



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## FALLO OVÁRICO PREMATURO.

*Miriam Zamorano Nieves*

*17/11/2016*

### **DEFINICIÓN**

Se define el fallo ovárico prematuro (FOP) como aquella condición caracterizada por la presencia de amenorrea primaria, o al menos 4 meses de amenorrea secundaria, hipoestrogenismo y niveles de gonadotropinas superiores a 40 mIU/mL (hipogonadismo hipergonadotropo), confirmados en dos ocasiones con al menos 1 mes de intervalo, en mujeres menores de 40 años. Por tanto, es un síndrome clínico definido por la pérdida de actividad ovárica de forma prematura.

Inicialmente el fallo ovárico prematuro se consideró una situación irreversible ya que con niveles plasmáticos de FSH > 40 UI/L se pensaba que había una ausencia total de folículos primordiales. Esta noción de cese permanente de la función ovárica quedó en entredicho, demostrándose en diferentes estudios que, incluso ante esta situación hormonal, en muchas pacientes se objetivaba una función ovárica intermitente e incluso gestaciones espontáneas (hasta en un 5-10% de los casos). Por este motivo, el término de FOP ha sido sustituido por el de Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP) ya que expresa con más rigor un deterioro progresivo de la función ovárica y además reconoce al ovario como fuente del problema, cuyo declive funcional no implica necesariamente su fallo definitivo. Este nuevo concepto de IOP permite cubrir un amplio espectro de fenotipos de disfunción ovárica, desde la disgenesia ovárica a la menopausia precoz, incluyendo entre ambos a los conceptos clásicos de fallo ovárico oculto (FOO) y fallo ovárico prematuro (FOP).

## EPIDEMIOLOGÍA

Su prevalencia se estima en un 1%, sin embargo, este porcentaje puede alcanzar hasta el 13-30% si la IOP es de origen familiar. Presenta una distribución por grupos de edad de 10 casos/100.000 mujeres año para las mujeres comprendidas entre 15-29 años y de 76 casos/100.000 entre las de 30-39 años.

La IOP está presente en el 10-28% de las amenorreas primarias, en el 4-18% de las secundarias y es tres veces más frecuente entre gemelos monocigóticos y dicigóticos que en la población general (4.6% vs 1.4%). La existencia de IOP en un gemelo eleva el riesgo para el otro hasta 6.9 veces.

La etnia es también un factor a considerar en su prevalencia. La IOP ha sido observada en el 1% en la etnia caucásica, 1.4% en la afroamericana, 1.4% en la hispana de Centroamérica, 0.5% en la china y en 0.14% en la japonesa.

## ETIOLOGÍA

La depleción prematura de la dotación folicular inicial puede ser el resultado de una dotación inicial de folículos primordiales deficiente o bien de una tasa acelerada de atresia folicular.

a) Deficiencia inicial de folículos primordiales. El mecanismo regulador de la migración de las células germinales durante la vida embrionaria desde la cresta urogenital hasta el ovario primitivo, de la proliferación de las oogonias y de la formación de los folículos primordiales no está totalmente esclarecido. Una alteración en alguno de estos complejos procesos puede resultar en una reducción de la población folicular inicial o incluso en una ausencia total de folículos. Generalmente se presentarán con amenorrea primaria y falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, salvo alteraciones leves en la formación de las células germinales que puedan permitir un desarrollo normal en la pubertad e incluso fertilidad.

La aplasia o hipoplasia tímica también se ha asociado con el fallo ovárico prematuro. Este hallazgo, realizado a partir de la experimentación animal mediante la práctica de la timectomía intraútero, puso de manifiesto el papel del timo en el establecimiento de la dotación normal de folículos primordiales.

b) Atresia folicular acelerada. La reducción prematura de la población folicular con la consiguiente disminución de la reserva ovárica suele ser debida a un incremento de la atresia folicular a través de un proceso de apoptosis. Para la mayoría de las mujeres, este proceso suele completarse aproximadamente a la edad de 50 años (el promedio de edad de la menopausia). Sin embargo, la tasa de depleción folicular puede verse incrementada de forma prematura principalmente por causas genéticas, autoinmunitarias, yatrógenas o tóxicas.

1. **Causas genéticas:** La observación de casos familiares de IOP confirma la existencia de un origen genético que afectaría tanto al cromosoma X como a los autosomas. Esta herencia explica la tercera parte de las IOP idiopáticas. Se ha demostrado que una historia familiar de menopausia precoz supone un factor de riesgo con un R.R de 6.12 de presentarla la descendencia.

#### 1. a. Defectos del cromosoma X:

- Monosomía X (45 X0) o síndrome de Turner: se produce una atresia folicular fetal, manifestándose en forma de amenorrea primaria, baja estatura y fenotipo característico.
- Trisomía X (47 XXX), presente en un 3,8% de mujeres con FOP.
- Mosaicismos (45X / 46XX, 45X / 47 XXX, 46 XX / 47 XXX), que constituyen probablemente la alteración cromosómica más frecuente en mujeres con FOP, con incidencias que oscilan entre 5% y 40%.
- Anomalías estructurales:
  - Deleciones: las más frecuentes se encuentran en el brazo corto del cromosoma X (Xp), aunque son las del brazo largo (Xq13-q25) las que se asocian con más frecuencia a la IOP. Estas áreas son una región crítica del cromosoma X en la que se encuentran tres genes importantes para la oogénesis y el desarrollo ovárico: POF-1: Xq26-28, POF-2: Xq13-22 y POF-3: Xp-11.2-p22.1. Sus variaciones producen una alteración de la meiosis que da lugar a un

FOP. Las deleciones en POF1 se asocian con IOP entre los 24-39 años de edad y las de POF2 a IOP más precoz, entre 16-21 años.

- Traslocaciones: son menos frecuentes que las deleciones. Las traslocaciones equilibradas entre autosomas y el cromosoma X conducen muy frecuentemente a IOP. El punto de rotura más crítico ocurre en la región Xq13-q26.

- Mutaciones en el gen FMR1: en la región POF-1 se encuentra el gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation type 1) situado en la región Xq27.3 (FRAXA). Su disfunción causa el Síndrome X frágil, un desorden neurológico monogénico caracterizado por retraso mental y autismo, que afecta con más frecuencia y severidad a los hombres que a las mujeres. Está causado por la expansión superior a 200 veces del triplete CGG, localizado en la región 5'UTR, que silencia su codificación para la proteína FMRP que se expresa predominantemente en las células de la granulosa durante la foliculogénesis normal y es necesaria para el correcto desarrollo cognitivo y ovárico. En función del número de repeticiones se han identificado 4 alelos: normal (6-40), zona gris (41-60), premutación (61-200) y mutación completa (>200), asociada ésta última al síndrome X frágil con retraso mental. Las mujeres portadoras de premutación tienen un riesgo del 5% -10% de tener un hijo con retraso mental.

Varios estudios demuestran un incremento de IOP en mujeres con premutación. Se desconoce la causa por la que el estado de premutación se asocia significativamente a la IOP, y por qué ésta no ocurre para las mutaciones completas. Por otro lado, se sabe que cuando la premutación se recibe vía paterna el riesgo de IOP es muy superior al derivado de la vía materna, 28% vs. 1-7.5%.

La prevalencia de la premutación del FMR1 en la población general es del 1%, siendo del 6% en mujeres con FOP (12-14% en mujeres con FOP familiar y del 2-5% cuando se trata de un FOP esporádico). Las mujeres portadoras de la premutación

FMR1 desarrollan un FOP en un 12 a 28%. El número de repeticiones CGG dentro del intervalo de premutación parece influir en el tiempo al que aparece la menopausia. Aunque la menopausia temprana ocurre en menos de un tercio de las pacientes con premutaciones, el resto muestra cambios hormonales sugerentes de envejecimiento ovárico temprano incluso cuando aún experimentan ciclos menstruales regulares (presentan una fase folicular más corta, mantienen niveles de estradiol semejantes a las mujeres sanas a costa de niveles más elevados de FSH, las concentraciones de inhibina B se encuentran disminuidas en la fase folicular al igual que la concentración de inhibina A y progesterona en fase lútea)

En 1992, se identificó FRAXE, un segundo lugar de fragilidad en el Xq28 distal al FRAXA, en pacientes con cambios citogenéticos de síndrome de X frágil pero sin mutación FMR1. Las microdeleciones de su gen, FMR2 (Frágile site mental retardation 2 gene), pueden ocasionar IOP con una frecuencia muy superior a la de la población general (1.5% vs. 0.04%).

- Mutaciones en BMP15 (proteína 15 morfogénica ósea): Este gen se localiza en el Xp11,2 y se expresa en el ovocito durante la foliculogénesis codificando proteínas específicas tanto para este proceso como para el crecimiento de la granulosa. Su mutación se ha asociado al FOP debido a un reclutamiento acelerado de folículos primordiales y una depleción precoz folicular en los primeros años de la vida.

#### **1. b. Defectos genéticos autosómicos:**

- Síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicantus inverso (mutaciones en el gen FOXL2), de herencia autosómica dominante, en su tipo I se asocia frecuentemente a FOP.

- Mutaciones de genes autosómicos, como los genes que codifican el receptor de la FSH (en el cromosoma 2p21-p16, genera el síndrome de ovarios resistentes a las gonadotropinas),

el receptor de LH (en el cromosoma 2p21, conlleva anovulación), la subunidad  $\beta$  de la FSH y la LH y la subunidad  $\alpha$  de la inhibina.

- Galactosemia, trastorno autosómico recesivo debido al déficit de la enzima galactosa-1-fosfato uridil-transferasa (GALT) que lleva a la acumulación de galactosa y sus metabolitos. Es una causa rara de FOP en la que hasta el 70-80% de los afectados desarrollan FOP cerca de la pubertad debido a una disminución del número inicial de ovogonias, incremento de la apoptosis folicular y una función anormal gonadotrófica. Ya que el hipogonadismo no se resuelve con el control metabólico temprano, se cree que el FOP es causado por los efectos tóxicos de los metabolitos acumulados.

- El síndrome de Bloom (mutaciones en la proteína RecQ3 en el cromosoma 15) se caracteriza por deficiencia de crecimiento, predisposición a tumores, inestabilidad cromosómica y FOP.

2. **Causas autoinmunitarias:** Suponen el 15-30% de los casos de FOP. A su vez, el 20% de los FOP se asocian a otras enfermedades autoinmunes.

- IOP asociado a enfermedad de Addison: alrededor del 2-10% de los casos de IOP se asocian con autoinmunidad adrenal clínica o subclínica. La insuficiencia ovárica suele preceder a la suprarrenal en 9 de cada 10 casos. Por ello, se recomienda su despistaje en las jóvenes con IOP espontáneo ante el riesgo de estas formas asintomáticas de desarrollar una crisis adrenal. A veces se asocia con otras patología endocrinas formando parte del síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA). Los casos de SPA tipo I (trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en el gen AIRE localizado en el cromosoma 21 e implicado en la regulación autoinmune) se presentan con clínica de candidiasis mucocutánea crónica, insuficiencia suprarrenal e hipoparatiroidismo, presentando una incidencia de FOP del 17-50%. En los SPA tipo II (poligénicos, de herencia dominante), con clínica de fallo adrenal primario con hipotiroidismo y/o diabetes mellitus tipo I, la incidencia de FOP es del 3.6-10%.

- IOP sin enfermedad de Addison: la autoinmunidad tiroidea es la asociación más frecuente (14-27%), seguida de la gastritis atrófica autoinmune con presencia de anticuerpos anticélulas parietales (4%), diabetes mellitus (2%) y miastenia gravis (2%).
- Otros: la presencia de autoanticuerpos antiovario es común en la IOP, pero se desconoce si son causa o consecuencia de la enfermedad. En la actualidad su determinación no está justificada. Los anticuerpos contra receptores de FSH y LH han sido descritos por varios autores pero se desconoce su prevalencia y la función exacta en la patogenia de la IOP.

### **3. Causas iatrógenas:**

**3. a. Radioterapia pélvica:** La población de niñas y adolescentes que han precisado esta terapia por enfermedad neoplásica constituyen un grupo especial de riesgo, con una elevada incidencia de FOP (6.3- 12%) desarrollado antes de los 5 años de concluir el tratamiento. El efecto sobre la función ovárica va a depender de la dosis y de la edad de la paciente. Así, el ovario prepuberal es relativamente resistente a esta forma de gonadotoxicidad.

**3. b. Quimioterapia:** su efecto gonadotóxico es dependiente del fármaco utilizado (especialmente dañinos los agentes alquilantes), de la dosis y de la edad de la paciente. Las pacientes prepuberales son relativamente resistentes a los efectos ováricos de algunos quimioterápicos como los agentes alquilantes.

**3. c. Cirugía pélvica:** reducción del parénquima ovárico funcionante en la cirugía directa sobre el ovario o alteración de la vascularización en la cirugía sobre otros órganos pélvicos. Algunos estudios atribuyen a la histerectomía simple un R.R. de FOP de 3.3.

**3. d. Embolización de la arteria uterina** (por ejemplo por miomas) puede alterar la función ovárica por compromiso de la vascularización del ovario.

**4. Causas tóxicas:** Aunque entre las fumadoras se ha observado un adelanto de 1-3 años en la edad de la menopausia natural, este dato carece de peso para justificar una IOP. Tampoco son consistentes en este sentido las conclusiones sobre la influencia de los metales pesados, disolventes, pesticidas, plásticos y químicos industriales, aunque hayan sido imputados en desórdenes endocrinos o inmunológicos, alteraciones del DNA, proliferación celular anómala o muerte celular inapropiada.

**5. Miscelánea:**

**5. a. Infecciones sistémicas:** el 3.5% de las pacientes con FOP presentan antecedentes de infección por varicela, shigelosis o malaria y entre un 3-7% de la mujeres con parotiditis padecen ooforitis, habiendo sido ésta citada como causa de FOP. Recientemente, se ha sugerido que la infección por VIH puede conducir a la IOP.

**5. b. Epilepsia:** Descrita como población de riesgo de FOP (frecuencia de FOP de hasta el 14%).

## DIAGNÓSTICO

Debe excluirse IOP en mujeres con amenorrea / oligomenorrea o síntomas de deficiencia de estrógenos por debajo de los 40 años.

Según la guía sobre IOP de diciembre de 2015 de la ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), el diagnóstico de IOP se basa en la presencia de alteraciones menstruales (oligo / amenorrea durante al menos 4 meses) y la confirmación bioquímica (FSH > 25 UI / l en dos ocasiones separadas por más de 4 semanas de diferencia).

Según la guía de práctica clínica de la SEF/SEGO (Sociedad Española de Fertilidad y de Ginecología y Obstetricia), se necesitan por lo menos 2 valores de FSH mayores de 40 UI/L, tomados con más de 1 mes de diferencia para confirmar el diagnóstico junto con la presencia de hipoestrogenismo con niveles bajos de  $17 \beta$  estradiol (< 50 pg/ml).

## 1. Anamnesis

- Antecedentes familiares de FOP. Pueden ser orientativos hacia una causa genética (consanguinidad, problemas de fertilidad, menopausia precoz, trastornos de diferenciación sexual, retraso mental en varones, trastornos autoinmunes...). Es importante conocer la edad de menopausia de la madre, abuela, tías y hermanas.
- Antecedentes personales: estilo de vida (ejercicio extremo, dieta poco equilibrada, tóxicos). Patologías asociadas, como trastornos autoinmunes (hipotiroidismo, diabetes, enfermedad de Addison, vitíligo, lupus sistémico, anemia perniciosa, artritis reumatoide, miastenia gravis, enfermedad celíaca), discapacidad intelectual o motora, infecciones...
- Antecedentes ginecológicos/obstétricos: edad a la menarquia, ritmo menstrual, estudios y/o diagnósticos previos de anovulación, uso de anticonceptivos, antecedentes obstétricos, iatrogenia (quimioterapia, radioterapia, cirugía sobre anejos) y signos de hipoestrogenismo (síntomas vasomotores, sequedad vaginal, dispareunia, incontinencia urinaria).

## 2. Exploración

**Exploración general:** Peso, talla e IMC. Desarrollo puberal y fenotipo (estadios de Tanner).

Cabe destacar que la mayoría de las mujeres con IOP espontánea presentan un desarrollo puberal normal y menarquia, y no presentan anomalías en el examen físico. Ocasionalmente podemos encontrar características físicas y síntomas correspondientes a las diferentes enfermedades acompañantes:

- Bocio y edema palpebral (por tiroiditis de Hashimoto o Graves).
- Hiperpigmentación de la piel y encías, pérdida de peso, dolor abdominal vago, debilidad, disminución del vello axilar o púbico (por insuficiencia suprarrenal primaria)
- Vitíligo, alopecia, rash malar (por lupus).
- Características asociadas a síndrome de Turner.

**Exploración ginecológica:** Signos de hipoestrogenismo: atrofia genital con sequedad vulvo-vaginal, atrofia mamaria. Realizaremos una ecografía, preferentemente transvaginal, con el objetivo de medir el volumen de ambos ovarios y el número de folículos antrales en cada uno de ellos (se observan folículos antrales en casi el 75% de las mujeres con IOP espontánea).

**Pruebas complementarias:**

En mujeres de <40 años con  $\geq 3$  meses consecutivos de amenorrea, excluido el embarazo, solicitaremos hormona antimulleriana (AMH), FSH, LH, estradiol, PRL y TSH.

- Si el valor AMH está en rango esperado para su edad, esta prueba se repetirá al año y si fuera normal, cada dos años durante 10 años.
- Si la AMH estuviese por debajo del rango, el estradiol sérico fuera <50 ng/mL y la FSH >40 mUI/mL, dichas determinaciones deben repetirse al cabo de 1-3 meses. Si tras ese tiempo persistiesen anormales, podemos afirmar el diagnóstico de IOP y en este caso solicitar otras pruebas adicionales según sospechas o patología asociada.
- **Cariotipo:** Se solicitará en todas las mujeres que presentan un FOP idiopático (ni la edad de inicio ni la paridad anterior descartan una anomalía cromosómica). Las alteraciones genéticas son la causa más frecuente de IOP en pacientes con amenorrea primaria (50%), mientras que en las amenorreas secundarias sólo se presentan en un 10-15%.
- **Premutación FMR1 (X frágil):** El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) aconseja su determinación sistemática en todos los casos de antecedentes familiares de IOP y la recomienda en mujeres con FSH elevada sin causa conocida antes de los 40 años (insuficiencia ovárica oculta) con objeto de realizar consejo genético y limitar la transmisión del Síndrome X frágil a las futuras generaciones.
- **Biopsia ovárica:** no se considera indicada ya que no aporta información adicional útil.

- **Analítica general:** Hemograma y analíticas órgano específicas según la sospecha:
  - TSH y T4 libre. En el caso de estar alteradas se solicitaría anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (antiTPO), antitiroglobulina (antiTg) y anticuerpos estimulantes frente al receptor de TSH (TSI).
  - Calcio, fósforo y hormona paratiroidea (PTH) para descartar un hipoparatiroidismo.
  - Glucosa basal para diagnosticar una diabetes mellitus.
  - Cortisol basal y/o en orina de 24 horas para descartar un fallo adrenal. Anticuerpos anti21 hidroxilasa para confirmar origen autoinmune.

Cabe destacar que pese a un estudio pormenorizado de las posibles causas de IOP la etiología sigue siendo desconocida en aproximadamente el 75 al 90 % de los casos (idiopáticos).

Las familiares de mujeres con FOP no iatrogénica que están preocupados por su riesgo de desarrollar IOP deben ser informadas de que:

- Actualmente no existe una prueba predictiva probada para identificar a las mujeres que pueden desarrollar IOP, a menos que se detecte una mutación de las que se sabe que está relacionada con FOP.
- No existen medidas de prevención establecidas para evitar la IOP.
- La preservación de la fertilidad aparece como una opción prometedora, aunque los estudios son limitados por el momento.
- Su riesgo potencial de menopausia prematura debe ser tenido en cuenta en la planificación familiar.

## **MANEJO**

### **1- Tratamiento del FOP sin deseo reproductivo**

En primer lugar, se debe considerar la posible etiología de la IOP y tratarla si es posible.

Tras ello, la prevención de las consecuencias del hipoestrogenismo será el objetivo básico del tratamiento. La terapia hormonal sustitutiva (THS)

proporciona alivio a la sintomatología menopáusica, mantiene la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. La dosis de estrógeno administrado debería proporcionar unos niveles plasmáticos equivalentes a los de la fase media folicular del ciclo menstrual, esto se consigue con 0,1 mg diarios de 17  $\beta$ -estradiol transdérmico y 100 mg de progesterona micronizada durante 14 días para evitar la hiperplasia endometrial. La THS es preferible al uso de píldora combinada de estrógenos y progestágenos.

El estudio WHI no considera relevantes los riesgos de cáncer de mama o infartos de miocardio en estas mujeres sometidas a tratamiento hormonal cuando se hace hasta los 50 años (edad media de la menopausia natural).

Así mismo, se debe recomendar realizar ejercicio físico, aumentar la ingesta de calcio y vitamina D y evitar el tabaco y el alcohol.

En casos de contraindicación de la THS se puede plantear monoterapia con tibolona o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs).

La asociación de andrógenos a la THS para compensar su déficit, que podría acarrear osteoporosis y disminución de líbido, no ha demostrado eficacia.

Se recomienda un seguimiento anual en pacientes con IOP una vez que inician la THS, modificando su pauta en función de las necesidades y respuesta de cada paciente.

Por otro lado, es importante considerar la salud ósea mediante la medición de la densidad mineral ósea (DMO) al momento del diagnóstico de una IOP y durante su seguimiento. Si la DMO es normal y se comienza THS adecuada, no será necesario repetir la exploración si no hay factores de riesgo adicionales. Si se realiza un diagnóstico de osteoporosis y se inicia la THS, la medición de la DMO debe repetirse a los 5 años.

## **2- Tratamiento del FOP con deseo reproductivo**

Tras el diagnóstico de FOP, la posibilidad de recuperar la función ovárica y de que ocurra un embarazo es escasa (20% y 5-10%, respectivamente) pero impredecible. Por ello, es conveniente aconsejar anticoncepción oral a las pacientes que no deseen embarazo.

Para aquellas que desearan fertilidad, el reemplazo hormonal a dosis bajas (estradiol 2 mg por vía oral o 50 -100 µg/ día por vía transdérmica con progesterona cíclica 200 mg / día durante 12 días al mes) resulta útil porque no frena el eje hipotálamo hipofisario permitiendo que la ovulación ocasional pueda producirse y que los niveles elevados de LH (que podrían luteinizar precozmente al folículo en crecimiento) se reduzcan.

En la actualidad, solo la donación de ovocitos es la alternativa eficaz para conseguir una tasa de embarazos del 25-40% por ciclo de tratamiento. Ningún otro protocolo estimulador de la ovulación (clomifeno, gonadotropinas) ha demostrado ser más útil que el tratamiento hormonal sustitutivo, como tampoco lo ha hecho el tratamiento con corticoides para la enfermedad autoinmune.

No obstante, existen estudios que encuentran beneficio en la administración de estradiol a dosis de 0.05 mg/8h dos semanas antes de comenzar la estimulación ovárica para que la FSH esté por debajo de 15 mUI/ml cuando se comience el ciclo. En un estudio aleatorizado controlado con placebo, se observaron tasas de ovulación significativamente mayores en el grupo de estrógenos (32 %, 8 de 25 mujeres) en comparación con el grupo placebo (0 de 25). Es posible que estos resultados se deban a la supresión de los niveles de LH que evitaría la inadecuada luteinización folicular.

Este beneficio teórico no se ha demostrado con el uso de agonistas de la GnRH previos al inicio del ciclo de estimulación.

Reseñar que históricamente el FOP fue la primera indicación para donación ovocitaria y por ello, las mujeres con IOP de cualquier etiología son potenciales candidatas para FIV con donante de ovocitos. En un estudio de 61 mujeres con IOP sometidas a 90 ciclos de tratamiento, la probabilidad de embarazo después de tres ciclos fue de aproximadamente 90 %. Las tasas de éxito para este procedimiento dependen principalmente de la edad de la donante.

### **INSUFICIENCIA PRIMARIA OVÁRICA OCULTA (IOO)**

Definimos IOP oculta como una respuesta ovárica disminuida a la estimulación exógena o endógena de las gonadotropina a pesar de la presencia de ciclos menstruales ovulatorios regulares. Es decir, existen mujeres con analítica hormonal normal y ciclos regulares, que a la hora de realizar técnicas de

reproducción asistida encontramos un problema de baja respuesta ovárica que podemos incluir dentro del espectro de la enfermedad de IOP.

SITUACIÓN CLÍNICA	NIVEL DE FSH	FECUNDIDAD	MENSTRUACIÓN
NORMALIDAD	Normal	Normal	Regular
IO OCULTA	Normal	Reducida	Regular
IO BIOQUÍMICA	Elevado	Reducida	Regular
IO COMPLETA	Elevado	Reducida	Irregular/ausente

ESTADIOS CLÍNICOS EN EL ESPECTRO DE LA IOP

El fallo ovárico oculto (FOO) asocia infertilidad, ciclo menstrual regular y niveles de FSH normales. Representa la consecuencia de una disfunción ovárica ocasionada por el envejecimiento acelerado del ovario que produce una depleción folicular compensada y condiciona una disminución en la fecundidad, a pesar de que la secreción hormonal ovárica se mantiene hasta los 3-4 años previos a la menopausia (transición menopáusica) a expensas de un aumento progresivo en los niveles de FSH.

Esta definición es equivalente a la empleada por la American Society for Reproductive Medicine para describir la Insuficiencia ovárica oculta bioquímica, considerada como uno de los estadios intermedios entre la normalidad y la insuficiencia ovárica completa.

Alrededor del 10% de las mujeres desarrollan un envejecimiento ovárico prematuro, la mayoría (9%) en forma de IOO y el resto (1%) por IOP.

Las mujeres diagnosticadas de IOO en edades relativamente jóvenes tienen la oportunidad de reconsiderar su planificación reproductiva y/o elegir preservar su fertilidad cuando los procedimientos a usar aún son clínicamente eficaces (preservación de ovocitos o de embriones, criopreservación de corteza ovárica).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Corrine K. Pathogenesis and causes of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure) [monografía en Internet]. Barbieri RL: UpToDate; 2016 [acceso noviembre 2016] Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
2. Nelson LM. Clinical manifestations and evaluation of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure) [monografía en Internet]. Barbieri RL: UpToDate; 2016 [acceso noviembre 2016] Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Nelson LM, Calis KA. Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure) [monografía en Internet]. Crowley WF: UpToDate; 2016 [acceso noviembre 2016] Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
4. Fallo ovárico primitivo. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). 2007.
5. López V, Flores E, Romeu A. Estudio de la insuficiencia ovárica primaria (IOP) e insuficiencia ovárica oculta (IOO). [monografía en Internet]. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) [acceso noviembre 2016] Disponible en: <http://www.sefertilidad.net/>
6. Dixit H, Rao L, Padmalatha V, Raseswari T, Kapu AK, Panda B et al. Genes governing premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:724-40.
7. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L. Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002; 111:328.
8. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health*. 2014;6:235-43.
9. Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42:153-61.
10. Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376:911.

11. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23:129.
12. Tartagni M, Cicinelli E, Pergola G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebocontrolled trial. *Fertil Steril* 2007; 87:858.