Artículo de Revisión

Insuficiencia ovárica prematura

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, WILMAR SALDARRIAGA**, LILIANA HURTADO***

Introducción

La menopausia es el paso final en el proceso denominado envejecimiento ovárico. La disminución relacionada con la edad en el número de folículos dicta el inicio de la irregularidad del ciclo y el cese final de la menstruación. En paralelo, la descomposición en la calidad de los ovocitos contribuye a la disminución gradual de la fertilidad y la aparición final de esterilidad.

Los cambios endocrinos se relacionan principalmente con la disminución en la retroalimentación negativa de los factores ováricos en la unidad hipotálamo-pituitaria. La cohorte decreciente de folículos antrales, con la edad, primero da como resultado niveles de FSH gradualmente elevados, seguidos por etapas posteriores de irregularidad del ciclo abierto. El declive gradual en el tamaño de la cohorte del folículo antral se representa mejor mediante la disminución de los niveles de la hormona antimülleriana.

La variabilidad del envejecimiento ovárico entre las mujeres es evidente por la gran variación en la edad de la menopausia. La identificación de mujeres que han disminuido severamente la reserva ovárica para su edad es clínicamente relevante.

Las pruebas de reserva parecen ser bastante precisas para predecir la respuesta a la estimulación ovárica en los entornos de tecnología reproductiva (ART). La capacidad de predecir las posibilidades de embarazo espontáneo o el embarazo después del ART parece muy limitada.

Cada mujer recibe una dotación de ovocitos durante el desarrollo fetal. En el cuarto mes de desarrollo fetal, los ovarios contienen unos 6 a 7 millones de ovocitos rodeados por una capa de células de granulosa planas para formar el grupo primordial de folículos. En particular, en cualquier edad cronológica, la gran mayoría de ovocitos en el ovario está presente como estos folículos primordiales no crecientes.[1]

Debido a una pérdida rápida de la gran mayoría de los folículos primordiales a través de la apoptosis en la segunda mitad de la vida fetal, al nacer solo quedan 1 a 2 millones de folículos primordiales. Después del nacimiento, esta alta tasa de pérdida de folículos se ralentiza un poco, para que en la menarquia al menos 300.000 a 400.000 folículos primordiales permanezcan. Durante los años reproductivos, la disminución continua y gradualmente acelerada causa que los números hayan caído por debajo de 1000 en el momento de menopausia[13] (figura 1).

Junto con la disminución en el número de folículos, la calidad de los ovocitos también disminuye (al menos después de la edad de 31 años, cuando la fecundidad disminuye gradualmente). La pérdida de la calidad de los ovocitos se cree que se debe a un aumento en la no disyunción meiótica, lo que resulta en una tasa cada vez mayor de aneuploidía en el embrión temprano en edades femeninas más altas. Mecanismos subyacentes pueden implicar diferencias entre las células germinales en el momento en que se forman durante la vida fetal, acumulando daño de los ovocitos en el curso de la vida de una mujer, o cambios relacionados con la edad en la calidad de las células de la granulosa rodeando el ovocito[2,3].

La pérdida temprana de fertilidad natural, como lo demuestra la respuesta pobre repetida a la estimulación ovárica para fertilización *in*

* Profersor titular y distinguido. Endocrinología Ginecológica. Dpto. OB-GIN. Universidad del Valle.
** Profesor titular Dpto. de Genética. Universidad del Valle.
*** Residente rotante, Endocrinología Ginecológica.

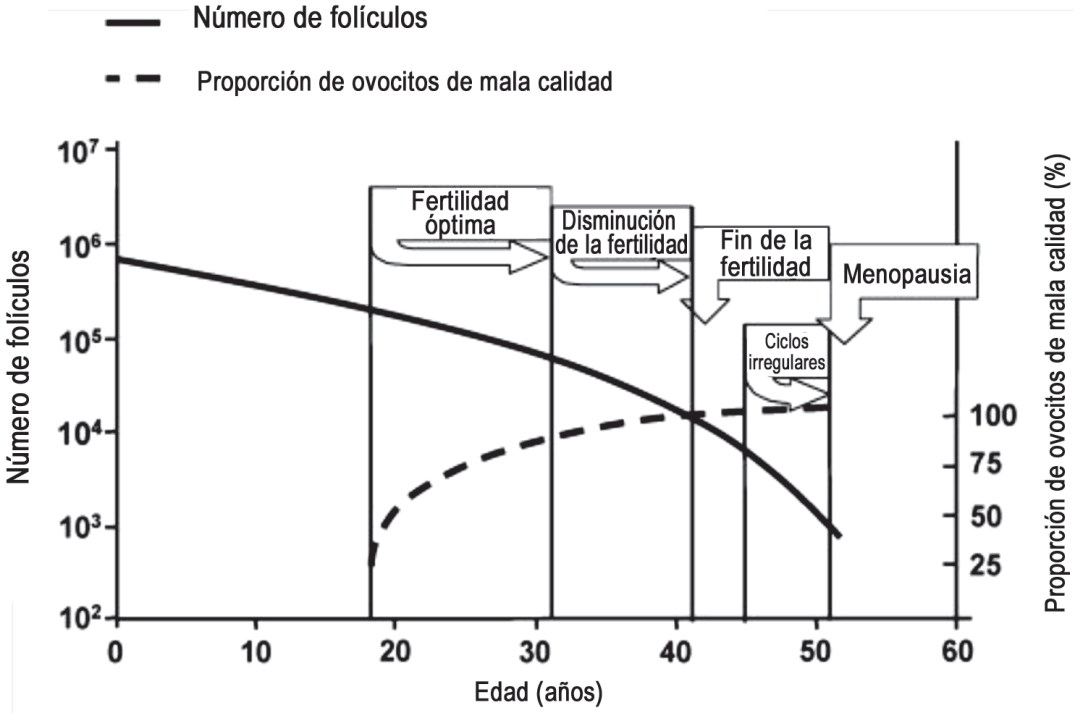


Figura 1. Representación esquemática del número de folículos primordiales presentes en los ovarios y la calidad cromosómica de los ovocitos en relación con la edad femenina y los eventos reproductivos correspondientes.[24]

vitro (FIV), está estrechamente asociada con una aparición temprana de la transición menopáusica en varios informes. Además, estudios de seguimiento en voluntarias han demostrado que varias pruebas de reserva ovárica son predictivas de aparición precoz de la transición menopáusica o menopausia.

Marcadores de envejecimiento ovárico

Se utilizan en la actualidad 3 marcadores de reserva y envejecimiento ovárico:

A. Conteo de folículos antrales (CFA)

Un rango estimado de 20 a 150 folículos de crecimiento temprano (0,05-2,00 mm de diámetro) están presentes en cualquier momento en el ovarios de mujeres de 25 a 40 años. Estos folículos son altamente sensibles y receptivos a FSH y pueden describirse como «seleccionables». Con el envejecimiento femenino, la disminución en los números de los folículos primordiales es paralela a la disminución en el tamaño de la cohorte de folículos antrales sensibles a FSH. Varios estudios han sido publicados abordando la relación entre el CFA total (definido como el número total de folículos antrales, del tamaño de 2-5 o 2-10 mm, presente en ambos ovarios) y la respuesta ovárica en FIV. También se ha correlacionado esto con la ocurrencia de la transición a la menopausia, lo que indica que este parámetro se relaciona fuertemente con los aspectos cuantitativos de la reserva ovárica. Desafortunadamente, el estado de la calidad (crecimiento o atrésica) de los folículos no se puede evaluar mediante su apariencia al ultrasonido.[4]

B. Inhibina B

La inhibina B es un polipéptido dimérico que contiene inhibina A e inhibina B. Ambos son productos de células de la granulosa con inhibina B secretada predominantemente durante la fase folicular. Una disminución en la secreción de inhibina B, como resultado de una reducción en el tamaño de la cohorte con el envejecimiento, se asocia con niveles elevados de FSH y con disminución de la calidad de oocitos y potencial de fertilidad.

La inhibina B es probablemente un mejor indicador de la actividad ovárica que de la reserva ovárica, debido a su relación directa con folículos en crecimiento, y es mucho más influenciada por el aumento y la disminución de la función ovárica a menudo vista durante el envejecimiento ovárico tardío y en todo el ciclo menstrual.[5]

C. Hormona antimülleriana

HAM, que también se conoció como Sustancia Inhibidora de Müller, es una glicoproteína dimérica producida exclusivamente por células granulosa de folículos preantral (primaria y secundaria) y antrales pequeños. Cuando los folículos se diferencian de los primordiales a la etapa primaria, la producción de HAM comienza y continúa hasta que los folículos han alcanzado etapas antrales medias con diámetros de 2 a 6 mm. Recientes estudios han sugerido que los niveles de HAM sérico representan la reserva cuantitativa ovárica en pacientes con FIV y pueden proporcionar un índice de edad de la menopausia.[14]

HAM parece el mejor parámetro para evaluar la extensión de agotamiento de folículos ováricos y posiblemente será el mejor marcador para diagnosticar IOP[6,7] (figura 2).

Insuficiencia ovárica prematura

Dentro de las causas de disfunción ovárica con repercusión en la fertilidad y la regularidad de los ciclos menstruales encontramos la falla o insuficiencia ovárica prematura, cuadro clínico caracterizado por un estado de hipogonadismo hipergonadotrópico, asociado a oligomenorrea o amenorrea secundaria con niveles de FSH (hormona folículo estimulante) mayores a 40 UI/L.

La «insuficiencia ovárica prematura» (IOP), con relación a la menstruación, o insuficiencia ovárica primaria (IOP), con relación a la afección primaria del ovario, es una causa común de infertilidad femenina atribuible a múltiples etiologías aunque, en la mayoría de casos, esta causa es incierta. A su vez, la IOP tiene implicaciones importantes a nivel psicosocial y en la salud de la mujer y ha cobrado mayor relevancia con el pasar de los años debido a que los cambios culturales y socioeconómicos de las últimas décadas han hecho que la mujer

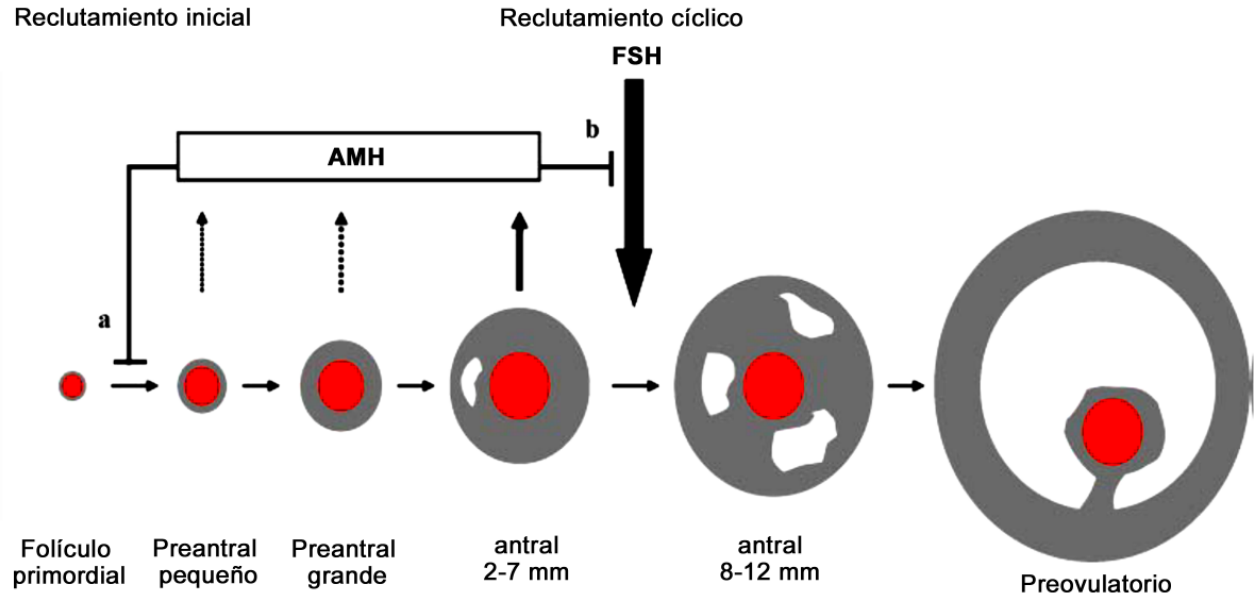


Figura 2. Papel de la HAM en el desarrollo del folículo ovárico (el centro rojo representa el ovocito, y el área gris, la capa de células de la granulosa). Los efectos inhibitorios de HAM se muestran en el reclutamiento de folículos primarios del grupo de folículos primordiales en reposo (a) y la sensibilidad de los folículos antrales para FSH y su capacidad para convertirse en un folículo preovulatorio[29].

retrase cada vez más su primer embarazo (hasta después de los 30 años), reduciendo así la probabilidad de lograr exitosamente un embarazo.[8,9]

En cuanto al cese definitivo de la menstruación, tenemos que fisiológicamente este se ha denominado con el término menopausia. Se presenta normalmente alrededor de los 50 años y está relacionado directamente con la depleción natural de la reserva ovárica. La reserva ovárica es uno de los elementos clave de la fertilidad femenina y está influenciada por muchos factores, incluyendo el factor genético. La función ovárica gira en torno a la foliculogénesis, proceso cíclico responsable de la maduración y liberación de los ovocitos de los ovarios. Estos 2 factores afectan el potencial reproductivo femenino y ellos dependen directamente del envejecimiento reproductivo natural. Sin embargo, algunas mujeres sufren de manera temprana una disminución de su función ovárica, lo cual resulta en lo que algunos denominan menopausia precoz.

La menopausia y la IOP comparten (a pesar de ser eventos totalmente opuestos en cuanto a normalidad se refiere) la pérdida de la función ovárica (disfunción ovárica folicular) y la disminución de la reserva ovárica (depleción de los folículos primordiales funcionales). Sin embargo, la menopausia difiere de la IOP en que en esta última podría existir algún grado de función ovárica intermitente e impredecible en aproximadamente el 50% de los casos, ovulaciones espontáneas en el 20%, y alrededor del 5 al 10% de las mujeres podrían concebir después del diagnóstico.

Se define entonces la IOP como la triada de amenorrea secundaria (ausencia de menstruaciones por un periodo mínimo de 4 meses), deficiencia en los niveles de esteroides sexuales, y 2 registros de FSH mayores a 40 UI/ L, en mujeres menores de 40 años. Y se aclara que la denominación «insuficiencia ovárica prematura» refleja la naturaleza variable de la condición y es mucho menos emotiva que el nombre de «falla ovárica prematura», el cual señala un evento único en el tiempo y actualmente ha caído en desuso.[10]

Entonces, la insuficiencia ovárica prematura (IOP) se define como un hipogonadismo antes de los 40 años en una mujer con un cariotipo normal y que previamente ha tenido ciclos menstruales normales ; por lo tanto, se refiere a una amenorrea secundaria.

Epidemiología

Mucho se ha escrito acerca de la IOP. Sin embargo, hay pocos datos que hablen sobre la incidencia de esta condición. Se estima que la prevalencia de IOP es del 0,3 al 1%, calculando que el 1% de las mujeres menores de 40 años y el 0,1% menores de 30 años serán afectadas y que a los 20 años, una de cada 10.000 mujeres también lo estará.[11]

La IOP afecta aproximadamente al 1% de las mujeres, lo que las hace infértiles. De hecho, la IOP afecta al 1% de las mujeres menores de 40 años, al 0,1% con menos de 30 años y al 0,01% con menos de 20 años.

Etiología

Las causas potenciales principales de IOP son múltiples y abarcan las siguientes: Iatrogénicas (cirugía ovárica, radioterapia o quimioterapia), ambientales, infecciones virales, enfermedades metabólicas y autoinmunes, alteraciones genéticas, y, como en la mayoría de casos, idiopáticas.

Causas de IOP

- Autoinmune
- Síndrome autoinmune poliglandular, que también incluye suprarrenales, tiroides o enfermedad tímica
- Poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica Síndrome APECED
- Iatrogenia
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Poscirugía de ovario
- Infecciones
- Infección de herpes
- Citomegalovirus

- Virus de las paperas
- **Cromosoma X**
- 45 Síndrome de XO Turner o variantes de mosaico
- Tri/polisomía X, o variantes de mosaico
- Macrodeleciones Xp/Xq
- Disgenesia gonadal 46 XY (tipo femenino Swyer)
- Premutación X frágil, FMR1
- Las mutaciones en el gen X conocidas localizada y funcionalmente relevantes
- BMP15, DIAPH2, POF2, DACH2, POF1B, BHLHB9, FMR2
- Translocaciones autosómicas/X
- **Autosómicas**
- Mutaciones en genes autosómicos funcionalmente relevantes conocidos: LH receptor, receptor de FSH, Inhibina-A, FOXL2, DAZL1, GALT, CYP 17, FSH ß, EIF2B, CYP19, POLG, Noggin, LH, AIRE, ESR1, CYP1B1-4, NOBOX, DMC1, EIF5B, FIGLA, GDF9, GPR3, TGFBR3

  Idiopático
- **Genéticas**

La función ovárica normal requiere de la presencia de muchos genes intactos funcionando de manera normal y coordinada.

La asociación entre la edad menopáusica de las madres y las hijas, y también entre parejas hermanas ha sido demostrada convincentemente. Estas observaciones implican que los factores genéticos deben estar involucrados en los procesos del envejecimiento reproductivo. Las estimaciones de esta heredabilidad para la edad de la menopausia varían entre 30 y 85%.[30]

Los estudios genéticos pueden ayudar a identificar los diversos procesos subyacentes al envejecimiento ovárico y su variación y también pueden proporcionar herramientas para la predicción de la vida reproductiva.

La IOP puede ofrecer un modelo único para el estudio sobre los mecanismos genéticos del envejecimiento ovárico porque hay muchas asociaciones entre pequeñas variaciones genéticas en que se ha demostrado IOP .[31]

Genes que ejercen efectos hormonales conocidos (FSH, FSHR, LH, LHR, CYP17, CYP19) afectan principalmente la función del folículo; otros afectan la tasa de reclutamiento inicial de la agrupación de folículos primordiales en folículos en crecimiento (BMP15, GDF9, y GPR3). Se han observado ocasionalmente en humanos mutaciones en estos genes, y pequeñas variaciones en estos genes podrían contribuir a la longevidad y variación de la vida reproductiva. Genes expresados durante la ovogénesis pueden conducir a diversos grados de formación de células germinales e incluyen proteínas de unión al ADN y factores de transcripción, como NOBOX y LHX8, y proteínas de unión a ARN, como NANOS. Las mutaciones que causan directamente IOP han sido identificadas en pocas mujeres (NOBOX, GDF9, LDX8). Un reciente análisis ha revelado una región candidata vinculada al gen ADAMts9. Finalmente, variaciones en la estructura cuantitativa de loci genéticos (variación del número de copias [CNV]) se han sugerido como posibles contribuyentes al fenotipo IOP.[32]

Las anormalidades cromosómicas y genéticas mayormente implicadas en IOP son las que afectan al cromosoma X; sin embargo, también se ha descrito compromiso autosómico. De todas maneras y a pesar de identificar un gran número de genes relacionados, los mecanismos genéticos exactos de la patogénesis son inciertos.[21,22]

Del cromosoma X

La función ovárica normal parece depender obligatoriamente de la presencia de 2 cromosomas X, y ambos brazos, largo y corto, desempeñan un papel importante. Por ejemplo, las deleciones que afectan la región proximal del brazo corto se asocian a IOP. Pero son las aneuploidias sexuales las principales causas de esta patología. La monosomia X o síndrome de Turner (45X0) afecta a una de 2.500 nacidas vivas; se presenta con talla baja, amenorrea primaria, disgenesia gonadal y pérdida de la reserva ovárica antes de la pubertad; es causal de IOP en 4 a 5%. Sin embargo, hasta un 5% de