, XX-47, XXX</i> <i>45, X/47, XXX</i> <i>46, X, Xp/46, X, Xq</i>	Sybert et al, 2004 Bucerzan et al, 2017
	Síndrome del X frágil	<i>FMR1, FMR2</i>	Murray et al, 1999 Hoyos et al, 2017
	Triple X Translocación X-autosoma Deleción del cromosoma X	<i>47, XXX</i> <i>POF1, POF2</i>	Goswami et al, 2003 Rizzolio et al, 2006 Rossetti et al, 2017
Autosómicas	Formas no sindrómicas Genes implicados en la meiosis	<i>MSH</i> <i>STAG3</i> <i>MCM8/MCM9</i>	Mandon-pépin et al, 2008 Caburet et al, 2014 Tenenbaum-Rakover et al, 2015
	Genes implicados en la foliculogénesis	<i>CPEB1</i> <i>HFM1</i> <i>FSHR</i> <i>GDF9</i> <i>BMP15</i> <i>TGF-β</i> <i>NOBOX</i>	Hyon et al, 2016 Wand et al, 2018 Aittomäki et al, 1995 Shimasaki et al, 2004 Persani et al, 2010 Chand et al, 2010 Bouilly et al, 2016
	Formas sindrómicas Síndrome BPES* Ovario-leucodistrofia Oftalmoplejia progresiva externa	<i>FOXL2</i> <i>EIF2B</i> <i>POLG</i>	Crisponi et al, 2001 Fogli et al, 2003 Luoma et al, 2004
	Trastorno del desarrollo sexual	<i>NR5A1/SF-1</i>	Lourenço et al, 2009
	Síndrome de envejecimiento prematuro Déficit de aromatasa Galactosemia	<i>LMNA</i> <i>CYP19A1</i> <i>GALT</i>	McPherson et al, 2009 Belgorosky et al, 2009 Rubio-Gozalbo et al, 2010
	Síndrome Nimègue Síndrome APECED* Insuficiencia Suprarrenal Síndrome Perrault	<i>NBN/NBS1</i> <i>AIRE</i> <i>CYP17A1</i>	Chrzanowska et al, 2010 Reato et al, 2011 King et al, 2011 Lerat et al, 2016

Modificado de De Graff A, Christin-Maitre S. EMC - Ginecología y Obstetricia. Insuficiencia ovárica prematura. Volumen 55, 2019, Pages 1-10. ^a Estos genes representan los genes mayoritarios. La lista no es exhaustiva. *BPES: síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso; APECED: poliendocrinopatía autoinmunitaria distrofia candidiásica ectodérmica.

Tabla 2. Diagnóstico y evaluación inicial de IOP en adolescentes (ACOG).

Diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria:	
1.	Patrón de sangrado menstrual irregular durante al menos 3 meses consecutivos o amenorrea
2.	Niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol (E2): dos pruebas aleatorias con al menos un mes de diferencia con resultados de FSH elevada (> 30-40 mU/mL) y E2 bajo (< 25 pg/mL)
3.	Determinar nivel de prolactina (PRL) y evaluar función tiroidea (TSH y T4 libre)
Si se confirma el diagnóstico:	
1.	Cariotipo
2.	Descartar Premutación FMR1
3.	Solicitar anticuerpos suprarrenales: 21-hidroxilasa (CYP21) por inmunoprecipitación o inmunofluorescencia indirecta*
4.	Realizar ecotomografía pélvica o transvaginal en caso de factibilidad

Adaptado de Committee opinion No.605. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Primary ovarian Insufficiency in adolescents and young women. Obstet Gynecol 2014; 123: 193-197.

*Examen no disponible en Chile.

Tabla 3. Exámenes del caso clínico solicitados, sus resultados y valores de referencia.

Laboratorio general	Valor encontrado	Valor de referencia
1. Hemograma	Todas las series normales	
2. VHS	20 mm/hr	6-18 mm/hr
3. PCR	6.7 mg/L	menor a 10 mg/L
4. Pruebas hepáticas	Dentro de límites normales	
5. Perfil bioquímico	Dentro de límites normales	
6. Perfil lipídico	Dentro de límites normales	
<i>Exámenes Hormonales:</i>		
1. Perfil tiroideo	TSH 12.82 uUI/ml	THS 0.53 – 4.94 uUI/ml
	T4L 1.1 ng/dL	T4L 0.8-2 ng/dl
2. Parathormona	27.3 pg/mL	11- 67 pg/mL
3. Prolactina	8.6 ng/mL	2.8 a 29.2 ng/mL en no gestantes
4. Test HOMA	1.8	Hasta 2.5
5. Cortisol basal AM	11.3 ug/dL	4.3 a 22.4 ug/dL
6. Gonadotropinas	FSH 146 mUI/mL LH 78.6 mUI/mL	FSH 20 -138 mUI/mL posmenopausia LH 16-54 mUI/mL posmenopausia
7. Estradiol	17-β- estradiol: 19.2 pg/mL	ND- 44.5 pg/mL posmenopausia
8. Índice de andrógenos libres (IAL)	IAL 7%	ND - 8.5% en ciclo normal
9. Hormona antimülleriana (AMH)	< 0,01 ng/mL	1.6 - 9.5 ng/mL (entre 20-24 años)
<i>Pruebas inmunológicas:</i>		
1. Anticuerpos antitiroideos:	Ac. Antimicrosomales: 1192 UI/mL Ac. Antitiroglobulinas: 238 U/ml	Ac. Antimicrosomales: < a 35 UI/ml Ac. Antitiroglobulinas: < a 60 U/mL
2. Ac. Anti-DNA y Ac. antinucleares	negativos	
3. Factor reumatoideo	negativo	
4. Ac. Anti-RO y Anticardiolipinas	negativo	

Cariograma	Cariotipo 46, XX
(realizado en 25 mitosis)	No se observaron alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales en todas las metafases analizadas.
Ecotomografía ginecológica	Ambos ovarios de tamaño normal, sin alteraciones y endometrio de 9 mm
Ecotomografía tiroidea	Impresión: Sugerente de tiroiditis.

***En negrilla resultados alterados**

Tabla 4. Propuesta de estudio inicial en pacientes adolescentes con amenorrea secundaria y sospecha de IOP.

Estudio amenorrea en adolescente:

1. Fracción Beta de Gonadotropina coriónica humana (β -HCG)
2. Niveles de hormona folículo estimulante (FSH)
3. Niveles de estradiol (E2)
4. Niveles de prolactina (PRL)
5. Perfil tiroideo: TSH y T4 libre (T4L)
6. (Ecotomografía ginecológica en caso de amenorrea primaria)

Estudio en adolescente con sospecha de IOP:

1. Medición de la hormona antimülleriana (AMH)
2. Recuento de folículos antrales por ecotomografía transvaginal
3. Cariotipo
4. Premutación FMR1
5. Anticuerpos antitiroideos (anti-tiroperoxidasa)
6. Anticuerpos antisuprarrenales (anticuerpos anti -21 hidroxilasa o CYP21A)*

Barriga P. Capítulo 9: Amenorrea secundaria. Manual Clínico de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE) Primera Edición. Ediciones Journal, 2020; 145 -165.

* Su positividad es altamente sugerente de ooforitis autoinmune asociada.

Tabla 5. Terapia de reposición de estrógenos y progestinas en pacientes adolescentes con IOP8,13.

Edad	Sugerencias específicas por edad	Medicamento, dosis y comentarios
12 - 13 años	Si no hay desarrollo espontáneo, y FSH elevada, comenzar dosis bajas de estrógenos	17β-estradiol (E2) Transdérmico: 6.25 µg/ día E2 por parche transdérmico* E2 micronizado oral: 5 µg/ kg /día o 0.25 mg/ día** E2 valerato 0.25 mg /día**
12.5 - 15 años	Aumentar gradualmente la dosis de E2 a intervalos de 6-12 meses durante 2-3 a años hasta obtener dosis de adultos	E2 transdérmico: 12.5, 25, 37.5, 50, 75, 100 µg/ día (dosis de Adulto: 100 a 200 µg/ día) E2 oral micronizado o valerato: 5, 7.5, 10, 15 µg/ kg/ día (dosis de adulto: 2 a 4 mg/ día) E2 transdérmico aerosol: 3.16 mg a 4.59 mg/ día***
14 - 16, o más años	Comenzar progestágeno cíclico luego de 2 años de estrógenos o cuando ocurra sangrado uterino	Progesterona oral micronizada: 100 a 200 mg/ día o Didrogesterona: 5 a 10 mg /día durante 10 a 14 días del mes A. Nomegestrol: 5 a 10 mg /día durante 10 a 14 días del mes Desogestrel: 0.150 mg /día durante 10 a 14 días del mes Levonorgestrel: 0.03 - 0.04 mg/ día durante 10 a 14 días

*En Chile no están disponibles los parches. Existen formulaciones transdérmicas en gel de E2 con concentraciones variables que entregan dosis de 0.5 mg, 0,75 mg, 1.0 mg y 1.5 mg por aplicación según la presentación dificultando dosificación para este grupo etáreo.

**En Chile existen formulaciones orales de estradiol micronizado de 1 o 2 mg, o de 1 mg de valerato de estradiol por lo que el fraccionamiento de las tabletas o comprimidos no permite correcta dosificación o equivalencia.

***Se sugiere uso de dosis equivalente a 4,59 mg/día correspondiente entre 2 a 3 pulverizaciones diarias en el antebrazo.

Adaptado y modificado de Webber M, Davies R, Anderson J, Bartlett D, Braat B, Cartwright R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency: Human Reproduction, 2016;31(5) 926–937