

**FERTILIDAD EN MUJERES CON FALLA OVARICA PREMATURA
LUEGO DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

INVESTIGADORES:

NATALIA AGUDELO ARBELÁEZ*

MARÍA ALEJANDRA VELEZ AGUIRRE*

GERMAN RAIGOZA LONDOÑO **

JOSÉ BAREÑO SILVA**

*** Estudiantes de Medicina**

**** MD. Ginecólogo Asesor clínico**

***** MD. Mg. en Epidemiología, Asesor Metodológico.**

Grupo de Investigación en: Salud Sexual y Reproductiva

Línea: Reproducción Humana

Grupo de investigación en: Epidemiología y Bioestadística

Línea. Epidemiología clínica

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD CES

JULIO 2010

MEDELLÍN

**FERTILIDAD EN MUJERES CON FALLA OVARICA PREMATURA
LUEGO DE TECNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

INVESTIGADORES:

NATALIA AGUDELO ARBELÁEZ*
MARÍA ALEJANDRA VELEZ AGUIRRE*
GERMAN RAIGOZA LONDOÑO **
JOSÉ BAREÑO SILVA**

INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TITULO DE MÉDICO GENERAL

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD CES**

**JULIO 2010
MEDELLÍN**

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	8
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA.....	8
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
2. MARCO TEORICO	9
2.1. INTRODUCCIÓN.....	9
2.2. GENERALIDADES.....	10
2.3. FISIOPATOLOGIA.	11
2.3.1. ALTERACIONES CROMOSOMICAS	12
2.3.1.1. ALTERACIONES NUMERICAS	12
2.3.1.2. ALTERACIONES ESTRUCTURALES.....	13
2.3.2. DISGENESIAS GONADALES	14
2.3.3. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS.....	15
2.3.4. SINDROME DE SAVAGE U OVARIO RESISTENTE	16
2.3.5. ALTERACIONES ENZIMATICAS.	16
2.3.6. AGENTES EXTERNOS.....	17
2.4. ANATOMIA PATOLOGICA	19
2.5. CLINICA.....	19
2.6. DIAGNÓSTICO.....	21
2.7. ASPECTOS TERAPÉUTICOS.....	23
2.8. IMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA FALLA OVARICA PREMATURA.	27
3. OBJETIVOS.....	29
3.1. GENERAL.....	29
3.2. ESPECIFICOS:	29
4. METODOLOGIA	30
4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	30
4.2. TIPO DE ESTUDIO	30
4.3. POBLACIÓN	30
4.4. DISEÑO MUESTRAL	30
4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	30
4.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	31
4.5.1. DIAGRAMA DE VARIABLES.....	31
4.5.2. TABLA DE VARIABLES.....	32
4.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	33
4.7. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	33
4.8. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	34
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	42

RESUMEN

Introducción: La falla ovárica prematura, es un síndrome que comprende el paro de la actividad cíclica de los ovarios después de la pubertad pero antes de los 40 años, con problemas conceptuales, etiopatogenicos, clínicos, terapéuticos, y con implicaciones para el medico y la paciente, por las repercusiones orgánicas y funcionales como psicológicas. Se desconoce la frecuencia de las etiologías involucradas, esto sucede al perderse el mecanismo de retroalimentación negativa que ejercen los esteroides ováricos sobre la función hipotálamo hipofisiaria y la secreción sostenida de gonadotropinas (FSH, LH) ante el estímulo continuo de la hormona hipofisiaria correspondiente (GnHRN). La donación de ovocitos generalmente es la terapia ideal.

Metodología: Se utilizaron historias clínicas de INSER, bajo un enfoque empírico-analítico se realizó un estudio cuantitativo para determinar el comportamiento del perfil de los pacientes con FOP. Este estudio es observacional Descriptivo – Retrospectivo, que busca analizar la situación de las pacientes con FOP.

Resultados: El 76.7% (56/73) de las pacientes y de ellas el 48.2% (27/56) logro concebir con las técnicas utilizadas, la mayoría con ovodon + FIV 19.6% (11/56). La mayoría de los resultados fueron no satisfactorios fue de 51.8 % (29/56)

Discusión: Hay pocos estudios completos en la actualidad que asocien las técnicas de reproducción asistida y diagnóstico de FOP. Hay factores que contribuyen a la dificultad para realizar comparaciones entre las diferentes etiologías de FOP pues el enfoque principal en estas pacientes es concebir y la causa directa de su infertilidad. La comprensión básica de la fisiología ovárica y la patogénesis de la FOP es necesaria para el desarrollo de nuevas terapias.

Palabras clave: falla ovárica prematura. Técnicas de reproducción. Donación de óvulos.

ABSTRACT

Introduction:

Premature ovarian failure is a syndrome that includes a stoppage of the cyclic activity of the ovaries after puberty but before 40 years. Involves Conceptual, etiological, clinical, therapeutic problems for the doctor and the patient, with organizational and operational implications as well as psychological. Frequency is unknown etiologies involved, it happens to miss the negative feedback mechanism exerted by ovarian steroids on hypothalamic pituitary function and sustained secretion of gonadotropins (FSH, LH) to the continuous stimulus for hormone hipofisiara (GnHRN. Oocyte donation is usually the ideal therapy.

Methodology: Medical records were used INSER, under an empirical-analytic quantitative study was conducted to determine the behavior of the profile of patients with FOP. Observational Study Description - Retrospective, which analyzes the situation of patients with FOP.

Results: 76.7% (56/73) of patients, 27/56 (48.2%) achieving design with the techniques used, most with ovodon + IVF (19.6%). Most of the results were not satisfactory was 51.8%.

Discussion: There are few comprehensive studies now to involve assisted reproductive techniques and diagnosis of FOP. There are factors that contribute to the difficulty in making comparisons between the different causes of FOP as the main focus in these patients is to conceive and direct cause of their infertility. Basic understanding of ovarian physiology and pathogenesis of FOP is necessary for the development of new therapies.

Keywords: Premature ovarian failure. Reproductive techniques. Egg Donation

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Siendo la infertilidad un motivo frecuente de consulta en las parejas, es importante considerar la falla ovárica prematura como causa de esta en cierto número de parejas con este problema.

Anteriormente las parejas con problemas de infertilidad, en este caso específico, mujeres con falla ovárica prematura, no disponían de tratamiento y dichas pacientes nunca podrían concebir, ahora gracias a las nuevas tecnologías estas pacientes logran quedar en embarazo.

Esta patología nos plantea múltiples problemas clínicos, terapéuticos y con importantes implicaciones para el médico y la paciente, no solo por las repercusiones orgánicas como todos los síntomas por la disminución de estrógenos en mujeres menores de 40 años, funcionales como la incapacidad de concebir, sino también por su impacto emocional en la pareja tratada.

1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Conocer la frecuencia de consultas por infertilidad y de ese total cuántas son de pacientes que se les diagnostica falla ovárica prematura. Investigar acerca de cuánta es la probabilidad para estas pacientes de quedar en embarazo luego de técnicas de reproducción asistida.

Por último conocer la frecuencia de falla ovárica prematura en nuestro ambiente ya que carecemos de estudios que concluyan este dato. Concluir cuál es la eficacia y saber cuáles fueron los resultados con las técnicas de reproducción asistida después de hacer diagnóstico de (FOP) y comenzar tratamiento.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la frecuencia de gestación en mujeres con falla ovárica prematura (FOP) después de realizar técnica de reproducción asistida?

2. MARCO TEORICO

2.1. INTRODUCCIÓN.

La falla ovárica prematura es una entidad clínica que comprende:

- Amenorrea.
- Hipoestrogenismo.
- Alta concentración de gonadotropinas (FSH) antes de los 40 años. (1)

El anterior es un desorden común.

La etiología incluye:

- Anormalidades cromosómicas : 20- 50 %
- Disgenesis gonadal
- Trastornos inmunológicos
- Ovarios resistentes
- Deficiencias enzimáticas
- Cirugía
- Factores ambientales
- Radioterapia y quimioterapia

Cuando no se encuentra la causa se les denomina idiopático, a veces en estos casos se encuentran alteraciones anatómicas. La presentación clínica es variable, desde la presentación típica hasta otros desordenes clínicos asociados a la falla ovárica.

El diagnóstico es clínico, confirmado con exámenes de laboratorio.

El tratamiento es siempre indispensable; La donación de ovocitos es la mejor forma en orden para satisfacer los deseos reproductivos de la pareja en cuestión, en ausencia de problemas en la pareja masculina. (1,2).

2.2. GENERALIDADES

- Historia:

En 1950 apareció publicada la primera serie de casos con amenorrea secundaria, esterilidad, sofocaciones y endometrio atrófico.

En 1967 se relaciona la falla ovárica con alteraciones cromosómicas.

En las últimas décadas por la evolución de conocimientos endocrinos, genéticos, inmunológicos, etc., se conoce mejor su etiopatogenia, se precise su diagnóstico y se mejore su tratamiento.

La prevalencia de esta entidad patológica es del 10 al 28 % en mujeres de 15 a 29 años en amenorrea primaria y de 4 al 18 en amenorrea secundaria. (1)

- Consideraciones generales:

El fracaso de la función ovárica constituyen síndrome muy variado con múltiples problemas conceptuales, etiopatogénicos, clínicos, terapéuticos, y con importantes implicaciones para el médico y la paciente, tanto por las repercusiones orgánicas y funcionales como por su impacto emocional.

La falla ovárica prematura consiste en la existencia de amenorrea, hipoestrogenismo y concentraciones altas de gonadotropinas antes de los 40 años; en condiciones normales el cese de la función ovárica debe darse alrededor de los 50 años de edad. Patológicamente ocurre antes.

Se han utilizado diferentes términos para este síndrome, siendo unos de ellos: menopausia precoz, extinción ovárica precoz, hipogonadismo pero el que más aceptación tiene es el de fallo ovárico precoz pues describe lo que sucede sin incluir o excluir eventos etiológicos ni clínicos.

- La clasificación de la falla ovárica prematura es :

- según el aspecto de la gónada y el cariotipo se clasifican en:

Falla ovárica prematura disgenética y el no disgenética.

- según el tiempo de aparición de la alteración se clasifican en:

Fallo gonadal y fallo ovárico.

- según la histología ovárica:

Falla ovárica prematura sin folículos y con folículos.

- y la mayoría según la etiología:

Falla ovárica prematura cromosómica, inmunológica, infecciosa, iatrogénica

2.3. FISIOPATOLOGIA.

- Progresiva disminución y desaparición de los folículos ováricos.

- Falta de respuesta de los folículos ováricos a los estímulos habituales y como consecuencia disminución en la producción hormonal ovárica con repercusiones clínicas.

Normalmente al comienzo de la vida embrionaria ocurre en el feto hembra la emigración de las células germinales hacia la cresta genital. De la interacción de ambas se forma la gónada femenina -en este punto pueden ocurrir distintas situaciones patológicas que por una parte no haya emigración de los gonocitos hacia la cresta genital o que emigren en menor cantidad originándose una gónada patológica con escasa o nula dotación folicular, esto en la actualidad implica mas factores cromosómicos, enzimáticos, inmunológicos o endocrinos responsables de la alteración planteada-.

Otro proceso que comienza en la semana 25 normalmente luego de la formación de la gónada es una atresia de las ovogonias ya formadas que hace que en el momento del nacimiento solo queden la mitad y que al final de la vida reproductiva hayan desaparecido por completo entonces aquí puede que haya ocurrido una emigración normal de los gonocitos pero que este proceso de atresia se acelere donde podrían estar implicados factores genéticos como ausencia o alteraciones del cromosoma X, alteración de las gonadotropinas o el timo originándose también una gónada sin folículos o escasez de los mismos haciendo que su función fracase prematuramente.

También hay factores etiológicos de la vida postnatal que lleva al agotamiento folicular o falta de respuesta a un estímulo de ovarios con dotación folicular normal las posibilidades son:

- Alteraciones cromosómicas
- Disgenesia Gonadales
- Alteraciones Inmunológicas
- Síndrome de Savage u Ovario Resistente
- Alteraciones Enzimáticas

2.3.1. ALTERACIONES CROMOSOMICAS

Son dos tipos de alteraciones cromosómicas en fallos ováricos prematuros: numéricas y estructurales.

2.3.1.1. ALTERACIONES NUMERICAS

- Síndrome De Turner

Es una afección genética que ocurre sólo en las mujeres. Las células de las mujeres normalmente tienen dos cromosomas X, pero en el síndrome de Turner, a las células de las niñas les falta un cromosoma X o parte de un cromosoma X y esto no impide la emigración de los gonocitos a la cresta neural pero acelera la atresia de manera que al nacimiento la gónada es disgenética y sin folículos. Esta condición puede ocasionar muchos signos y síntomas, pero los más comunes son la baja estatura, la falta de desarrollo de los ovarios y la infertilidad.

Síndrome de Turner: el 20% de los casos se diagnostica en la niñez y la mayoría son diagnosticados en la adolescencia cuando se evidencia la baja talla, retraso de la pubertad o amenorrea primaria. Este diagnóstico puede ser retrasado aún más a etapa adulta (entre el 10% de los casos) cuando la mujer presenta amenorrea primaria, secundaria o infertilidad (2).

Síndrome de la triple X

El síndrome de la triple X (o síndrome de la supermujer) se presenta en una de cada 1000 mujeres, que muestran un fenotipo casi normal, aunque entre el 15 y 25% tienen algún retraso mental. Alrededor del 75% son fértiles, debido a que el daño gonadal cuando está presente, se ocasiona una vez que han tenido lugar la diferenciación y el desarrollo del ovario, quedando algún grado de función folicular.

Mosaicismos

Son las alteraciones cromosómicas más frecuentes (45XO/XXX; 46XX/45X0; 46XX/47XXX). La mayoría muestran un fenotipo normal, presentando el 3% el fenotipo de Turner y el 12% pueden menstruar.

2.3.1.2. ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Del brazo corto

(45, XXp , 46XXp,): pueden cursar con fenotipo del síndrome de Turner, talla baja, además de amenorrea primaria o secundaria por disgenesia gonadal, pero una cuarta parte muestran desarrollo somático, aspecto y funciones normales, ya que las alteraciones estructurales del brazo corto no suele producir disfunción ovárica, al menos si está presente un 50% del cromosoma (Xp21). El sitio mas frecuente de ruptura es a nivel Terminal xp 11.2 – 11.4. Existe correlación entre el sitio de ruptura cromosómica y la función ovárica.

Del brazo largo

Estos pacientes cursan con talla normal y falla ovárica precoz. La región Xq13 hasta Xq26 es considerada como región importante para la función ovárica normal. La deleción parcial del brazo largo [46, XX, del(X) (pter-q21.3:q27-qter)] ha mostrado inducir elevación de los niveles de gonadotropina y fallo ovárico a los 30-40 años. Además, se han identificado dos genes POF1, localizados en Xq21.3-q27 y POF2 localizado en Xq13.3-q21.1 de origen paterno, responsables del fallo ovárico prematuro.

Isocromosomas

Se conoce un isocromosoma Xi que contiene dos brazos largos del cromosoma X. Está asociado a:

- amenorrea primaria
- gónadas aplanadas
- disminución de los caracteres sexuales secundarios

Cromosoma X frágil

Se caracteriza por contener en el extremo del gen FMR1 situado en la banda Xq27.3 un número excesivo de repeticiones del trinucleótido CGG (varios cientos en las mujeres afectadas, frente a 5 o 6 en las normales). Las mujeres portadoras de X frágil presentan fallo ovárico prematuro con una frecuencia tres veces mayor de lo normal, y un cierto retraso mental y del crecimiento, aunque no tan acentuado como los varones afectados del mismo síndrome. El fallo ovárico prematuro puede deberse a menstruaciones múltiples que agotan los folículos prematuramente o a un número menor de ovocitos en el momento del nacimiento que produce su depleción a edad temprana. (2,3)

2.3.2. DISGENESIAS GONADALES

Disgenesias gonadales puras 46 XY: sexo genético masculino, pero gónadas disgenéticas y sexo genital femenino o ambiguo.

Disgenesias gonadales mixtas: sexo genético masculino o anómalo; sexo gonadal mixto y sexo genital ambiguo, también se asocian a falla ovárica prematura, en las disgenesias hay un agotamiento precoz folicular. Se han descrito casos con fenotipo femenino, actividad sexual y amenorrea secundaria tras dos años de reglas normales. (4).

- **DISGENESIA OVÁRICA**

El desarrollo gonadal embriológico de las pacientes con Síndrome de Turner (ST) es normal hasta la semana 18 cuando empieza a producirse la depleción de los ovocitos los cuales se hallan en la fase temprana de la profase de la meiosis y continúa hasta los primeros meses y años de vida, dando como consecuencia una estría ovárica

compuesta de tejido estromal blanco fibroso el cual no contiene ovocitos o restos foliculares. Sin embargo en los casos de cariotipos con mosaicos hay una escasa cantidad de folículos evidenciado por la presencia de menarquia espontánea hasta en el 12% de las pacientes así como por la evidencia escasa pero presente de embarazos espontáneos en porcentajes del 2 al 7% en pacientes con ST (4). Un tercio de los productos de estas gestaciones son abortos o muertes perinatales; el otro tercio presenta recién nacidos con anomalías cromosómicas como Síndrome de Down, ST y malformaciones mayores. (5)

2.3.3. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Frecuentemente, el fallo ovárico prematuro está asociado a enfermedades autoinmunes siendo las más frecuentes la tiroiditis autoinmune, el hipoparatiroidismo, la diabetes mellitus tipo 1, y la enfermedad de Addison. Sin embargo, otros muchos desórdenes autoinmunes han sido asociados al fallo ovárico prematuro.

Se ha visto ovarios atróficos en casos de insuficiencia suprarrenal y recientemente se ha destacado las alteraciones inmunológicas y la falla ovárica prematura, esto último apoyado a que cada vez con más frecuencia aparecen anticuerpos circulantes antiovario y antigonadotropinas o anticuerpos contra los receptores de las gonadotropinas en el folículo, hay que tener en cuenta que no solo se altera la inmunidad humoral también la celular; la existencia de ooforitis autoinmune, con infiltrado linfoplasmocitario del folículo se ha asociado a fallo ovárico; alteración de las subpoblaciones de células T en FOP: hay disminución de los linfocitos CD4 respecto a los CD8, que estarían aumentados presentándose una desregulación autoinmune; los niveles fluctuantes de anticuerpos en los trastornos autoinmunes explican la reversibilidad de la falla ovárica con tratamiento o espontáneamente por la persistencia de folículos en los ovarios.

Las alteraciones inmunológicas pueden producirse por defectos en los mecanismos de tolerancia del sistema inmunitario o por defectos de la gónada que favorecen la reacción inmunológica anormal entonces se cuestiona actualmente si la alteración inmunológica es la que produce el FOP o es la alteración en la gónada la que produce la alteración inmunológica. Desde hace un tiempo se implican las alteraciones del timo

que por mecanismos inmunomoduladores produce atresia acelerada de los folículos. El diagnóstico de FOP inmunológico necesita la coexistencia de la enfermedad autoinmune e infiltrados linfoplasmocitarios en los folículos además de los anticuerpos específicos, por eso se requiere la determinación de marcadores plasmáticos que informe el perfil inmunológico del paciente. (2)

2.3.4. SINDROME DE SAVAGE U OVARIO RESISTENTE

También llamado Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos se caracterizan por:

- Fenotipo (aspecto del cuerpo) femenino
- Amenorrea
- Disminución de estrógenos
- Ovarios histológicamente normales
- Pechos desarrollados con pezones poco desarrollados
- Vello púbico y axilar inexistente o escaso
- No aparece calvicie
- Genitales externos femeninos con labios pequeños
- Vagina ciega
- Genitales internos inexistentes o rudimentarios
- Gónadas consistentes histológicamente en testículos criptocordes
- Hiperplasia de células intersticiales: adenoma
- Los testículos producen andrógenos y estrógenos
- Aumento de gonadotropinas.

Los ovarios resistentes tienen abundantes folículos primordiales, no hay aceleración de la atresia ni destrucción prematura, la causa más bien es la resistencia de los folículos a las gonadotropinas por alteraciones en su estructura química o alteraciones en su capacidad biológica aunque inmunologicamente sean normales; para otros hay factores antigonadotropinas, por último pueden existir alteraciones a nivel del receptor. (6)

2.3.5. ALTERACIONES ENZIMATICAS.

Son menos frecuentes pero tienen que ser tenidas en cuenta:

Déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, la galactosa-1-fosfato uridil transferasa (GALT) en el metabolismo de la lactosa cumple un papel importante, siendo una de las tres enzimas que transforman la galactosa en glucosa. La deficiencia de dicha enzima ocasiona la acumulación en la sangre de galactosa (galactosemia) (7).

Existen numerosas mutaciones del gen que codifica la GALT con diferente expresión clínica. La enfermedad se caracteriza por:

- Retraso mental y del crecimiento
- Hepatomegalia
- Disfunción tubular renal
- Cataratas y fallo ovárico prematuro.

Aunque una dieta libre de galactosa, mejora la situación de estos pacientes, ni la detección precoz de la galactosemia, ni su tratamiento previene la insuficiencia ovárica ni mejoran el IQ de estos pacientes.

Déficit de 17a-hidrolasa

Esta enzima codificada por el gen CYP17, en el cromosoma 10, está implicada en la génesis de las hormonas sexuales y su déficit ocasiona una hiperplasia adrenal acompañada de amenorrea, aumento de las gonadotropinas y pérdida de los caracteres sexuales secundarios. (3)

2.3.6. AGENTES EXTERNOS

- CIRUGÍAS.

Como las ooforectomias aunque si la resección ovárica es parcial no parece producir falla ovárica, se han visto casos después de cirugía de endometriosis y enfermedad pélvica inflamatoria pues después de esta última puede afectarse la vascularización del ovario así como también después de histerotomía y ligaduras tubáricas.

- FACTORES AMBIENTALES.

El tabaco aunque no muy clara su relación con la falla ovárica parece producir un adelanto en la menopausia también se han descrito efectos tóxicos en la folículo génesis. Otro factor, las infecciones por virus (se resalta la parotiditis), coxaquie,

rubéola y por último el VIH. También infecciones por shigella, malaria, y varicela han mostrado relación con falla ovárica.

- RADIOTERAPIA.

Dependiendo de la edad del paciente, tiempo en relación con dosis administrada (dosis mayor de 600- 700 rad producen falla ovárica definitiva) y lugar donde se administre llevan o no a lesión gonadal, esta puede ser reversible.

También hay que tener en cuenta los factores independientes de la radiación que producen falla ovárica como es el desarrollo de una enfermedad autoinmune.

- QUIMIOTERAPIA.

El daño depende de:

- El fármaco administrado. Sobre todo los agentes alquilantes (ciclofosfamida)
- La dosis. Se necesitan dosis muy altas para ocasionar daño irreversible pues con dosis habituales el daño es irreversible.
- Estado del ovario. Ovarios en reposo son menos sensibles a los agentes citotóxicos a sufrir daño.
- El tiempo de administración
- La edad del paciente. Los ovarios jóvenes tienen más cantidad de ovocitos entonces la falla ovárica aquí es relativa o transitoria con recuperación luego de los ciclos menstruales y la fertilidad. (8)

- FALLA OVARICA PREMATURA IDIOPATICA

Esto es cuando no hay explicación alguna que determine la falla ovárica prematura; puede deberse a situaciones que son difíciles de diagnosticar como las descritas en receptores, anomalías en cromosomas o simplemente un trastorno emocional o de origen psicológico, estos trastornos pueden ser transitorios donde se recuperan los ciclos, las gonadotropinas y los estrógenos pudiendo estar gestante hasta que vuelva la falla ovárica; por lo general estas pacientes responden mal a los ciclos de estimulación ovárica.

En la fase inicial del ciclo es típico que se presente esterilidad, eumenorrea y aumento de FSH como parte del fallo ovárico oculto.

2.4. ANATOMIA PATOLOGICA

A continuación se describirán las diferentes alteraciones del ovario en la falla ovárica prematura histológicamente:

- 1- Ovarios disgenéticos, mal vascularizados y sin folículos; aunque en alteraciones cromosómicas estas gónadas pueden tener algún folículo.
- 2- Ovarios rudimentarios, más desarrollados que los disgenéticos, con forma normal pero mucho más pequeños y solo contienen estroma sin aparato folicular.
- 3- Ovarios menopáusicos, pequeños, retraídos, con superficie girata y en cuya estroma pueden verse folículos atrésicos y restos de folículos y cuerpos lúteos
- 4- Ovarios resistentes; Morfológicamente normales en forma y tamaño, con la estroma normal o con ligera condensación fibrosa en la superficie y en ocasiones luteinizado y con folículos primordiales en número y estructura normales, pero ninguno con más de tres células de la granulosa.
- 5- Ovarios autoinmunes. Morfológicamente son normales, pero con infiltración linfoplasmocitaria de los folículos en desarrollo, sobre todo de la teca interna. Los folículos primordiales, así como el estroma y la medula ovárica, suelen estar indemnes.

2.5. CLINICA

Esta entidad es de presentación variable.

Las manifestaciones del hipoestronismo, las cuales serán diferentes según el momento en el que ocurra y además pueden aparecer síntomas depende de los factores etiológicos.

- ¿Por qué consulta?

La paciente suele consultar por:

1. Amenorrea (secundaria en el 85%)
2. Oligomenorrea.

3. Esterilidad primaria o secundaria
4. Síntomas de hipoestronismo : (75% por el típico síndrome del climaterio)
5. Síntomas relacionados con otras endocrinopatías como: diabetes, alteraciones de la tiroides, suprarrenal etc.
6. Enfermedades inmunológicas como: anemias, púrpuras autoinmunes, lupus, etc.

Las pacientes sufren repercusiones psicológicas, ya que son pacientes jóvenes con síntomas de menopausia, con la fertilidad comprometida, con otras enfermedades y con la necesidad de tratamiento a largo plazo.

En la anamnesis preguntar.

1. Por antecedentes familiares, ya que en un 10% de los casos existen
2. Antecedentes personales y ser enfático en la existencia de enfermedades endocrinológicas o inmunológicas, tratamientos quirúrgicos, radioterapia y quimioterapia.

En el examen físico, los caracteres sexuales suelen ser normales en la mayoría de los casos, y solo están alterados cuando la falla ovárica se ha presentado muy precozmente, antes de la pubertad.

De la misma forma y en relación del momento de la aparición de la falla estará influenciada la exploración del aparato genital la cual podría ser normal o con signos de hipoplasia o atrofia.

Es importante resaltar las implicaciones de la masa ósea de este trastorno.

Las alteraciones de la función ovárica producen disminución de la masa ósea en cualquier momento que se produzcan. En relación con la amenorrea, esta presente en el 60% de las mujeres con esta entidad. (2)

En cuanto la evolución clínica de la falla ovárica prematura hay que dejar constancia de:

1. La instauración del cuadro clínico en ocasiones no es súbita, sino progresiva, pasando por un periodo semejante a la peri- menopausia, la cual es una fase natural en la historia inicial de la falla ovárica, con elevaciones de la FSH y con

ciclos que pueden ser normales, cortos o llegan a la oligomenorrea. serian fallos ovarios ocultos.

2. Existe la posibilidad de la reversibilidad de la FOP. Clásicamente la falla ovárica se ha considerado irreversible, pero ahora la realidad clínica demuestra que en algunos casos, se podría recuperar la función ovárica normal, de manera que no es un fenómeno del todo a nada, sino que a veces es un fenómeno transitorio, pudiendo así producirse embarazos, ya sea de forma espontánea o tras la administración de terapia hormonal sustitutiva, cual sea que sea el tratamiento indicado.
3. No deja ser paradójico que en algunos casos de falla haya que considerarse el uso de medidas anticonceptivas.

2.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe hacerse por clínica, con una cuidadosa anamnesis y exploración física adecuada, investigando los antecedentes familiares y personales, la existencia de amenorrea o alteraciones menstruales, los síntomas de hipoestronismo, otras alteraciones endocrinas o inmunológicas y los caracteres sexuales secundarios y el estado del aparato genital.

El diagnóstico para confirmación se realizara mediante las determinaciones hormonales con exámenes de laboratorio:

1. FSH > 40 mU / ml
2. LH
3. Disminución de estrógenos < de 50 pg / ml
4. prolactina normal

Estas alteraciones deben confirmarse en 3 ocasiones con una separación de 10 días e incluso una vez confirmado el dx debe repetirse periódicamente estos exámenes por la posibilidad de reversión.

Debido a su potencial influencia en el pronóstico hay que valorar si estas alteraciones son constantes (mal pronóstico), o si existen fluctuaciones en las mismas (mejor pronóstico), aunque no presuponen la existencia de folículos.

En algunos casos es peor cuando predomina la FSH con respecto a la LH. (1,2)

Para establecer el diagnóstico etiológico, no solo académicamente, sino también para establecer pronóstico y tratamiento se puede recurrir a:

- ESTUDIO DE CARIOTIPO

Para unos solo es necesarios en pacientes menores de 30 años o cuando existen alteraciones morfológicas. El cariotipo en las gónadas puede influir en el pronóstico, pero se necesita la biopsia y además suele coincidir con el realizado en sangre periférica. En algunos casos sería necesario y conveniente profundizar en el estudio cromosómico para diagnosticar alteraciones estructurales.

- BIOPSIA OVARICA

Existe una gran controversia acerca de la realización de esta con el objeto de confirmar si hay o no folículos o infiltrado linfoplasmocitario, el cariotipo gonadal o realizar estudios inmunohistoquímicos.

Para unos hay que realizarla siempre, ya sea por laparoscopia o laparotomía, las cuales pueden dejar secuelas como adherencias.

Para otros no debe realizarse nunca.

La biopsia sería indicada entonces si los resultados de esta fueran a modificar la conducta a seguir; En la actualidad se intenta conocer el estado ovárico con métodos menos traumáticos.

- ESTUDIO INMUNOLOGICO

Solo se realiza cuando existen sospecha de otras alteraciones endocrinas o inmunológicas y cuando existen dichas técnicas en la institución donde se va a hacer el procedimiento.

Las mas realizadas son la determinación de anticuerpos lúpicos, antitiroideos, antiovárico, anticuerpos no órgano específicos como antinucleares, antimicrosomales, etc. Y solo en algunos centros se puede determinar la existencia de anticuerpos antigoadotropinas o sus receptores.

En todos los casos de falla prematura ovárica se debe descartar una patología concomitante. Mediante el estudio de función tiroidea (TSH, T3, T4), la función suprarrenal (cortisol) las paratiroides (metabolismo del calcio y del fósforo) Y el estudio de la glicemia, hemograma y densitometría para descartar la diabetes, anemia y osteoporosis. Para algunos autores, estos estudios deberían repetirse cada año en todas las pacientes, ya que la alteración puede iniciarse con la falla ovárica prematura, afectándose los otros órganos más tardíamente

2.7. ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Siempre va a ser necesario tratamiento en la falla ovárica prematura.

Las pacientes que lo presentan necesitan tanto un tratamiento farmacológico como psicológico, son pacientes por lo general jóvenes, con muchos años por delante para padecer las consecuencias del hipoestronismo, y muchas de ellas con deseos de fertilidad. Es conveniente, dada la posible reversibilidad de algunos casos, plantearse ventanas terapéuticas periódicas con determinaciones hormonales.

En las pacientes sin deseos de descendencia se debe instaurar una terapia hormonal sustitutiva (THS), con estrógenos y, puesto que tienen útero, también con gestágenos. Se han utilizado distintos preparados, pautas, dosis y vías. Además, en estas pacientes se ha utilizado también la píldora convencional o secuencial, aunque en la actualidad se prefieren los estrógenos y gestágenos naturales o derivados de la progesterona, a menos que se quiera asegurar una anticoncepción eficaz. Estos tratamientos hormonales han demostrado su eficacia mejorando los caracteres sexuales secundarios y los síntomas de la carencia estrogénica, incluida la osteoporosis y las alteraciones urodinámicas.

En las pacientes con deseos de descendencia la conducta que se debe adoptar está en relación, al menos teóricamente, con la existencia o no de folículos en ovario. Cuando no existen folículos, la única solución al problema de la fertilidad, al margen de la adopción, para por las técnicas de reproducción asistida con donación de ovocitos.

Algunos autores adoptan, en principio, una actitud expectante de un año aproximadamente, habiéndose comunicado un 5% de remisiones y alguna gestación. Cerca del 20 % de las pacientes presenta alguna ovulación espontánea en un periodo de 4 meses.

No se conoce ningún tratamiento que supere esta tasa de ovulación. Tras establecer el diagnóstico se puede conseguir una gestación hasta en el 10 % de pacientes. Por ello, se necesita informar a la paciente que no existen tratamientos eficaces para restaurar la ovulación y de que puede quedar gestante a lo largo del tiempo sin un tratamiento específico para ello. Se han comunicado casos de una gestación en una mujer de 44 años con dx de FOP a los 28 años.

Otros comienzan con la THS que disminuye las gonadotropinas, aumentan sus receptores y parece disminuir la expresión antigénica del ovario.

Al parecer los estrógenos, actuando en sinergismo con la FSH para incrementar el número de sus receptores sensibilizan las células de la granulosa para responder a la FSH. Se han descrito gestaciones ocasionales con esta pauta. Pero el que la mayoría de las gestaciones ocurran en pacientes con TSH puede estar tan solo reflejando el hecho de que en la mayoría de los pacientes con FOP se administra TSH.

La mayoría intentan la inducción de la ovulación, habiéndose utilizado distintas pautas, desde el clomifeno con un 16 % de ovulaciones, estrógenos y gonadotropinas con un 19 % de ovulaciones y análogos de la GnRH y gonadotropinas, con resultados algo mejores.

Los análogos actuarían disminuyendo las gonadotropinas crónicamente elevadas y permitiendo así que los receptores de la FSH se liberen de su regulación a la baja y puedan responder a la estimulación. En teoría, la estimulación con gonadotropinas no haría sino exacerbar la alteración de base en la falla ovárica precoz, induciendo una mayor producción de antígeno y un aumento de la expresión de HLA-DR ovárico, por lo que su uso podría ser incluso perjudicial.

En algunos casos de etiología auto inmunes se han conseguido gestaciones y ovulaciones con plasmaferesis, con corticoides y con tiroxina.

Recientemente se ha descrito el tratamiento con danazol y con GH.

En general, todos estos métodos de la inducción de la ovulación son bastante decepcionantes en cuanto al número de gestaciones obtenidas. Todo lo más ovulan un 10 al 20 % de las mujeres y solo un 4 % quedan gestantes, por lo que con mucha frecuencia hay que recurrir a los programas de reproducción asistida con donación de ovocitos.

- DONACIÓN DE OVOCITOS

La donación de ovocitos es una técnica de reproducción asistida en la cual el gameto femenino es aportado por una mujer distinta a la que recibirá este o el embrión resultante.

Las pacientes con falla ovárica prematura son subsidiarias de beneficiarse de esta técnica con el fin de conseguir hijos, al no contar la inmensa mayoría con ovocitos propios.

- SELECCIÓN DE LAS DONANTES

Las características de las donantes de ovocitos son:

- 1) Edad entre 18 y 35 años.
- 2) Cariotipo normal.
- 3) Estudio negativo para enfermedades de transmisión sexual (sífilis, hepatitis, gonorrea, clamidia, VIH, herpes, etc.)
- 4) Poseer un historial negativo para enfermedades de transmisión genética.
- 5) Buen estado Psico-físico.

La fuente de donaciones la constituyen básicamente:

- Pacientes donantes altruistas
- Pacientes altas respondedoras del programa de fecundación in Vitro que deseen, de forma voluntaria y anónima donar parte de los ovocitos obtenidos.

- INDUCCION DE DESARROLLO FOLICULAR MULTIPLE EN LAS DONANTES

En el Instituto Valenciano de Infertilidad utilizan el protocolo habitual de estimulación de la ovulación par fecundación in Vitro: (protocolo largo).

Se inicia la desensibilización ovárica con análogos de la Gn RH (acetato de leuprolide, 1 mg – Día), por via subcutánea en la fase lutea del ciclo previo. Se verifica el reposo ovárico en los primeros días de ciclo menstrual, mediante ecografía transvaginal y midiendo los niveles séricos de estradiol (< de 50 pg / ml).

Si la desensibilización ovárica es adecuada se inicia la estimulación ovárica, Se reducen las dosis de análogo a 0.5 % mg- DIA y se añade los 2 primeros días de la estimulación 225 UI/día de FSH, conjuntamente con 75 UI DIA de HMG. Los días 3, 4,5 de la estimulación ovárica se utilizan 75 Ui DIA de cada uno.

A partir del DIA 6 de estimulación la pauta será individualizada dependiendo de la respuesta de cada paciente, valorada con los niveles séricos de estradiol y las foliculometrias realizadas mediante ultrasonografía transvaginal.

El criterio para la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG, 10000 UI) es la presencia de 2 o más folículos de un tamaño igual o superiores a 19-21 mm en su diámetro mayor. La obtención de ovocitos se realiza a las 36-38 hrs. de aplicada la hCG, mediante punción transvaginal guiada por ecografía. (2)

- PREPARACION ENDOMETRIAL DE LA RECEPTORA

Es de vital importancia para el éxito de esta técnica ya que el endometrio de la receptora debe tener una receptividad óptima para la implantación. Para poder lograrlo, es necesario, el aporte exógeno de hormonas que igualen los efectos de las hormonas ováricas sobre el tejido endometrial.

Actualmente en este instituto se utiliza un protocolo de fase estrogénica prolongada, con el fin de obviar uno de los máximos inconvenientes que se pueden presentar a la hora de la donación: la sincronización entre donante y receptora.

El protocolo consiste en la administración de VE en dosis creciente. Iniciándose con 2 mg/DIA del DIA 1 al 8 del ciclo, 4 mg/ DIA del 9 al 11 y 6 mg/DIA del 12 en adelante.

La administración del VE es continuada de forma ininterrumpida. El DIA de la donación de inicia la administración de progesterona (progesterona micronizada 800 mg/ DIA por via vaginal, o progesterona oleosa por vía intramuscular 100 mg/DIA).

La transferencia embrionaria se realiza en el DIA 3 posterior a la administración de progesterona. En caso de gestación el VE y la progesterona se mantienen con la misma dosis hasta el DIA 100 de gestación.

Es de destacar que el periodo máximo de administraron de VE en que se ha realizado transferencia embrionaria es de 108 días.

- **CONTROL DE LA PREPARACION ENDOMETRIAL**

A todas las pacientes se les realiza un control sérico de estradiol y una ecografía vaginal para comprobar el patrón endometrial (trilaminar o no) y su grosor, cuando ya se encuentran tomando 6 mg de VE.

Este control se realiza entre los días 14 y 16 del ciclo del protocolo de sustitución

Tenemos establecidas como condiciones mínimas de preparación que el estradiol sérico sea superior a 100 pg- ml, y el grosor individual sea superior a 7 mm, preferiblemente con patrón trilaminar.

A pesar de que los parámetros examinados no permiten predecir el pronóstico de la donación de ovocitos se prefiere el grosor endometrial al estradiol sérico para monitorizar el desarrollo endometrial.

- **PRESENCIA DE SANGRADO DURANTE LA FASE ESTROGENICA DE ESPERA A LA DONACION**

En estos casos se procederá a inducir una menstruación por deprivación hormonal al considerar que dicho sangrado se asocia con una disminución de las probabilidades de embarazo. Se asocia progesterona micronizada por vía vaginal al VE, durante 7- 10 días, tras lo cual se producirá una menstruación quedando la paciente preparada para el reinicio del tratamiento de preparación endometrial.

2.8. IMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA FALLA OVARICA PREMATURA.

1. Hay un aumento en la morbi-mortalidad
2. El riesgo de adquirir una enfermedad cardiovascular es mayor que en mujeres de la misma edad sanas o en perimenopáusicas
3. aumento de el riesgo de sufrir fracturas de cadera
4. infertilidad
5. atrofia urogenital, por trastornos de la sexualidad.(1)

3. OBJETIVOS

3.1. GENERAL

Describir los resultados de los tratamientos para la fertilidad en mujeres con diagnóstico de falla ovárica prematura (POF) entre los años: 1994 – 2009.

3.2. ESPECIFICOS:

- 1) Calcular el porcentaje de mujeres con falla ovárica prematura que tuvieron resultados exitosos después de las técnicas de reproducción asistida.
- 2) Enumerar las diferentes técnicas utilizados en el grupo de estudio.
- 3) Describir los factores relacionados con el diagnóstico de FOP
- 4) Determinar cual es la frecuencia de gestaciones en mujeres con FOP después del tratamiento con técnicas de reproducción asistida.

4. METODOLOGIA

4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Bajo un enfoque empírico-analítico se realizó un estudio de predominio cuantitativo para determinar el comportamiento del perfil de los pacientes con FOP, en el grupo de pacientes que consultan al Instituto Antioqueño de Fertilidad (INSER) con diagnóstico de infertilidad.

4.2. TIPO DE ESTUDIO

Estudio Observacional Descriptivo – Retrospectivo, que busca analizar la situación de las pacientes con FOP.

4.3. POBLACIÓN

Mujeres que presentaron infertilidad entre el año 1994 al 2009 que consultaron al Instituto Antioqueño de Reproducción (INSER) con subfertilidad y a quienes se le diagnosticó falla ovárica prematura.

4.4. DISEÑO MUESTRAL

No hubo muestra, se tomaron todas las pacientes que consultaron en el año 2000-2005 y se les determinó este diagnóstico, fueron incluidas en la base de datos del instituto de fertilidad de Antioquia (INSER) la cual se utilizara completa en el proyecto.

4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

- INCLUSIÓN:

Mujeres menores de 45 años con FOP diagnosticada con FSH mayor 40 mIU/ml .

- EXCLUSIÓN:

Que no se puedan tener la información completa.

4.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

4.5.1. DIAGRAMA DE VARIABLES



4.5.2. TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	CARACTERIZACIÓN	TIPO	OPERACIONALIZACIÓN
Variables Sociodemográficas			
Edad	Años Cumplidos	razón	## Años
Estado Civil	Situación actual civil de la paciente	Cualitativa nominal	1 casada 2 unión libre
Variables Personales			
A. Personales	Enfermedades Inmunológicas tenidas por el paciente	Nominal	1. No tiene 2. LES. 3. Hipotiroidismo 4. Otras
A. Familiares	Historia familiar de falla ovárica prematura o infertilidad	Nominal	1. Si 2. No
Historia familiar	Quien ha presentado falla ovárica en su familia	Nominal	1. Mama 2. Hermana 3. Tías 4. Desconocido
Ant. Gineco-obtétricos	Edad de la primera menstruación	Razón	1. 10 2. 11 3. 12 4. 13 5. 14 6. 15 7. 16
Paridad (gestaciones)	Número de embarazos	Razón	## 0 – 10 y más
Abortos	Números de productos menor de 20 semanas	Razón	##
Vivos	Números de hijos nacido vivos	Razón	##
Mortinato	Numero de productos mayores a 20 semanas hasta el final del embarazo	Razón	##
Ectópicos	Numero de gestaciones de implantación errática	Razón	##
AGO	Fecha de la última menstruación (AÑO)	Razón	Fecha
IMC	Índice de masa corporal relacionado con peso y talla	Ordinal	1= normal 2= sobrepeso 3= obesidad
Variables clínicas			
Tratamiento para infertilidad	Cual fue el tratamiento usado	Nominal	1. Fertilización in vitro 2. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides 3. Donación de

			óvulos 4. mixtas
Resultado	Cual fue el resultado después del tratamiento para la fertilidad	Nominal	1. Se cancelo 2. si no quedo en embarazo 3. si quedo en embarazo 4. si aborto

4.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se utilizara la base de datos de el Instituto Antioqueño de Fertilidad (INSER) de las pacientes que consultaron por infertilidad entre el año 2000 - 2005 para determinar los Factores de Riesgo asociados a la FOP y las medidas de tratamiento con las que fueron asistidas.

Se contará con las historias clínicas de dichas pacientes y se llamara telefónicamente para completar datos cuando sea necesario, además se realizará en un formulario diseñado con las variables de interés el cual será completado con la información de las pacientes.

Se preguntará en particular por el tratamiento al cual fueron sometidas las pacientes con diagnóstico de falla ovárica prematura y más que eso el resultado obtenido después de este.

4.7. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

ERRORES:

Los investigadores revisaran que la base de datos este completa y buscar la información que le falta a dicha base de datos

A los encuestadores se estandarizaran en el formulario y sus posibles respuestas para encontrar lo que estamos buscando verdaderamente.

4.8. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Diseño del Plan de análisis:

Se tiene diseñada y estructurada una tabla de datos en Excel, la cual se revisará y se depurará a la vez se completará en el casos de falta de datos, con las historias clínicas de las pacientes, una vez ejecutada, se trasportara al paquete estadístico STATA versión 10® con el fin de hallar medidas descriptivas a través de análisis univariado de todas y cada una de las variables cualitativas y cuantitativas, se hallaran porcentajes, promedios y desviaciones estándares respectivamente.

Estos resultados se mostraran como cuadros y gráficos mostrando las diferencias, posteriormente se cruzaran algunas variables para determinar alguna relación y se llevaran a gráficos y tablas.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo de esta propuesta investigativa está basada en los principios fundamentales de la ética: autonomía, respeto por las personas, justicia y beneficencia”.

De acuerdo con la Resolución número 008430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud y tal como dicta el título II, capítulo 1, artículo 11 esta es una investigación sin riesgo, no se realizara ningún tipo de manipulación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los encuestados.

Autonomía.

Este proyecto por tratarse de un estudio sin riesgo y de base de datos o fuentes secundarias no se solicitara autorización, dada su connotación retrospectiva.

Respeto por las personas

La información resultante será anónima y manejada confidencialmente por los investigadores.

Justicia

Todos los datos se evaluarán con los mismos criterios y tendrán acceso a los informes de los resultados individuales y globales del proyecto.

Beneficencia

El propósito de la investigación es generar conocimiento que permita obtener un beneficio a la población que participa, Se respetaron los compromisos adquiridos con las instituciones.

A cada paciente se les explicara telefónicamente cual es el propósito de la encuesta para que autoricen su inclusión al estudio.

Este estudio no presenta intervenciones que vayan en contra de la integridad del paciente.

6. RESULTADOS

- **Análisis univariado:**

Se realizó análisis de cada una de las variables bien sea cualitativa o cuantitativa.

- De las 73 mujeres analizadas con diagnóstico de FOP el 38.3% (28/73) eran mujeres mayores de 40 años, el 50.6% (37/73) estaban entre los 30 -40 años y el 11.1% estaban entre los 20 y 30 años.

- Del total de las pacientes intervenidas, se desconoce el estado civil de 6, el 94% (63/67) mujeres que entraron al estudio eran casadas. De 65 mujeres analizadas en el estudio, 64, 6 % (42/65) tenían menarca temprana definida como aquella antes de los 13 años y el 35,4% (23/65) fueron mayor de 14 años.

- Aproximadamente el 50% (28/63) de las mujeres tenían ciclos regulares y el otro 50% (35/63) no regulares. El 57% (40/70) de las pacientes analizadas eran mujeres nulípara.

- Como antecedente ginecológico importante el 78.26% (54/69) de las mujeres con falla ovárica prematura no tenían hijos vivos, la gran mayoría 98.5% (68/69) no tenían mortinatos previos, el 71.4% (50/70) de las pacientes no tenían antecedentes de aborto. Como antecedente ginecológico importante, el 15.15% (10/66) tenían cesárea previa el 84.8% (56/66) no, el 71.0% (49/69) de las mujeres que entraron al estudio no tenían dismenorrea y el 71% (48/67) de las mujeres analizadas no tenían dispareunia

- La mayoría de las mujeres 41.1% (28/68) con falla ovárica prematura que entraron al estudio eran de grupo sanguíneo O positivo.

- El 54 % de las pacientes (35/64), tiene antecedente de cirugía ginecológica previa.

- El 68 % (41/60) de las pacientes iniciaron el proceso de fertilización asistida con inductores de la ovulación (terapia hormonal). Los ACOS, fue el método anticonceptivo mas utilizado por las pacientes 32 % (21 / 65), el 6 % (4/66) uso DIU y el 16.9 % (11/65) anticonceptivos inyectables.

- De los antecedentes personales que se obtuvieron: el 20% / 14/68) tenía diagnóstico de DM, y el 8 % (6 /68) tenía antecedente de CA de mama, el 87% (56/64) no presentaba galactorrea ni hirsutismo y solo el 4.7 % (3 / 63) presentaba alteración de la tiroides.

- El 72 % de las pacientes (45/62) tenían citología vaginal normal, de las mujeres fertilizadas en 50% (32/64) de ellas se encontró saco vitelino en el otros 50% no.

- De las 68 mujeres analizadas, incluidas las pacientes que no se sometieron a técnicas de reproducción asistida (embarazo natural, por falta de recursos, no aceptación de las técnicas) pero con diagnóstico de FOP El 57% de los resultados 39/68 no fueron satisfactorios.

- 39% (27/68) de las mujeres no terminaron el tratamiento Y del 47.17 con bebés en casa el 30.88% (21/68) tuvieron 1 bebé, 8.8 % 2 bebés y 1.47 3 bebés. De las 73 mujeres incluidas y analizadas en el estudio, 56 mujeres que fueron sometidas a las técnicas de fertilización llegaron hasta el final del tratamiento, las 17 restantes ya sea por cancelación o no aceptación de las técnicas empleadas no terminaron el tratamiento.

De las 56 pacientes (76.7%) mencionadas anteriormente, 27/56 (48.2%) de ellas lograron concebir con las técnicas utilizadas, el mayor éxito fue con la técnica de ovodon + FIV que fueron 11 en total para un 19.6%. No se encontró diferencia de resultados entre ovodon y ovodon + ICSI siendo 14.2% respectivamente.

El total de resultados no satisfactorios fue de 51.8% para un total de 29/56 pacientes, estos se dividieron de la siguiente forma, 3 de ellas (5.35%) terminaron en aborto, 16 de ellas (30.8%) cancelaron durante el estudio, 1 de ellas (1.9%) termino con embarazo bioquímico, 9 de ellas (17.3%) no lograron quedar en embarazo.

7. DISCUSIÓN

Nuestros resultados demostraron que el uso de técnicas de fertilización invitro en mujeres con falla ovárica prematura arroja más resultados positivos que negativos, pudiendo ser esta la estrategia utilizada para mujeres con dificultad para concebir.

Hay factores que pueden contribuir a la dificultad de hacer comparaciones entre la causas de base de FOP debido a que el enfoque principal en estas pacientes es concebir y no encontrar la etiología directamente relacionada con la infertilidad, sería ideal realizar estudios complementarios para esclarecer las causas de la falla ovárica temprana de estas mujeres y así hacer un tratamiento dirigido contra la causa de base.

Se observo que las pacientes que ingresaron al estudio eran mujeres asintomáticas sin antecedentes ginecobstétricos de importancia en quienes se hizo un diagnóstico de falla ovárica prematura a partir del hecho que no podían concebir.

No observamos una relación importante entre FOP y el hecho de fumar, tener diabetes, antecedente de cirugía ginecológica, uso de anticonceptivos orales o inyectados, uso de DIU, resultado de citología, antecedentes familiares. Algunos clínicos están dispuestos a ofrecer la FIV a las pacientes con mayor potencial, incluso las que tienen una baja probabilidad de éxito. Otros tienden a desanimar a las pacientes o las alientara a utilizar óvulos de donante, una práctica que resulta en tasas de éxito más alta entre las mujeres mayores. Un mayor porcentaje de mujeres que previamente han tenido múltiples ciclos de FIV sin éxito por lo general tienen menores índices de éxito. Por el contrario, las clínicas que ofrecen procedimientos de fecundación in vitro a pacientes que quedaron embarazadas con tratamientos menos avanzados tienen mayores tasas de éxito.

Algo importante a considerar es la posibilidad que existe de quedar embarazada sin tratamiento de fertilidad. Un pequeño porcentaje de mujeres con FOP quedan embarazadas, aunque no han tenido tratamiento de fertilidad. A veces el embarazo puede producirse décadas después del diagnóstico inicial. La literatura revisada no

puede explicar por qué algunas mujeres con FOP quedan embarazadas, mientras que otras no lo hacen.

Nuestros hallazgos indican que el uso de donación de óvulos mas fertilización invitro (ovodon+FIV) fue la técnica de reproducción que mostró mejores comparada con donación de óvulos mas inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ovodon+ICSI) o la combinación de estas en mujeres con falla ovárica prematura.

Otro factor importante que no se tuvo en cuenta en este estudio es el impacto psicológico de la mujer, ya que la depresión se asocia muy frecuentemente en este tipo de pacientes y se debe tratar y enfocar, al mismo tiempo y con igual importancia que la patología de base, ya que la paciente y sus familias necesitan apoyo emocional para sobrellevar este diagnóstico y su tratamiento.

.

.

8. CONCLUSIONES

1. En este estudio se observó que la mayoría de las pacientes que ingresaban con diagnóstico de FOP no lograron concebir después de las técnicas de reproducción asistida, sin embargo estas técnicas siguen siendo la mejor estrategia para concebir; consideramos que es de gran importancia la realización de estudios en donde se comparen mujeres con dicho diagnóstico que se les realicen técnicas de reproducción asistida y otro grupo con o sin este diagnóstico a quienes se les realice las mismas técnicas y así poder discriminar mejor los resultados.
2. Este es un estudio que se hizo con un análisis retrospectivo de las pacientes que consultaron a INSER y por tal motivo se presentaron dificultades en la recolección de datos por falta de información, no especificación en la historia de algunos hallazgos relevantes, la justificación de la cancelación de algunas pacientes que estaban siendo tratadas, es por esto que creemos necesario un estudio que se haga de manera prospectiva donde se pueda hacer un seguimiento más adecuado de las técnicas utilizadas y de los resultados a futuro.
3. Se están llevando a cabo múltiples estudios en el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano (NICHD) en Estados Unidos en donde se investigan diferentes tratamientos nuevos, que podrían brindar otras alternativas prometedoras a las pacientes con esta patología.
4. Se necesita una terminología más adecuada y directrices basadas en la evidencia sobre cómo establecer el diagnóstico y tratar esta enfermedad además de unas guías de manejo claras según la epidemiología local y los recursos con los que se cuentan.

5. Es muy importante realizar estudios a futuro donde se correlacionen la técnica de reproducción a utilizar y la causa de base de las pacientes con diagnóstico de falla ovárica prematura ya que la solución o la técnica no es la misma para todas.
6. La comprensión básica de la fisiología ovárica y la patogénesis de la FOP es necesaria para el desarrollo de nuevas terapias.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Martínez E. M. Revista climatério 2005:8 (44): 68-75
2. Libro medicina reproductiva, climaterio y menopausia, Editores: Antonio Pellicer y Carlos Simón, editorial medica panamericana, Edición 1999 volumen 4.
3. Kauffman RP, Castracane VD: Premature Ovarian Failure Associated with Autoimmune Polyglandular Syndrome: Pathophysiological Mechanisms and Future Fertility. Journal of Women's Health (2003) 12, (5): 513
4. Swerdlhoff RS, Jockenhovel F, Wang C. Síndromes de resistencia a los andrógenos. (Síndromes de insensibilidad a los andrógenos). Incidencia. In: Kelley WN. Medicina Interna. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1993: 2240
5. Lutgen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance and pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in patient with primary ovary failure. Nature 1984; 307:174-5. PAG WEB: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342006000200008&lng=pt&nrm=iso
6. Quigley et al: Androgen Receptor Defects: Historical, Clinical and Molecular Perspectives. Endocrine Reviews, Vol. 16, No. 3, pp271-321 (1995).
7. Lawrence M. Nelson M.D. Sharon N. Covington L.C. S.W-C.; Robert W rebar Vol 83; numerous 5; Mayo 2005: Update: Spontaneous premature ovarian failure
8. 520 Prazzini F. Premature ovarian failure: frequency and risk factors among women attending a network of menopause clinics in Italy: BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology.