

REVISION

Insuficiencia ovárica prematura: Documento Estratégico de la Sociedad Internacional de Menopausia

N. Panay^a, R. A. Anderson^b, R. E. Nappi^c, A. J. Vincent^{d,e}, S. Vujovic^f, L. Webber^g and W. Wolfman^h

^aQueen Charlotte's & Chelsea and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK; ^bMRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, UK; ^cResearch Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, Obstetrics and Gynecology Unit, IRCCS S. Matteo Foundation, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ^dDepartment of Endocrinology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australia; ^eMonash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, Victoria, Australia; ^fFaculty of Medicine, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ^gSt. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ^hDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

CONTACTO

Nick Panay, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Du Cane Road, London W12 0HS, UK; email: nickpanay@msn.com

PALABRAS CLAVES

Insuficiencia ovárica prematura; terapia hormonal; salud cardiometabólica; salud ósea; salud cognitiva; salud reproductiva; fertilidad; donación de ovocitos.

ABSTRACT

El objetivo de la Sociedad Internacional de Menopausia al elaborar este Documento Estratégico sobre Insuficiencia ovárica prematura (IOP) es el de presentar información actualizada sobre esta preocupante condición. Es bien conocido el impacto de la IOP y sus consecuencias sobre la calidad de vida en general, psicológica y sexual; sobre la fertilidad y a largo plazo la salud ósea, cardiovascular y cognitiva.

El progreso, en cuanto a la completa comprensión de la etiología, diagnóstico y adecuado manejo de esta patología, ha sido lento, en gran parte debido a la complejidad de esta condición y la fragmentación de las diferentes líneas de investigación. Avances recientes en el campo de la epidemiología y de la investigación genética han mejorado el conocimiento de esta condición y estudios clínicos aleatorizados prospectivos han sido diseñados con el fin de determinar diferentes estrategias de manejo, con el fin de optimizar la calidad de vida y el bienestar a largo plazo.

La Sociedad Internacional de Menopausia ha asignado a una serie de expertos de vanguardia en su especialidad el definir el estado del arte en la comprensión de esta condición, asesorar sobre estrategias prácticas de gestión y proponer estrategias de investigación futuras. Se espera que posteriormente se convoque un grupo de trabajo mundial para formular una declaración de consenso con las sociedades clave, acelerar la recopilación de datos y el análisis de un registro mundial de puntos de interés y facilitar el progreso en las áreas clave de investigación.

Introducción:

El desarrollo y diagnóstico de la insuficiencia ovárica prematura en una mujer joven tiene consecuencias físicas y emocionales que pueden cambiar la vida de quien la padece. Por lo tanto, es sorprendente que haya habido un gasto relativamente pequeño de recursos globales para comprender completamente qué causa esta afección y cómo manejar de manera óptima las muchas secuelas de un cese prematuro de la actividad ovárica que resulta en un estado hipoestrogénico crónico. Todavía existe una controversia en curso en la nomenclatura utilizada para describir esta condición. Fuller Albright, endocrinólogo de Harvard, describió por primera vez la afección como insuficiencia ovárica primaria para indicar que el defecto "primario" estaba dentro del ovario. La opinión de la Sociedad Internacional de Menopausia y otros es que debería denominarse insuficiencia ovárica prematura, aunque muchos todavía se refieren a ella como insuficiencia ovárica primaria, falla ovárica prematura y menopausia prematura. Se recomienda el término insuficiencia ovárica prematura (IOP) porque "prematuro" abarca tanto condiciones espontáneas como iatrogénicas e "insuficiencia", en lugar de falla, refleja la posibilidad de alguna actividad ovárica intermitente, que puede resultar en ovulación e incluso

embarazo. También ha habido controversia con respecto a los criterios de diagnóstico precisos y las opciones de manejo óptimas. Todos estos factores a menudo conducen a un retraso en el diagnóstico y el tratamiento eficaz de la IOP. Por lo tanto, la Sociedad Internacional de la Menopausia ha encargado a una serie de expertos para realizar este documento, con el fin de definir el estado del arte, en la comprensión de esta condición y propongan un manejo práctico y estrategias de investigación futuras.

Los temas discutidos en este documento incluyen: Demografía y etiología; Fisiopatología y causas; Presentación y diagnóstico; Salud psicosexual y psicosocial; Salud cardiometabólica; Salud ósea; Salud cognitiva; Salud reproductiva; Manejo práctico; Registro de puntos de interés; Resumen Ejecutivo; Conclusión.

Demografía y etiología de la insuficiencia ovárica prematura

La IOP, o hipogonadismo hipergonadotrópico, se refiere a la pérdida de la actividad ovárica que ocurre antes de los 40 años. Puede estar asociado con la reanudación intermitente de la actividad ovárica en más del 25% de las mujeres¹ y causa amenorrea e hipoestrogenismo. Se utiliza la edad de corte de 40 años porque representa dos desviaciones estándar por debajo de la edad media de la menopausia natural. Se ha estimado que la IOP ocurre en aproximadamente el 1% de la población² pero puede diferir entre países: en Suecia se encontró que la incidencia es del 1,9%, con un 0,2% debido a intervenciones iatrogénicas³. Un estudio reciente de prevalencia global de IOP y de menopausia temprana concluyó que la prevalencia combinada de la IOP era tan alta como el 3,7% (intervalo de confianza (IC) del 95%: 3,1 a 4,3) y que la prevalencia era mayor en países con un Índice de Desarrollo Humano medio o bajo⁴. Ocurre en 1 / 1.000 mujeres menores de 30 años y 1 / 10.000 menores de 20 años⁵. Se desconoce la etiología en el 70-90% de las mujeres diagnosticadas⁶. Otras causas incluyen genéticas (relacionadas con el cromosoma X y autosómicas), autoinmunes, infecciosas, metabólicas, relacionadas con toxinas y causas iatrogénicas, posterior a quimioterapia, radiación o cirugía^{7,8}.

Fisiopatología de la insuficiencia ovárica prematura

Las mujeres nacen con 700 000 a 1 millón de ovocitos dentro de los folículos primordiales. La duración de la supervivencia de esta reserva determina la esperanza de vida reproductiva, generalmente a lo largo de 400 ciclos ovulados. La IOP se produce debido a la pérdida de estos folículos con la consiguiente infertilidad y la pérdida de la producción de estrógenos ováricos. Las causas de la POI pueden incluir una reducción en el conjunto de folículos primordiales por destrucción o atresia folicular acelerada, o problemas en el reclutamiento o maduración de

folículos primordiales o de folículos en crecimiento. Una combinación de factores como la genética, el consumo de drogas recreativas, las enfermedades autoinmunes, la cirugía pélvica o la exposición a sustancias químicas pueden finalmente precipitar el trastorno⁹. El "síndrome de ovario resistente" es un trastorno poco común caracterizado por niveles elevados de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) a pesar de recuentos normales de hormona antimülleriana (AMH) y folículos antrales. Los ovarios no responden a la FSH endógena y exógena debido a la inactivación genética o inmunológica del receptor de FSH o LH (consulte la sección de factores genéticos)¹⁰.

También es posible que la POI espontánea pueda ocurrir como parte de un síndrome de envejecimiento en algunas mujeres. Cada vez hay más pruebas de que el envejecimiento epigenético puede comenzar a las pocas semanas de la concepción en los tejidos fetales¹¹. Por lo tanto, el envejecimiento prematuro, que antes se pensaba que se debía exclusivamente a la deficiencia hormonal en mujeres con IOP, solo puede corregirse parcialmente con terapia hormonal (TH). Este es un problema importante de salud pública dadas las secuelas a largo plazo bien reconocidas de la IOP, como la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y la demencia. Aún más preocupante, un estudio reciente de más de 11,000 mujeres australianas demostró que las mujeres con IOP tenían casi tres veces más probabilidades de desarrollar multimorbilidad en sus sesenta años, ajustada por una serie de condiciones crónicas al inicio del estudio y factores de riesgo relacionados¹¹. Los mecanismos fisiopatológicos de la IOP, incluido el fenómeno del envejecimiento epigenético en órganos en desarrollo como los ovarios, merecen, por lo tanto, un estudio cuidadoso y un mayor esfuerzo científico.

Factores genéticos

Hasta un 30% de las mujeres con IOP idiopático tienen antecedentes familiares de menopausia precoz o de IOP, lo que sugiere una etiología genética¹³. Cuando ocurre la amenorrea primaria, el 21% tendrá una anomalía cariotípica, en comparación con un 11% cuando la amenorrea es secundaria¹⁴. Recientemente se han descubierto más mutaciones genéticas mediante secuenciación del genoma completo¹⁵. Los genes responsables que se han identificado afectan principalmente al cromosoma X o, con menos frecuencia, a variaciones genéticas autosómicas. Estos pueden afectar el desarrollo y la función gonadales a través de la replicación y reparación del ADN, la meiosis, las vías hormonales, inmunes o metabólicas¹⁶.

Anomalías cromosómicas ligadas al cromosoma X

Síndrome de Turner: El síndrome de Turner ocurre en 1 de cada 2500 nacimientos e involucra la pérdida total o parcial de un cromosoma X (deleciones, translocaciones, inversiones,

isocromosomas y, algunas veces, mosaicismos)¹⁷. La pérdida de genes ligados al X da como resultado la inactivación de importantes productos génicos relacionados con el X que escapan a la inactivación por el segundo X¹⁸. Estas mujeres suelen nacer con un número normal de folículos primordiales que sufren una atresia acelerada¹⁹. Algunas mujeres con amenorrea primaria, especialmente aquellas con material Y en el cariotipo, pueden tener estrías gonadales. Las mujeres con un patrón de mosaico en X tienen más probabilidades de presentarse en períodos de tiempo variables después de la menarca²⁰. Pueden tener características fenotípicas que incluyen baja estatura, linfedema, cuello palmeado, discapacidad visual, estrabismo, otitis media, paladar arqueado alto, pezones muy espaciados, tórax en escudo, múltiples nevus, cúbito valgo, cuarto metacarpiano corto y anomalías cardíacas (coartación o anomalías aórticas) y del tracto renal. Las mujeres con síndrome de Turner deben ser tratadas en clínicas multidisciplinarias debido a posibles problemas de salud a largo plazo, que incluyen riesgos potenciales de embarazo, dificultades auditivas y de aprendizaje, diabetes, enfermedad celíaca, hipotiroidismo, disfunción hepática, dislipidemia, enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad cerebrovascular²¹. Si se encuentra material ceomosómico Y en algunas células, se recomienda la gonadectomía²².

Síndrome del X frágil: Una premutación en el gen I del retraso mental del X frágil (FMR-I) se presenta en 1 de cada 250 mujeres y afecta las copias de la repetición trinucleotide CGG en este gen en el área 5 'del cromosoma X23. El hallazgo normal es de 5 a 45 repeticiones. El síndrome completo de discapacidad mental y autismo ocurre en hombres con 200 repeticiones. Cuando hay 55 a 200 repeticiones presentes, (denominadas premutación), hay un 20% de probabilidad de desarrollar IOP y un mayor riesgo de ataxia con el envejecimiento²⁴, lo cual ocurre en el 8 al 16% de los portadores. Se recomienda el tamizaje genético que incluya a los miembros de la familia para prevenir la discapacidad mental grave en la descendencia masculina, así como para las mujeres afectadas de la familia que podrían considerar el almacenamiento de óvulos o la planificación del embarazo²⁵.

Otras mutaciones ligadas al X y mutaciones autosómicas: Mutaciones genéticas en el cromosoma X como en BMP-15 y DIAPH2 y defectos autosómicos en genes como GDF9, ESR 1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, inhibina A, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG (enfermedades mitocondriales), CYP19A1, FOXL2 (asociado con el síndrome de blefarofimosis / ptosis / epicanto inversus), FOXO3 y el factor esteroideogénico 1 son causas raras de IOP. Algunas mutaciones raras pueden estar asociadas con síndromes neurológicos, y

un mayor riesgo de cáncer y tienen IOP como un aspecto. Algunos ejemplos son la ataxia telangiectasia (asociada con degeneración cerebelosa, telangiectasias, disfunción oculomotora e inmunodeficiencia) y los síndromes de Bloom (baja estatura, erupciones cutáneas distintivas y envejecimiento prematuro) y Perrault (discapacidad auditiva neurosensorial, disgenesia ovárica)¹⁸. La presencia de otras anomalías fenotípicas en asociación con la IOP debe rápidamente ser derivado a un asesor genético para considerar la realización de pruebas genéticas adicionales¹⁸.

En raras ocasiones, el hipogonadismo hipergonadotrópico primario puede ser causado por causas genéticas de mutaciones del receptor de gonadotropina. Una variante inactivante del gen de la LH y los defectos de las enzimas esteroidogénicas (mutación StA R, CYP17 y aromatasas) previenen la producción de estradiol, lo que da como resultado niveles bajos de estrógeno y altos niveles de FSH a pesar de cierto crecimiento folicular.

Causa o asociación autoinmune

La IOP espontánea se ha asociado con enfermedades autoinmunes en 4 a 30% de los casos, como tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, insuficiencia suprarrenal, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, enfermedad celíaca, miastenia gravis y alopecia. Sin embargo, no hay evidencia de que el aparente agrupamiento de enfermedades autoinmunes con la IOP indique que la causa sea la destrucción inflamatoria de los ovocitos.

La IOP puede ocurrir en individuos afectados por enfermedades autoinmunes hereditarias, tipo I (mutación AIRE) y en síndromes autoinmunes poliglandulares tipo II. El síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I suele presentarse en la infancia con candidiasis mucocutánea, enfermedad de Addison e hipoparatiroidismo. Es causada por mutaciones en el gen regulador autoinmune AIRE en el cromosoma 21. La IOP relacionada con autoanticuerpos de células esteroidogénicas contra múltiples órganos endocrinos y otros órganos, puede resultar en ooforitis linfocítica ovárica en el 60% de las personas afectadas. El tipo II produce insuficiencia suprarrenal, diabetes tipo 1, hipotiroidismo o enfermedad de Graves y, con menos frecuencia, IOP¹⁷.

Las mujeres con IOP autoinmune pueden tener autoanticuerpos suprarrenales o anti21-hidroxiolasa (aproximadamente el 4% de todas las mujeres con POI). Estos autoanticuerpos inician una respuesta inmune contra el tejido ovárico que involucra citoquinas, células B y T que se han asociado con infiltración linfocítica y destrucción de folículos que resulta en ooforitis²⁶ y, al comienzo de la enfermedad, ovarios quísticos agrandados. La IOP puede

ocurrir antes del desarrollo de insuficiencia suprarrenal y, por lo tanto, se recomienda la derivación a un endocrinólogo si hay anticuerpos suprarrenales presentes^{27,28}.

Causas infecciosas

La IOP rara vez puede estar asociada con antecedentes de paperas²⁹ o virus de inmunodeficiencia humana, ya sea debido a medicamentos antivirales o al virus³⁰, así como posiblemente tuberculosis, malaria, citomegalovirus y varicela.

Causas tóxicas

El IOP se ha asociado con la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el humo del cigarrillo^{31,32}. Se ha sugerido que la exposición a ftalatos y bisfenol-A que se encuentran en la producción de plástico y otros contaminantes ambientales es una posible causa³³.

Causas metabólicas

El defecto genético autosómico conocido como galactosemia, causado por una deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), está asociado con la acumulación de galactosa en órganos con alta expresión de GALT (hígado, riñón, ovario y corazón) y puede causar niveles tóxicos en los ovocitos. de galactosa que conducen a IOP³⁴.

Causas iatrogénicas

La IOP puede ocurrir como resultado de quimioterapia, radiación o terapias quirúrgicas. Los efectos de la quimioterapia dependen del tipo, reserva ovárica previa, dosis y edad de administración^{35,36}. Las quimioterapias responsables más comunes incluyen ciclofosfamida, cisplatino y doxorubicina³⁷. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) pueden proporcionar cierta protección a los ovarios durante la quimioterapia, pero los resultados suelen ser contradictorios³⁸. Las mujeres que han recibido antraciclinas y agentes alquilantes tienen un alto riesgo y las que se someten a trasplantes alogénicos de células madre tienen un riesgo muy alto de IOP (> 90%)³⁹. La radiación en dosis tan bajas como 1 Gy que se usan para algunas neoplasias malignas infantiles, ya sea de haz local o externo, también puede causar IOP⁴⁰. La embolización de la arteria uterina y la cirugía pélvica, incluido el tratamiento de torsiones, endometriomas, quistes ováricos y neoplasias malignas pélvicas, o de forma electiva para portadores genéticos de BRCA, también pueden ser responsables.

Presentación y diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura

Historia - características clave

Es importante realizar una cuidadosa historia personal y familiar. Una declaración de posición reciente⁴¹ concluyó que los siguientes aspectos son predictores de IOP (en particular aquellos en mostrados en cursiva):

- *Anormalidades genéticas*
- *Antecedentes familiares de menopausia prematura o precoz*
- Embarazo múltiple
- Menarquia temprana
- Nuliparidad / baja paridad
- Tabaquismo (efecto dosis-respuesta)
- Bajo peso

Síntomas y biomarcadores

La presentación de la IOP suele ser una amenorrea secundaria u oligomenorrea, subfertilidad y síntomas de deficiencia de estrógenos. Sin embargo, el fenotipo de la IOP espontánea puede ser extremadamente variable y algunas mujeres presentan pocos o ningún síntoma, aparte de grados variables de amenorrea. Múltiples factores influyen en los síntomas, incluida la causa de la IOP; los síntomas pueden ser más graves y pueden diferir cualitativamente, p. ej. psicosocial / psicosexualmente en IOP iatrogénica⁴²⁻⁴⁴. Los síntomas también pueden ser más graves en la IOP que los que se experimentan con la menopausia en la edad natural.

Aunque estos síntomas pueden ser variables debido a la producción intermitente de hormonas ováricas, una característica constante es el hallazgo de una reserva ovárica baja asociada con amenorrea u oligomenorrea. La mayoría de las guías hasta la fecha, han recomendado que esto se confirme mediante dos pruebas de FSH elevadas, separadas por 4 a 6 semanas^{5,45-47}. El límite diagnóstico más utilizado es el de niveles > 40 UI / l, aunque la guía del National Institute for Health and Care Excellence sugiere > 30 UI / l⁴⁷ y la guía de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología sugiere un valor de corte más bajo de > 25 UI / l.⁵ Si todavía hay algo de menstruación, estas pruebas deben realizarse en el día 2-3 del ciclo. Sin embargo, es importante que la IOP no sea sobrediagnosticada en aquellas con ciclos regulares y sin antecedentes de alteraciones menstruales relevantes.

Actualmente se cree que la AMH producida por el desarrollo de folículos antrales en los ovarios es la medida más confiable de la reserva ovárica alterada, particularmente ahora que los ensayos estandarizados ultrasensibles se han vuelto más disponibles. Se podría realizar una prueba de AMH para respaldar el diagnóstico de IOP, aunque no se establece un límite

diagnóstico y la AMH puede ser indetectable hasta 5 años antes de que cesen los períodos; además, la falta de disponibilidad universal, especialmente en la atención primaria, y el costo impiden que se utilice de forma rutinaria como prueba diagnóstica de la IOP⁴⁷.

Se ha postulado que la AMH podría usarse para predecir el momento de la IOP espontánea, así como la menopausia natural, pero, a pesar de un modelo complejo, no se ha confirmado la utilidad para la IOP⁴⁷. Por otro lado, existen datos que indican que la AMH puede usarse para diagnosticar y predecir la pérdida de la función ovárica después de intervenciones iatrogénicas, p. Ej. quimioterapia para el cáncer de mama ⁴⁸. La ecografía transvaginal, así como la verificación de anomalías anatómicas, también pueden ser útiles para evaluar el volumen ovárico y la AFC. Se esperaría que los niveles fueran bajos en la IOP y generalmente se correlacionan con los niveles de AMH⁴⁹, aunque ocasionalmente se observan AFC relativamente normales a pesar de los niveles bajos de AMH. La AMH parece ser un predictor más fuerte de la respuesta ovárica al tratamiento con gonadotropinas que la AFC en el tratamiento de reproducción asistida⁵⁰; por extrapolación, puede ser un mejor predictor de la aparición de IOP, aunque esto requiere confirmación.

Otras pruebas de diagnóstico clave

Si el diagnóstico de POI espontáneo parece probable, se debe ofrecer la evaluación del cariotipo y la premutación del gen FMR1. Donde los recursos son limitados, las mujeres con IOP temprana (<30 años), aquellas con dificultades de aprendizaje y aquellas con antecedentes familiares de POI pueden ser priorizadas para las pruebas genéticas, aunque idealmente se les debe ofrecer esto a todas las mujeres con IOP. Otras pruebas genéticas suelen realizarse en centros de investigación. La secuenciación del genoma completo podría permitir la identificación de nuevos factores genómicos causantes aún no identificados mediante la secuenciación de genes dirigidos.

En vista de la alta incidencia de trastornos autoinmunes en la IOP, se deben realizar pruebas de autoanticuerpos. Hasta cierto punto, las pruebas realizadas dependerán de los antecedentes personales y familiares. La asociación autoinmune más significativa de la IOP es con insuficiencia suprarrenal; 2.5-20% de las mujeres con IOP tienen evidencia de autoinmunidad suprarrenal con evidencia histológica de ooforitis autoinmune, y 10-20% de los pacientes con enfermedad de Addison tienen IOP⁵¹. La prueba de la corteza suprarrenal o de los anticuerpos contra la 21-hidroxilasa en sangre periférica es la prueba más sensible y debe evaluarse en todos los pacientes con IOP. Si es positivo, se deben realizar pruebas de función suprarrenal. Los autoanticuerpos de peroxidasa tiroidea y la función tiroidea también deben evaluarse

debido a la frecuente coexistencia de trastornos tiroideos autoinmunitarios. No se recomienda la prueba de anticuerpos ováricos debido a la mala correlación con los síntomas clínicos y los biomarcadores hormonales y la alta tasa de resultados falsos positivos⁵¹.

Pruebas de salud general

Dado el impacto cardiometabólico y óseo bien caracterizado de la POI, el manejo óptimo de esta condición debe implicar una evaluación inicial de la resistencia a la insulina, p. Ej. HbA1c, un perfil de lípidos y una exploración por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA). La importancia de estas pruebas y la frecuencia con la que se repitan en cada individuo dependerá de los recursos locales y de los antecedentes personales y familiares premórbidos. Aunque faltan pruebas de la rentabilidad, la evaluación anual de los marcadores de riesgo cardiovascular parecería lógica, aunque esto puede juzgarse de acuerdo con la edad y el perfil de riesgo del individuo. La frecuencia de la densitometría ósea debe juzgarse de acuerdo con la presencia de factores de riesgo (además de la IOP), la densitometría ósea con DXA basal y el cambio en la densidad mineral ósea (DMO) con el tiempo (consulte la sección "Salud ósea").

Salud psicosexual y psicosocial en mujeres con insuficiencia ovárica prematura

La IOP es un diagnóstico que cambia la vida y conlleva un alto riesgo de consecuencias psicosexuales y psicosociales⁵². La privación hormonal temprana contribuye al deterioro de los componentes centrales y periféricos de la respuesta sexual, lo que resulta en un trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD) y atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) / síndrome genitourinario de la menopausia (GSM)⁵³. Se requiere una "reconstrucción" emocional y cognitiva significativa debido a los múltiples efectos de IOP, incluidos la infertilidad, el potencial envejecimiento temprano y la reducción de la autoestima⁵⁴. En las mujeres con IOP, los niveles más bajos de andrógenos por sí solos no explican la magnitud de la disfunción sexual y la mala sensación de bienestar y satisfacción sexual⁵⁵. De hecho, los estímulos basados en la intimidad también juegan un papel⁵⁶, a pesar de menos fantasías sexuales y masturbación menos frecuente, así como menor excitación sexual, menor lubricación y aumento del dolor genital con el contacto sexual, posiblemente agravado por la falta de andrógenos⁵⁵. Es probable que la ausencia del efecto vital de los estrógenos en las vías sexuales⁵⁷ sea la base del aumento del riesgo de disfunción sexual, el cual es 2,8 veces mayor en mujeres con IOP⁵⁸. Sin embargo, la TH sistémica no resuelve por completo los síntomas sexuales en mujeres con IOP⁵⁹. Tanto los estrógenos como los andrógenos cooperan en la fisiología cerebral y genitourinaria⁶⁰, y la

restauración de su deficiencia debe considerarse seriamente en el contexto de un enfoque biopsicosocial, como se recomienda para las mujeres posmenopáusicas⁶¹.

Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que, tras el diagnóstico de IOP, se presentan altos niveles de depresión y estrés, así como bajos niveles de autoestima y satisfacción con la vida^{62,63}. Además, las mujeres con IOP perciben niveles más bajos de apoyo social⁶⁴ y muestran una correlación positiva entre el bienestar funcional y espiritual⁶⁵. Además, las mujeres de diferentes grupos de IOP muestran un deterioro del estado de ánimo, la imagen corporal y la confianza en sí mismas^{43,66}. La infertilidad es el aspecto más perturbado de la IOP, seguido de otras dimensiones del bienestar físico y psicológico⁴⁴. En otro estudio, las mujeres con IOP informaron un funcionamiento psicosocial más deficiente con deterioro de la calidad de vida, una alta tasa de limitación del rol emocional, menos vitalidad y peor salud mental en comparación con las mujeres menopáusicas de edad típica⁶⁷. La edad, los sofocos y / o sudores nocturnos y la satisfacción del paciente predijeron el funcionamiento psicosocial.

Existe evidencia reciente de que la ooforectomía⁶⁸ e incluso la histerectomía bilateral con conservación ovárica⁶⁹ realizada antes del inicio de la menopausia natural se asocia con un mayor riesgo a largo plazo de síntomas depresivos y de ansiedad, esto último posiblemente debido a una falla prematura de los ovarios con un reemplazo hormonal inadecuado.

Optimización de la salud psicosexual y psicosocial

Las mujeres con IOP deben tener fácil acceso a consejeros especializados que puedan abordar sus necesidades, incluidas las de la falta involuntaria de hijos y la consejería sobre implicaciones para facilitar decisiones informadas. El asesoramiento básico es un pilar fundamental de la terapia sexual en mujeres posmenopáusicas⁷⁰ y siempre debe ofrecerse a las mujeres con IOP porque la mayoría de ellas no reciben la información adecuada, especialmente sobre los síntomas sexuales, que son muy angustiantes debido a la menor edad⁴⁴. Además, las mujeres con IOP no están preparadas emocionalmente para el diagnóstico y, según muchos expertos y grupos de trabajo, es deseable una intervención estructurada para superar la multitud de consecuencias^{71,72}.

La asesoría es importante tanto antes y después de la esterilización médica y procedimientos médicos y quirúrgicos, especialmente cuando se realizan con indicaciones benignas o para la reducción de riesgo. Un buen ejemplo es la combinación de elementos de la terapia cognitivo-conductual con educación sexual, lo cual ha sido probado con éxito en mujeres después de salpingooforectomía indicada para reducir el riesgo⁷³; este tipo de intervención debería replicarse en las personas con IOP, para adquirir habilidades para manejar la disfunción sexual.

Los síntomas psicosexuales y psicosociales en la IOP merecen más investigación para comprender la complejidad de los factores implicados en la carga de la enfermedad y establecer un tratamiento a la medida con estrategias hormonales y no hormonales a largo plazo^{53,74}. El juicio clínico debe orientar la elección del tratamiento con el objetivo de contrarrestar, siempre que sea posible, la insuficiencia androgénica⁵³, ya sea prescribiendo estradiol transdérmico en una dosis adecuada⁷⁵ y / o utilizando testosterona transdérmica en la dosis usual para alcanzar un rango fisiológico premenopáusico^{76,77}. Otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos son idénticos a los utilizados en mujeres posmenopáusicas típicas. Las intervenciones cognitivas conductuales y sexuales deben diseñarse de acuerdo con las necesidades específicas de las mujeres con IOP⁵³.

Salud cardiometabólica en mujeres con insuficiencia ovárica prematura

Ahora es bien sabido que la IOP se asocia con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Incluso los niveles basales de FSH > 7 UI / l se han asociado con cambios adversos en los marcadores de riesgo cardiovascular⁷⁸. Tao et al.⁷⁹ detectaron un 48% más de riesgo de cardiopatía isquémica en la IOP, en comparación con el riesgo en mujeres cuya última menstruación fue de 50 años. Un metaanálisis de diez estudios observacionales (1966-2012) de 190.588 mujeres con 9440 eventos ha demostrado que la IOP es un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica y enfermedad vascular coronaria⁸⁰. Está bien documentado que las mujeres con IOP que no reciben tratamiento tienen una tasa de mortalidad más alta⁸¹⁻⁸³. El Estudio de Salud de la Mujer de Shanghai de 1003 casos de IOP encontró un mayor riesgo de mortalidad de 1,29 (IC del 95%: 1,08-1,54)⁸⁴.

En el estudio más grande hasta la fecha, se combinaron los datos de 15 estudios observacionales en cinco países y regiones, de 301.438 mujeres⁸⁵. En comparación con las mujeres que tuvieron menopausia entre los 50 y 51 años, el riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular) fue mayor en las mujeres con IOP (índice de riesgo [HR] 1,55; IC del 95%: 1,38 a 1,73; p <0,0001) con una relación dosis-respuesta casi lineal. Cada año de disminución de la edad en la menopausia se asoció con un aumento del 3% en el riesgo de enfermedad cardiovascular⁸⁵.

Insuficiencia ovárica prematura espontánea versus quirúrgica y enfermedad cardiovascular

Un estudio reciente de IOP espontánea y quirúrgica confirmó una relación estadísticamente significativa entre la edad de la menopausia y un desenlace primario compuesto de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica, insuficiencia mitral, fibrilación

auricular, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica y tromboembolismo venoso. (VTE) ⁸⁶. De las 144.260 mujeres incluidas en el estudio, 4904 (3,4%) tuvieron IOP espontánea y 644 (0,4%) tuvieron IOP quirúrgica. El resultado primario ocurrió en 292 (6,0%) mujeres con IOP espontánea (8,78 / 1000 mujeres-años) y 49 (7,6%) mujeres con IOP quirúrgica (11,27 / 1000 mujeres-años) en comparación con 5415 (3,9%) mujeres sin IOP (5,70 / 1000 mujeres-años). Para el resultado primario, la IOP espontánea y quirúrgica se asociaron con HR de 1,36 (IC del 95%: 1,19 a 1,56; p <0,001) y 1,87 (IC del 95%: 1,36 a 2,58; p <0,001), respectivamente, después de ajustar por riesgo de enfermedad cardiovascular factores y uso de HT. Dos metaanálisis ^{86,87} han intentado examinar la diferencia en los riesgos entre el POI espontáneo y quirúrgico. Uno de estos no pudo demostrar una diferencia significativa en el riesgo cardiovascular entre estos tipos de IOP⁸⁷. Esto puede deberse a que no existía una diferencia, o posiblemente a que las limitaciones en el número de casos estudiados y la metodología condujeron a un resultado falso negativo. Otro metaanálisis indicó que, debido a que el número de estudios disponibles en algunos de sus análisis era pequeño, impedía su capacidad para evaluar el efecto del tipo de menopausia en sus resultados⁸⁸.

Impacto de la terapia hormonal en la insuficiencia ovárica prematura espontánea y iatrogénica

El hipoestrogenismo ejerce efectos en muchos niveles de relevancia, incluidos los lípidos, la resistencia a la insulina, la obesidad, la inflamación, la hipertensión, la vasoconstricción, la disfunción endotelial, la disfunción del sistema nervioso autónomo, las alteraciones del óxido nítrico y la dilatación mediada por alteración del flujo⁸⁹. Los beneficios del inicio temprano de la TH se han confirmado en muchos ensayos y metaanálisis recientes de mujeres con menopausia natural y quirúrgica. La dosis y el tipo de hormonas al inicio de la terapia parecen ser cruciales para los beneficios de la enfermedad coronaria⁹⁰. En mujeres con POI, los metaanálisis han demostrado que aquellas que usaron TH por más tiempo, especialmente más de 10 años, tienen menor riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con las mujeres que no usan HT^{85,91}.

El estrógeno reduce los niveles de colesterol, aumenta las lipoproteínas de alta densidad y la apolipoproteína A1, disminuye los niveles de colesterol y los triglicéridos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y regula al alza el receptor de apolipoproteína B100. Bajo la influencia de los estrógenos, las pequeñas partículas densas de LDL que son propensas al daño oxidativo se eliminan a través de un mecanismo eliminador y quedan enbebidas en el espacio

subendotelial. La HT oral, especialmente con drospirenona como compuesto progestágeno, y la HT transdérmica reducen la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, reduciendo así la presión arterial⁹². La terapia con estrógenos también tiene efectos antioxidantes, al aumentar los niveles de óxido nítrico sintasa endotelial y la producción de óxido nítrico, reduciendo la endotelina 1 y regulando la presión arterial, la función plaquetaria, la proliferación del músculo liso vascular y la expresión de moléculas de adhesión. La terapia con 17 β -estradiol podría ejercer efectos antiarrítmicos por inhibición de los canales de calcio⁹³.

En un estudio de la función endotelial⁹⁴, se evaluaron 18 mujeres con IOP antes y después de 6 meses de TH. Los resultados se compararon con un grupo de control de 20 mujeres premenopáusicas que menstruaban regularmente. La dilatación de la arteria braquial mediada por flujo fue significativamente menor en mujeres con POI al inicio del estudio que en los controles. Seis meses de TH en el grupo de POI dieron como resultado la restauración de la dilatación mediada por flujo a la mostrada por el grupo de control. En otro estudio de mujeres jóvenes con hipogonadismo, el aumento de dosis de estradiol oral (1, 2 y 4 mg) resultó en una reducción del grosor íntima-media⁹⁵.

Los resultados cardiovasculares parecen variar según el tipo de estrógeno utilizado. Las mujeres con IOP fueron asignadas al azar a estradiol transdérmico con progesterona oral o vaginal, o a un anticonceptivo oral combinado (AOC) de etinilestradiol de 30 μ g. La presión arterial sistólica media (diferencia entre grupos de 7,3 mmHg, IC del 95%: 2,5-12,00 mmHg) y diastólica (7,4 mmHg, IC del 95%: 2,5-12,00 mmHg), la angiotensina II plasmática y la creatinina sérica fueron significativamente más bajas en el grupo de HT que en el grupo de AOC al final del tratamiento de 12 meses⁹⁶.

Aunque algunos estudios han demostrado que la TH en mujeres con IOP, particularmente cuando se usa durante más de 10 años, se asocia con un menor riesgo cardiovascular, esto no se observó en todos los estudios⁸⁶⁻⁸⁸. Es difícil evaluar completamente la relación del riesgo cardiovascular en la IOP con la TH en los estudios de cohortes porque no siempre se dispone de datos precisos sobre el momento de inicio, la dosis, el tipo y la duración del uso de la TH. Lo ideal sería un ensayo aleatorizado prospectivo a largo plazo, pero, en ausencia de este, los datos de registro global recopilados prospectivamente de buena calidad deberían proporcionar información útil^{71,72}.

Cambios metabólicos

El estradiol regula muchas de las enzimas clave involucradas en la bioenergética mitocondrial, incluidos los transportadores de glucosa, necesarios para la regulación de la absorción de

glucosa en las células. El hipoestrogenismo induce obesidad centrípeta, inflamación del tejido adiposo, hígado graso y cambios en la captación de glucosa de la circulación, sin cambios en la síntesis de ácidos grasos libres "de novo". Kuylaksizoglu y col. confirmaron resistencia a la insulina en pacientes con IOP con hipoestrogenismo⁹⁷. El estrógeno tiene efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa y la insulina, mejorando así la sensibilidad a la insulina⁹¹. Mientras que los factores de estrés aumentan la insulina y el cortisol⁹⁸, la metformina también tiene efectos beneficiosos potenciales sobre parámetros metabólicos como la resistencia a la insulina, la gluconeogénesis y la función inmunológica⁹⁹⁻¹⁰¹. En un ensayo aleatorizado no ciego de 17 mujeres con síndrome de Turner¹⁰² en el que los sujetos fueron tratados con estrógenos equinos conjugados 0,625 mg o 30 µg de etinilestradiol con progestágeno durante 6 meses, se encontró que ambos eran efectivos para corregir la hiperinsulinemia.

Salud ósea en mujeres con insuficiencia ovárica prematura

La osteoporosis es una preocupación clave para las mujeres con IOP^{43,44}, con tasas de prevalencia estimadas que oscilan entre el 8% y el 27% según la definición utilizada (DMO o fractura) y la causa de la IOP^{12,103-105}. Las mujeres con IOP tienen una DMO significativamente menor^{105,106} y un mayor riesgo de osteoporosis en comparación con las mujeres con la edad habitual en la menopausia (razón de probabilidades 2,54; IC del 95%: 1,63-3,96)¹², especialmente en mujeres menores de 70 años^{12,105}. Los mecanismos subyacentes para la masa ósea baja incluyen: acumulación de masa ósea máxima insuficiente; aumento de la resorción ósea asociada con la deficiencia de estrógenos; presencia de comorbilidades, que aumentan el riesgo de osteoporosis; y posibles defectos específicos de la causa de la IOP¹⁰⁷.

Los factores de riesgo identificados para la DMO baja incorporan factores generalmente reconocidos y factores causales específicos, en mujeres con IOP con cariotipo normal espontáneo, incluyen: edad <20 años al inicio de la menstruación irregular, retraso de >1 año en el diagnóstico, concentraciones séricas bajas de vitamina D, calcio dietético bajo, incumplimiento de la TH y falta de ejercicio^{103,106}. Las mujeres con síndrome de Turner pueden tener contribuyentes adicionales a la pérdida ósea, incluida la fragilidad esquelética genéticamente dependiente, un mayor riesgo de enfermedad celíaca y un mayor riesgo de caídas secundario a la pérdida de la audición y anomalías visuoespaciales¹⁰⁷. La enfermedad celíaca también se asocia con IOP autoinmune. Es importante destacar que las herramientas de evaluación del riesgo de fracturas, como FRAX, no están validadas para mujeres menores de 40 años.

El manejo de la salud ósea en la IOP se puede resumir como: evaluación de la salud ósea que incluye factores de riesgo clínicos, bioquímica e imágenes (DXA); iniciación inmediata de la TH (a menos que esté contraindicada); intervenciones de estilo de vida apropiadas; educación; y monitoreo continuo (Figura 1). Sin embargo, múltiples factores, incluidas las lagunas de conocimiento de los consumidores y los médicos, la detección subóptima, la confusión con respecto a la definición de osteoporosis en adultos jóvenes y el inicio tardío y la falta de adherencia a la terapia, contribuyen a un manejo subóptimo de la salud ósea en mujeres con IOP^{97,108-112}.

Las mujeres con IOP muestran falta de conocimiento sobre la osteoporosis, que influyen negativamente en las conductas de detección y la ingesta de calcio¹¹⁰. Una variedad de médicos, incluidos médicos de atención primaria, ginecólogos y endocrinólogos, están involucrados en la atención de las mujeres con IOP, con diferente experiencia en salud ósea^{111,112}.

El diagnóstico de la DMO baja y la osteoporosis en mujeres menores de 40 años es un desafío, ya que el uso del T-score de la DMO obtenida por DXA para diagnosticar la osteoporosis generalmente no se puede utilizar hasta que se haya alcanzado la masa ósea máxima¹¹³. Además, la DMO puede subestimarse en personas de baja estatura, como las mujeres con síndrome de Turner¹⁰⁷. Sin embargo, nuevas modalidades, como la medición del score óseo trabecular, pueden superar este problema¹¹⁴. La declaración de posicionamiento de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica del 2019 recomienda que se utilicen puntuaciones Z-score <-2 para definir la masa ósea baja en mujeres antes de la menopausia; sin embargo, esto no se refiere específicamente a mujeres con IOP¹¹⁵.

Una revisión de la International Osteoporosis Foundation sobre la osteoporosis en adultos jóvenes propone que una puntuación Z-score <-2 (que se refiere a la densidad ósea dos desviaciones estándar por debajo de la media ajustada por edad) se utilice para definir la masa ósea baja en adultos jóvenes que no han alcanzado el pico óseo masa. Debe evitarse el término osteopenia. Sin embargo, propuso mantener el uso de la puntuación T-score $<-2,5$ (donde la densidad ósea es 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media ajustada de la masa ósea máxima del adulto joven) para diagnosticar la osteoporosis en adultos jóvenes que padecen trastornos crónicos que se sabe que afectan el metabolismo óseo, incluido el hipogonadismo, por lo que abarca la IOP y, por lo tanto, se alinea con la definición de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud¹¹³. En resumen, la presencia de fracturas por fragilidad, especialmente fracturas vertebrales, y / o puntaje T <-2.5 (a menos que todavía esté en crecimiento) en una adolescente / mujer con IOP es un diagnóstico de osteoporosis.

Una evaluación sistemática de las guías clínicas para el manejo de la salud ósea en mujeres con IOP reveló una calidad variable y una escasez de evidencia de alta calidad para guiar el manejo¹¹⁶. Todas las guías acordaron que la TH debe iniciarse y continuarse hasta al menos la edad de la menopausia habitual, pero se produjeron variaciones con respecto al tamizaje y el monitoreo, sin un consenso sobre la TH óptima. Aunque limitadas por muestras de pequeño tamaño, poblaciones heterogéneas y variación metodológica, las revisiones sistemáticas de estudios que involucran a mujeres con diferentes etiologías de IOP demuestran que la TH mantiene o aumenta la DMO con respecto a la pérdida de hueso observado en las mujeres que reciben placebo^{117,118}. Sin embargo, la etiología de la IOP o el tipo de HT influye en la respuesta de la DMO. Los resultados de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) indican que el tratamiento con dosis más "fisiológicas" de 100-150 µg transdérmico o 2 mg de estradiol oral puede ser superior a 30 µg de etinilestradiol para la acumulación de DMO en la columna y la respuesta del marcador de recambio óseo^{119,120}. Hasta el momento, no se han realizado estudios de DMO en mujeres con IOP que usan píldoras anticonceptivas orales que contienen estradiol. No se observaron diferencias en las ganancias de DMO durante 5 años en un ECA en el que participaron 20 mujeres con síndrome de Turner que recibieron 4 mg versus 2 mg de estradiol oral, aunque la masa magra aumentó con la dosis más alta¹²¹. Al año de seguimiento, un estudio de 60 mujeres con IOP secundario a trasplante de células madre¹²² informó una disminución significativa de la DMO con la suplementación de calcio / vitamina D sola, sin cambios significativos en la DMO con 2 mg de estradiol oral, pero aumentos significativos en la DMO con 35 mg de risedronato oral semanal o tres infusiones de zoledronato.

Se obtuvieron resultados mixtos con respecto a la adición de terapia con testosterona. Se observaron efectos positivos de la DMO en un estudio piloto de 14 mujeres con síndrome de Turner tratadas con 1,5 mg de metiltestosterona¹²³, mientras que no se observaron beneficios con la adición de testosterona transdérmica en un ensayo ECA en el que participaron 145 mujeres con IOP idiopático¹²⁴.

El tratamiento de las mujeres con IOP en las que la TH está contraindicada, como las mujeres con cáncer de mama, requiere la derivación a un especialista para considerar terapias alternativas antirresortivas, bifosfonatos o denosumab⁵.

Se sugiere repetir la evaluación de la DMO en los 5 años posteriores al inicio de la TH⁵, aunque faltan pruebas sobre el mejor método y la frecuencia de seguimiento. Las elevaciones en los marcadores de recambio óseo sérico y la respuesta al tratamiento varían entre los estudios^{119,124,125} y se necesita más investigación antes de recomendar el uso de rutina.

Salud cognitiva en mujeres con insuficiencia ovárica prematura

Las mujeres con un estado hipoestrogénico a largo plazo debido a IOP tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular y enfermedad de Parkinson; sin embargo, la mayoría de los datos en este contexto se derivan de la población de IOP quirúrgicos¹²⁶⁻¹²⁹. La TH apropiada administrada en una etapa temprana parece modificar favorablemente el proceso de la enfermedad.

The link between a long-term hypoestrogenic state and cognitive impairment/dementia was reported by Rocca *et al.*¹²⁶ using data from the Mayo Clinic Study of oophorectomy and aging. In a study of 813 women with unilateral oophorectomy, 676 women with bilateral oophorectomy, and 1472 controls, they found that women who underwent surgery before the age of menopause had an increased risk of cognitive impairment or dementia compared to the controls (HR 1.46; 95% CI 1.13–1.90), with an increased risk for younger age at oophorectomy ($p < 0.0001$).

La asociación entre un estado hipoestrogénico a largo plazo y el deterioro cognitivo / demencia, fue reportado por Rocca y col.¹²⁶ utilizando datos del Estudio de la Clínica Mayo sobre ooforectomía y envejecimiento. En un estudio de 813 mujeres con ooforectomía unilateral, 676 mujeres con ooforectomía bilateral y 1472 controles, encontraron que las mujeres que se sometieron a cirugía antes de la edad de la menopausia tenían un mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia en comparación con los controles (HR 1,46; 95 % IC 1,13-1,90), con un mayor riesgo entre menor fuese la edad en que se realizó la ooforectomía ($p < 0,0001$).

Rocca et col.¹²⁷ también reportaron un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en una revisión de tres estudios observacionales en mujeres que se sometieron a ooforectomía bilateral en comparación con mujeres que conservaron sus ovarios antes de los 50 años. El reemplazo de estrógenos pareció reducir el riesgo en uno de los estudios.

Los datos de dos estudios longitudinales que evalúan el deterioro cognitivo (Religious Orders Study y Rush Memory and Aging Project) confirmaron que la edad de la menopausia quirúrgica se asoció con el deterioro cognitivo y la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer¹²⁹. La edad más temprana de la menopausia quirúrgica se asoció con una disminución más rápida de la cognición global ($p = 0,0007$), incluida la memoria episódica específica ($p = 0,0003$) y la memoria semántica ($p = 0,002$). Una edad más temprana en la menopausia también se asoció con un aumento de la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer ($p = 0,038$), especialmente placas neuríticas ($p = 0,013$). El uso de TH durante al menos 10 años se asoció con una reducción del deterioro cognitivo siempre que se administrara dentro de una ventana perimenopáusica de 5 años.

Salud reproductiva en mujeres con insuficiencia ovárica prematura

La falta involuntaria de hijos es una de las consecuencias más importantes para las mujeres diagnosticadas con IOP. Esto no solo puede afectar negativamente a su bienestar psicológico, sino que, en general, puede comprometer el estatus de una mujer en su comunidad y afectar su estabilidad económica⁵. Aparte de aquellas con mutaciones del receptor de gonadotropina, la infertilidad de la IOP es causada por un número críticamente bajo de ovocitos ováricos, por lo que el desarrollo de folículos que conduce a la ovulación falla, a pesar de los altos niveles de gonadotropina. Sin embargo, la actividad ovárica se puede detectar en alrededor del 25%, y los embarazos concebidos de forma natural pueden ocurrir hasta en el 5% de las mujeres con IOP¹³⁰. La mayoría de estos embarazos se producirán dentro de 1 año del diagnóstico, pero pueden ocurrir muchos años después¹³¹ y la evidencia de actividad ovárica en el momento del diagnóstico es un factor predictivo positivo¹³².

Tratamientos

No existen tratamientos probados para aumentar la tasa de embarazos de ovocitos autólogos, según lo evaluado por dos revisiones sistemáticas publicadas con 20 años de diferencia^{132,133}. Solo han habido tres ECA de intervenciones terapéuticas y todos pequeños. Se probaron dos tratamientos con estrógenos que reducen los niveles de FSH endógena, lo que podría permitir que los receptores de FSH que han sido desensibilizados por la exposición a FSH crónicamente alta respondan a un cambio en el nivel. El ensayo más antiguo aleatorizó al azar a 37 mujeres con IOP para recibir 2 mg de estradiol oral o ningún tratamiento durante 6 semanas en un estudio cruzado, con evaluación de ovulación como objetivo final. No hubo efecto del estradiol, aunque el 46% ovuló al menos una vez durante el período de prueba y hubo dos embarazos¹³⁴. Los otros dos ensayos fueron para tratamientos complementarios a la estimulación con gonadotropinas. En uno, 50 mujeres con IOP fueron aleatorizadas para recibir 14 días de etinilestradiol antes de la estimulación con gonadotropina¹³⁵. En el otro, 58 mujeres con POI fueron aleatorizadas para recibir 6 mg de dexametasona oral al día o placebo durante 28 días durante la supresión ovárica con análogos de GnRH antes de la estimulación con gonadotropinas¹³⁶. Aunque hubo cuatro embarazos en el ensayo de etinilestradiol, dos en el ensayo de dexametasona, y todos los embarazos fueron en los brazos de intervención, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, ninguno de los ensayos tenía poder estadístico para evaluar embarazo como desenlace principal y hubo una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de ovulación en los brazos de intervención.

Dehidroepiandrosterona

Una revisión sistemática Cochrane concluyó que la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su testosterona derivada pueden mejorar las tasas de nacidos vivos en pacientes con respuesta deficiente que se someten a concepción asistida, aunque, cuando los autores excluyeron los ensayos con un alto riesgo de sesgo, ya no se observó el beneficio aparente¹³⁷. Se postula que el efecto de los andrógenos es el aumento del desarrollo del folículo en la etapa preantral y en respuesta a las gonadotropinas. Con esto en mente, 38 mujeres con IOP fueron reclutadas para un ensayo observacional de 12 meses de suplementación con DHEA (25 mg tres veces al día), con el objetivo de permitir tiempo suficiente para que se hiciera evidente cualquier efecto sobre el reclutamiento de folículos. Treinta y una mujeres completaron el estudio y no hubo ningún efecto sobre los marcadores de reserva ovárica o patrón menstrual¹³⁸.

Crítica

La tasa de embarazo de fondo asociada con IOP, junto con el pequeño número de participantes en todos los ensayos publicados hasta la fecha, obliga a interpretar con precaución los resultados, especialmente los tratamientos más invasivos. Los profesionales de la medicina reproductiva están guiados por el deseo de ayudar a las mujeres con IOP a cumplir sus sueños de tener un hijo, y el equilibrio entre superar los límites y las falsas expectativas puede ser difícil de encontrar. Estos temas fueron explorados en un editorial publicado recientemente, aunque la intervención en discusión fue el legrado endometrial¹³⁹. Este se convirtió en una invención popular para mejorar las tasas de implantación, basado en resultados alentadores de ensayos pequeños, pero demostró ser ineficaz cuando se evaluó en gran ECA multicéntrico.

Donación y congelación de ovocitos

La donación de ovocitos es un tratamiento de fertilidad establecido para mujeres con IOP y el número de ciclos terapéuticos está aumentando. Es, por supuesto, un tratamiento muy diferente al que utiliza ovocitos autólogos y no es una opción aceptable o atractiva para todos. Además, el acceso a los donantes adecuados puede estar restringido por la disponibilidad, el costo o las restricciones de contratación locales.

La congelación de ovocitos para preservar la fertilidad no es una opción para una mujer con IOP. Sin embargo, ha habido muchos embarazos exitosos en mujeres con IOP que almacenaron óvulos o embriones antes de perder la fertilidad, generalmente debido a tratamientos de esterilización iatrogénicos. Si fuera posible identificar un IOP inminente en otras

circunstancias, entonces esto podría convertirse en una opción para más mujeres. La maduración in vitro después de la aspiración de ovocitos de folículos antrales pequeños a veces puede ser una opción. Esto enfatiza la importancia de comprender la etiología y la historia natural de esta angustiada condición.

Avances en la investigación sobre salud reproductiva en mujeres con insuficiencia ovárica prematura

Ha habido un interés considerable en el potencial de la terapia con células madre. Se notificaron cuatro embarazos después de un trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica¹⁴⁰ y hay varios modelos de ratones y ratas que han mostrado la reanudación de la función ovárica después de una transfusión de células madre mesenquimales¹⁴¹. Se ha utilizado plasma rico en plaquetas para la maduración in vitro de folículos primordiales y primarios¹⁴² y hay un informe de caso de un nacido vivo (de gemelos) tras una única inyección intraovárica de plasma rico en plaquetas en combinación con gonadotropina y seguida de dos ciclos de estimulación ovárica administrada por inyección intravaginal¹⁴³.

También se ha propuesto la activación del folículo primordial como un nuevo tratamiento para la IOP. El estudio clave involucró a 37 mujeres, 20 de las cuales tenían folículos latentes remanentes identificados histológicamente. Los ovarios extraídos se trataron con un inhibidor homólogo de fosfatasa y tensina y luego se trasplantaron cerca de las trompas de Falopio. Nueve de las 20 mujeres experimentaron crecimiento folicular y se produjeron tres embarazos con dos nacidos vivos¹⁴⁴. La seguridad y reproducibilidad de esta técnica requiere confirmación¹⁴⁵.

Criopreservación de tejido ovárico

La criopreservación de tejido ovárico (OTC) se utiliza cada vez más en todo el mundo para mitigar los efectos adversos de las terapias gonadotóxicas contra el cáncer y, por lo tanto, la pérdida de fertilidad asociada con la IOP iatrogénica. Desde los informes de casos iniciales en la década de 1990 y el primer nacido vivo exitoso después del trasplante en 2004, ahora se usa en todo el mundo, aunque el número de bebés nacidos sigue siendo limitado, aproximadamente 200 en este momento^{146,147}. El número exacto es difícil de obtener en ausencia de un registro internacional, pero ciertamente está aumentando todo el tiempo. El cálculo preciso de una tasa de éxito es igualmente difícil, pero los centros más grandes informan tasas de nacidos vivos en la región del 25 al 30%, con evidencia esperada de una disminución en el éxito a tasas bajas en mujeres cuando el tejido ovárico se almacena en sus treinta y más años.

Si bien esto se usa más ampliamente para niñas y mujeres jóvenes que se enfrentan a una terapia gonadotóxica para cáncer, tiene una aplicación más amplia para las personas con riesgo de IOP. La aplicación en el síndrome de Turner se ha considerado e informado durante varios años, aunque no hay informes de trasplantes exitosos de tejido con embarazo o nacimiento vivo. Un informe reciente destaca que es probable que esto solo sea aplicable a mujeres con mosaicismo del cromosoma X e incluso entonces la predicción de una histología ovárica favorable es difícil¹⁴⁸. En algunas mujeres jóvenes, puede haber una población bastante normal de folículos sanos, pero otras pueden mostrar muy pocos folículos o una alta proporción de folículos marcadamente anormales, con estas diferencias no detectables endocrinológicamente o por ultrasonido. Por lo tanto, es esencial una evaluación individual cuidadosa, incluida la consideración de la salud de la paciente en lo que respecta a su capacidad para llevar un embarazo con éxito, ya que este es un riesgo importante en las mujeres con síndrome de Turner. Sin duda, la investigación futura ampliará aún más las indicaciones, por ejemplo, las mujeres con predisposición genética a IOP, como mutaciones en el gen FOXL2, que se asocia con blefarofimosis, ptosis y síndrome del epicanthus inversus, pueden ser candidatas adecuadas. Si bien, en estas mujeres, no existe el problema de la contaminación del tejido con células malignas, como lo es en, por ejemplo, la leucemia, la pregunta sigue siendo si estas condiciones donde la patología reside en el ovario son una indicación apropiada para el uso exitoso de este enfoque.

Otros desarrollos en este campo estarán relacionados con si la venta libre de medicamentos continúa siendo considerada como un enfoque experimental para la preservación de la fertilidad. Es importante destacar que la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva ha concluido recientemente que la venta libre debe considerarse "un procedimiento médico establecido con una eficacia limitada que debe ofrecerse a pacientes cuidadosamente seleccionados"¹⁴⁹ Es importante reconocer que los datos son extremadamente limitados con respecto a las niñas prepúberes, con solo dos informes de casos en la literatura mundial de embarazos exitosos en pacientes en las que se extrajo tejido antes o en las primeras etapas de la pubertad. Ambos pacientes tenían enfermedades hematológicas más que malignas. Sin embargo, este cambio en el estado del procedimiento es un avance importante que permite su uso más generalizado donde la necesidad de financiación del paciente ha sido previamente una limitación importante.

OTC se desarrolló principalmente para preservar la fertilidad, más que para cualquier beneficio endocrino. Sin embargo, una clara ventaja de este enfoque para la preservación de la fertilidad sobre la vitrificación de ovocitos es que el reemplazo del tejido ovárico da como resultado la

normalización del perfil endocrino, aunque por un período de tiempo limitado y variable. Se ha discutido su uso potencial específicamente para el beneficio hormonal, pero no hay datos objetivos sobre ningún beneficio endocrino, por ejemplo, sobre la densidad ósea después del reemplazo de tejido ovárico. En la actualidad, parece apropiado que la extracción quirúrgica de tejido ovárico solo se realice cuando la indicación principal sea la restauración de la fertilidad, y el reemplazo para el beneficio endocrino solo se debe realizar cuando la fertilidad ya no sea relevante para esa paciente. Es importante destacar que el procedimiento requiere una laparoscopia para extraer el tejido y una cirugía adicional para reemplazarlo, y esto no está exento de riesgos. Los procedimientos quirúrgicos y el almacenamiento adecuado requieren experiencia específica y, por lo tanto, solo los deben ofrecer los centros con esa experiencia clínica y de laboratorio.

Células madre oogoniales

Una de las diferencias clave entre los sistemas reproductivos masculino y femenino es que, en el masculino, la gametogénesis continúa a lo largo de la vida adulta con poca disminución, mientras que la reproducción femenina se caracteriza por su duración finita y, de hecho, por la reducción significativa de la calidad del gameto en los últimos años reproductivos. La base biológica de esto es la presencia de células madre espermatogoniales dentro de los testículos, que experimentan una división desigual para formar espermatogonias hijas, pero con la retención de las características clave de las células madre en un producto de esa división. Por el contrario, en la mujer, se entiende que todos los ovocitos se forman durante la vida fetal, después de una ola de meiosis al final del primer trimestre y principios del segundo trimestre del embarazo. Todas las ovogonias dentro del ovario entran así en la meiosis con la subsiguiente detención en la profase de la meiosis I, con formación en ese mismo momento de la reserva de folículos primordiales, que constituye la reserva ovárica.

La existencia de una reserva de células madre de la línea germinal dentro del ovario brindaría enormes oportunidades para la prevención y el tratamiento de la POI. La posible existencia de tales células en el ovario de mamíferos postnatales fue sugerida en dos artículos publicados en 2004¹⁵⁰ y 2012¹⁵¹, que suscitaron una enorme controversia¹⁵². Posteriormente, sin embargo, varios grupos de investigación han proporcionado más pruebas de que dichas células, a menudo denominadas "células madre oogoniales" (OSC), pueden identificarse y aislarse en el ovario postnatal de mamíferos en varias especies, incluido el humano^{153,154}.

La mayoría de los estudios sobre su capacidad funcional se han realizado en el ratón, con evidencia esencialmente mínima de su potencial de desarrollo en especies más grandes. En

roedores, los datos han demostrado que, después del aislamiento y la expansión, se pueden volver a inyectar en los ovarios de animales en los que el conjunto de folículos ha sido eliminado con quimioterapia, con evidencia de restauración de la fertilidad y producción de descendencia sana, identificada mediante tecnologías de etiquetado celular¹⁵⁵. Se han obtenido datos preliminares en humanos, con alguna evidencia de subpoblaciones, que pueden indicar diferentes etapas de maduración¹⁵⁶, pero no hay evidencia de que estas células contribuyan a la reproducción normal o de que puedan ser activadas para regenerar la reserva de folículos. En ratones, se ha sugerido que las OSC pueden contribuir al conjunto normal de folículos, pero esta capacidad disminuye con la edad¹⁵⁷. Si bien las células pueden aislarse del ovario de ratón envejecido, parece que ya no tienen la capacidad de formar folículos. Curiosamente, en otros experimentos relacionados con el agotamiento de la reserva de folículos por quimioterapia, la capacidad de las OSC para formar nuevos folículos disminuyó con el aumento del tiempo desde la administración de la quimioterapia¹⁵⁸, y ambas líneas de evidencia sugieren que bien pueden no ser cambios en las OSC sino en su microambiente dentro del ovario que compromete su potencial de desarrollo endógeno. Sin embargo, se debe enfatizar que estos modelos experimentales están muy lejos de cualquier confirmación en la aplicación clínica y humana, al igual que otros enfoques para la generación de gametos artificiales¹⁵⁹.

Manejo práctico de mujeres con insuficiencia ovárica prematura

General

La IOP tiene un impacto multisistémico con profundas ramificaciones físicas y emocionales; como tal, su gestión debe ser realizada por equipos multidisciplinares o con la colaboración multiprofesional. Los profesionales de la salud de los campos de la menopausia, la fertilidad y la psicología deben estar disponibles, idealmente en un servicio integral. Debe haber una estrecha relación con endocrinólogos, ginecólogos de la adolescencia, oncólogos, hematólogos, farmacéuticos, dietistas y grupos de apoyo de pacientes, p. Ej. La red Daisy (<https://www.daisynetwork.org>). Idealmente, el tratamiento inicial de la IOP debería realizarse en centros especializados; la gestión posterior dependerá de la experiencia de la comunidad. Si esto no está disponible, el seguimiento a largo plazo debe permanecer en el centro especializado, al menos hasta la edad promedio de la menopausia.

En vista del impacto en la salud y en el bienestar general, es particularmente importante que se aconseje a las mujeres diagnosticadas con IOP que sigan una dieta bien equilibrada con ejercicio adecuado, mantengan un rango de peso saludable, eviten fumar y minimicen el consumo de alcohol. Aunque no se requiere la suplementación rutinaria con calcio a menos

que haya una deficiencia comprobada, se puede recomendar la suplementación con 800-1.000 UI / día de vitamina D3 además de alimentos ricos en calcio y vitamina D. Estos enfoques, combinados con una TH adecuada, deberían reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, aunque falten evidencias específicas provenientes de ensayos clínicos.

Terapia hormonal

La importancia de la TH en la IOP es multifactorial. Primero, facilita el desarrollo de características sexuales secundarias (incluido el crecimiento uterino) en niñas prepúberes con amenorrea primaria. En segundo lugar, alivia eficazmente los síntomas vasomotores típicos como sofocos y sudores y problemas urogenitales debidos a atrofia vulvovaginal y atrofia de la vejiga, p.Ej. sequedad vaginal, dolor durante el coito, urgencia sensorial e infecciones recurrentes del tracto urinario. En tercer lugar, puede tener un efecto beneficioso sobre otros síntomas que afectan la calidad de vida, p. Ej. problemas del estado de ánimo / cognitivos, niveles de energía y dolores y molestias musculoesqueléticas. En cuarto lugar, la TH creará un entorno hormonal favorable que favorecerá el reemplazo de embriones y podría aumentar las posibilidades de un embarazo natural. Finalmente, la TH minimizará los riesgos a largo plazo de la IOP, como las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis¹⁶⁰.

Principios de la terapia hormonal en la insuficiencia ovárica prematura.

Si asumimos que restaurar el entorno hormonal fisiológico lo más cerca posible logrará los resultados más óptimos en el manejo de la IOP (maximizando los beneficios y minimizando los efectos secundarios / riesgos), los principios de la TH deberían ser los siguientes:

- (1) Las hormonas reemplazadas deben ser idénticas a las que faltan.
- (2) Las vías de administración de estrógenos no orales ofrecen ventajas con respecto a evitar el metabolismo hepático de primer paso y así minimizar el efecto protrombótico del estrógeno oral.
- 3) Las dosis de estrógeno utilizadas deben ser generalmente más altas que las utilizadas en la menopausia natural.

Terapia hormonal en la insuficiencia ovárica prematura: un enfoque pragmático

En la práctica real, el tratamiento de la IOP con TH varía considerablemente de una unidad a otra y de un país a otro por las siguientes razones:

- (1) Los datos de ECA que confirman los síntomas y los beneficios en la calidad de vida de regímenes específicos en la IOP son pocos.
- (2) Todavía existe controversia en cuanto a la dosis adecuada de progesterona para la protección del endometrio con las dosis más altas de estrógeno utilizadas en la IOP.
- (3) La disponibilidad y el costo de los tipos de hormonas varían considerablemente de un país a otro (e incluso dentro de los países).
- (4) La preferencia de la paciente por una preparación percibida como "amigable para los pares", como la píldora anticonceptiva oral combinada, frente a la TH "menopáusica".

Por estas razones, en la actualidad se requiere un enfoque pragmático de la TH en la IOP, que probablemente aún confiera beneficios dentro de los márgenes de seguridad adecuados. En una revisión reciente se ha propuesto un enfoque hormonal detallado e integrado basado en la paciente para las mujeres con IOP, desde la pubertad hasta la edad reproductiva tardía⁷¹. Siendo realistas, solo un registro global de IOP grande que analice los resultados con diferentes regímenes proporcionará evidencia concluyente del enfoque óptimo^{71,72}.

Estrógeno

Un régimen típico de estrógenos "fisiológicos" podría consistir en parches de estradiol de 75 a 100 µg o de tres a cuatro dosis medidas de 0,75 mg de estrogel (Tabla 1). El estradiol oral (2 a 4 mg / día) se puede utilizar de forma segura en mujeres no obesas, en las cuales se estima que no tienen mayor riesgo de trombosis. Estas dosis alcanzan niveles relativamente fisiológicos de estradiol de 200 a 400 pmol / l. El fundamento para recomendar dosis más altas de HT es que, además del alivio de los síntomas, parece haber un efecto dosis-respuesta con respecto a los beneficios cardiovasculares y óseos, aunque hay pocos ensayos de dosis-respuesta de TH en POI^{95,96,119,121} (ver ' Salud cardiometabólica 'y' Salud ósea '). Aunque las dosis más altas de estrógeno son fisiológicas en mujeres más jóvenes, algunas pueden no ser capaz de tolerarlos debido a problemas como mastalgia o migraña, en cuyo caso la dosis debe ser individualizada según sus requerimientos, balanceando cuidadosamente los beneficios, riesgos y efectos secundarios. En la práctica, puede ser necesario comenzar con dosis más bajas inicialmente para probar la tolerancia y titular la dosis hasta los niveles óptimos. No se requiere un control de rutina de los niveles de estrógeno, pero puede ser útil para evaluar el alivio inadecuado de los síntomas o los efectos adversos. La administración

transdérmica de estrógenos facilita un mayor grado de precisión de la monitorización que la oral, debido a una farmacocinética más estable.

Si persisten los síntomas genitourinarios, p. Ej. AVV que causa sequedad / dolor vaginal a pesar de la TH sistémica, luego se puede agregar al régimen estrógeno vaginal en dosis bajas o prasterona sin temor a sobredosis y efectos adversos. Los síntomas de AVV pueden ser muy graves en mujeres jóvenes con IOP después del tratamiento de una neoplasia maligna, particularmente cuando se usan inhibidores de la aromatasas después del cáncer de mama. Incluso el estrógeno vaginal de dosis ultrabaja está contraindicado en mujeres que toman inhibidores de la aromatasas. Las mujeres con cáncer de mama que reciben tamoxifeno pueden usar estrógeno, "off label", debido al bloqueo de los receptores de estrógeno por el tamoxifeno¹⁶³. Los estrógenos vaginales también se pueden usar, de forma no autorizada, en mujeres con antecedentes de otras neoplasias malignas, pero se debe tener precaución cuando estas neoplasias hayan sido receptores de estrógenos positivos. La prasterona aún no se ha estudiado lo suficiente en mujeres con antecedentes de cáncer de mama u otras neoplasias malignas para hacer recomendaciones específicas.

Los tratamientos AVV no estrogénicos incluyen humectantes bioadhesivos que son hidrófilos y rehidratan los tejidos vaginales, proporcionando una alternativa razonable al estrógeno vaginal. Son una forma más fisiológica de reemplazar las secreciones vaginales que los geles / lubricantes vaginales como el KY. Los lubricantes y humectantes deben tener una osmolalidad y un pH similares a los de las secreciones vaginales fisiológicas¹⁶⁴. Otros tratamientos no hormonales para AVV como el ospemifeno y el láser vaginal no se han evaluado formalmente en mujeres con IOP, pero pueden proporcionar soluciones alternativas.

Progesterona / progestágenos

Se puede lograr un régimen de protección endometrial "fisiológica" en mujeres no hysterectomizadas con 200 mg de progesterona micronizada administrados por vía oral o vaginal durante 12 días por ciclo (Tabla 1). Los datos de mujeres con menopausia natural sugieren que el uso de progesterona micronizada en la TH combinada tiene ventajas; se mantienen los beneficios metabólicos de los estrógenos, la combinación no es protrombótica y parece haber un menor riesgo de cáncer de mama en la menopausia natural¹⁶⁵. Sin embargo, la progesterona micronizada en dosis estándar puede ser insuficiente para proporcionar una protección endometrial adecuada a largo plazo¹⁶¹. Por lo tanto, es posible que se requieran dosis de progesterona superiores a 200 mg, particularmente con las dosis más altas de estrógeno que se usan típicamente en mujeres con IOP. Debido a su similitud con la progesterona

micronizada, la didrogesterona tiene ventajas metabólicas y mamarias similares, aunque, una vez más, los datos se derivan principalmente de mujeres con menopausia natural y requieren confirmación en mujeres con IOP¹⁶⁵.

La protección del endometrio parece estar asegurada con dosis y duraciones adecuadas de progestágenos androgénicos como el acetato de noretisterona o el acetato de medroxiprogesterona¹⁶²; Los regímenes típicos se presentan en la Tabla 1. Aunque los regímenes de TH con progesterona micronizada parecen tener ventajas metabólicas en comparación con aquellos con progestágenos androgénicos¹⁶⁶, es posible que estos beneficios no se vean significativamente atenuados por los progestágenos androgénicos cuando se usan dosis más altas de estrógeno en la IOP. Se esperan pronto datos publicados de un estudio que compara la progesterona con el acetato de medroxiprogesterona en mujeres con IOP, aunque con dosis estándar de estradiol transdérmico¹⁶⁷.

Las mujeres con IOP pueden cambiar a regímenes combinados continuos sin sangrado después de un par de años si lo desean, o comenzar de inmediato si han presentado amenorrea por >1 año. Aunque la TH combinada continua se asocia con una mayor seguridad endometrial¹⁶², la TH secuencial puede estar asociada con un menor riesgo de cáncer de mama¹⁶⁸. Se debe recomendar a las mujeres que utilicen un régimen secuencial de TH si desean quedar embarazadas o si planean someterse a un tratamiento de fertilidad con donación de ovocitos en un futuro próximo. La dosis de progesterona micronizada deberá aumentarse por encima de 100 mg en mujeres que utilicen regímenes combinados continuos con dosis más altas de estrógeno. Si se está utilizando una dosis o duración más baja de progesterona debido a intolerancia, o si hay episodios de sangrado no programado, se recomienda la vigilancia endometrial con ecografía e histeroscopia con o sin biopsia si el endometrio está engrosado después de la hemorragia por privación en la TH secuencial o en cualquier momento en TH continua. Si se requiere anticoncepción o si hay problemas de sangrado vaginal, se puede usar un sistema intrauterino de levonorgestrel que libera 20 µg / día en combinación con estrógenos transdérmicos u orales, proporcionando hasta 5 años de protección endometrial, incluso con dosis más altas de estrógenos.

Los sistemas intrauterinos de levonorgestrel de dosis más bajas aún no se han evaluado para la protección del endometrio, aunque si se usan fuera de la etiqueta con monitoreo por ultrasonido y pueden proporcionar una opción para las mujeres intolerantes a los progestágenos.

Píldora anticonceptiva oral combinada como terapia hormonal

Los AOC que contienen etinilestradiol se han utilizado ampliamente para la inducción de la pubertad y la terapia hormonal en la IOP. El AOC es generalmente barato, de fácil acceso, familiar en su uso para las mujeres y profesionales de la salud y proporciona anticoncepción si es necesario. Es particularmente popular entre las mujeres jóvenes que requieren apoyo hormonal para la IOP. Sin embargo, su uso ha sido impulsado en gran medida por aspectos prácticos más que por ciencia¹⁶⁹. El etinilestradiol es un estrógeno muy potente y tiene una vida media hepática prolongada incluso cuando se administra por vía transdérmica, lo que lo hace potencialmente protrombótico e hipertensivo. A pesar de su potencia, existe evidencia de que el etinilestradiol no produce un desarrollo óptimo del seno y el útero y, por lo tanto, no debe usarse para la inducción de la pubertad⁵. También existe una creciente evidencia de que su perfil metabólico y óseo lo hace menos beneficioso para las mujeres con IOP que requieren TH con fines de prevención primaria, no solo para el alivio de los síntomas^{102,119,120} (consulte las secciones "Salud cardiometabólica" y "Salud ósea"). Además, si se administra en un régimen convencional de 21/7 o 24/4, los síntomas pueden reaparecer durante el intervalo libre de hormonas y se pierde un valioso tiempo de tratamiento para la prevención primaria. Actualmente se pueden utilizar regímenes modernos de AOC que son continuos o tienen intervalos reducidos sin hormonas. Algunos administran 17β-estradiol en lugar de etinilestradiol; aunque las opciones de tratamiento lógicas para las mujeres con IOP, no se han probado formalmente y existe la preocupación de que la dosis de las opciones actuales no sea lo suficientemente alta. El anillo anticonceptivo es otra opción que se puede utilizar de forma continua.

El uso de todos estos regímenes en IOP para TH en lugar de anticoncepción no está indicado en la etiqueta y requiere más investigación. Con el objetivo de recopilar datos de mejor calidad, el National Institute of Health en UK, ha financiado un gran estudio, a largo plazo, prospectivo y multicéntrico sobre la TH vs AOC en la IOP, (Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy, POISE), el cual debería comenzar a finales del 2020. Aunque el objetivo primario de este estudio será la DMO, se estudiarán muchos aspectos de la salud de las mujeres con IOP, incluida la calidad de vida física y emocional y los marcadores de riesgo cardiometabólico. Se espera que, después de 5 años, esto se convierta en un estudio observacional a largo plazo para que se puedan estudiar los resultados a largo plazo, como las tasas de fracturas, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de mama.

Anticoncepción

El diagnóstico de IOP no excluye la posibilidad de actividad ovárica y ovulación, con aproximadamente un 5% de posibilidades de concepción natural. El uso de TH en realidad podría aumentar ligeramente la posibilidad de embarazo a través de la supresión de niveles altos de FSH y LH, que de otro modo podrían regular a la baja los receptores ováricos y causar luteinización prematura de los folículos, facilitando así la ovulación de los ovocitos restantes^{170,171}. Por tanto, es importante utilizar un método anticonceptivo adecuado si no se desea un embarazo. Como se mencionó anteriormente, esto se puede lograr con un AOC oral o estrógeno asociado a un sistema intrauterino de levonorgestrel. Con el tiempo, el régimen de AOC se puede cambiar a TH cuando el riesgo de un embarazo no deseado sea muy poco probable, por lo general > 2 años después del diagnóstico.

Duración del tratamiento

Las guías^{5,41,45-47} recomiendan que el tratamiento de la IOP con TH debe continuarse al menos hasta la edad promedio de la menopausia (51 años). Hasta esta edad, esto constituye un reemplazo genuino de hormonas, que se habrían producido naturalmente si los ovarios estuvieran funcionando normalmente, en contraste con el reemplazo después de la menopausia natural. Los datos ya discutidos en este artículo demuestran que las mujeres que reciben ciclos más cortos o no reciben TH tienen un mayor riesgo de patología cardiovascular, ósea y cognitiva.

Riesgos del tratamiento

Cáncer de mama: Las mujeres con IOP generalmente tienen un riesgo menor de cáncer de mama que la población general de la misma edad según los ensayos observacionales, probablemente debido a una menor exposición al estrógeno. Wu y col. informó datos de 1003 mujeres con IOP dentro de una cohorte total de 36,402 mujeres; la incidencia de cáncer de mama fue significativamente menor en el grupo de IOP (razón de posibilidades 0,59; IC del 95%: 0,38 a 0,91)⁸⁴. No se piensa que el riesgo de cáncer de mama con el uso prolongado de TH en IOP sea mayor que el de la población sin IOP de la misma edad^{84,172}. Datos recientes sugieren que las mujeres con IOP que utilizan principalmente tipos más antiguos de TH pueden tener un mayor riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres con IOP que no habían utilizado TH¹⁶⁸. Sin embargo, habría sido más apropiado si se utilizaran mujeres premenopáusicas de una edad similar como grupo de comparación. Dados los problemas metodológicos de este estudio¹⁷³ y los considerables beneficios de la TH que se utiliza en el IOP para la calidad de vida, la salud ósea, cardiovascular y cognitiva, las ventajas suelen

superar con creces las desventajas de que la TH se utilice a largo plazo, al menos hasta la edad promedio menopausia.

Los beneficios de la salpingooforectomía bilateral profiláctica para reducir el riesgo en mujeres portadoras de los genes BRCA1 o BRCA2 no parecen mitigarse cuando se agrega TH al manejo, siempre que no tengan antecedentes de cáncer de mama con receptores hormonales positivos¹⁷⁴. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama parece ser menor en las mujeres que usan estrógeno solo en comparación con las que reciben terapia combinada. La decisión de continuar más allá de la edad promedio de la menopausia dependerá de los beneficios y riesgos individualizados, teniendo en cuenta factores como la calidad de vida, la salud ósea, cardiovascular, cognitiva y el cáncer de mama.

Tromboembolismo venoso: Datos limitados sugieren que el uso de TH oral en la IOP, así como en la menopausia tardía, puede estar asociado con un mayor riesgo de TEV. Canonico y col.¹⁷⁵ reportaron una relación en forma de U entre la edad de la menopausia y el riesgo de TEV que persistió después del análisis multivariable ($p < 0.01$). En comparación con las mujeres de 40 a 49 años en el momento de la menopausia, aquellas con menopausia precoz (< 40 años) o con menopausia tardía (edad > 55 años) tenían un riesgo significativamente mayor de TEV sin procedimientos asociados (HR 1,8; IC 95% 1,2-2,7 y HR 1,5; IC del 95%: 1,0 a 2,4, respectivamente). Por lo tanto, es importante que la terapia con estrógenos se administre por vía transdérmica en mujeres en las cuales que se considere que tienen un mayor riesgo, dado que varios estudios de observación y de casos control han confirmado un impacto neutral si se evitan los efectos hepáticos de primer paso, no obstante principalmente observado en mujeres con menopausia natural¹⁷⁶.

Terapia androgénica

Además de la terapia con estrógenos y progesterona / progestágeno, las mujeres con IOP pueden beneficiarse del reemplazo de andrógenos. Existe una evidencia creciente de que las mujeres con IOP tienen niveles de andrógenos más bajos en comparación con los controles de la misma edad. Esto podría tener un efecto adverso sobre el deseo sexual, la excitación y el orgasmo y contribuir a otros problemas de salud como cansancio, pérdida de resistencia, osteopenia y sarcopenia. Una revisión sistemática y un metanálisis de los niveles de testosterona realizados en diferentes tipos de IOP espontánea incluyó a 529 mujeres con IOP y 319 controles¹⁷⁷. Este estudio mostró que las mujeres con IOP (espontáneo y iatrogénico) tenían niveles de testosterona sérica total significativamente más bajos que el grupo control

(diferencia de medias ponderada [IC del 95%] -0,38 (-0,55 a -0,22) nmol / ly -0,29 [-0,39 a -0,18] nmol / l, respectivamente). Aparte de algunos datos en mujeres con menopausia quirúrgica temprana, hasta el momento no se han realizado ECA prospectivos para evaluar el impacto del reemplazo de testosterona en la sexualidad de las mujeres con IOP. Esta es un área que requiere una investigación urgente en vista del impacto que la deficiencia de andrógenos puede tener en las mujeres con IOP. Un nuevo ensayo (T Bone), que está siendo planificado por la profesora S. Davis, presidente de la Sociedad Internacional de Menopausia, y colaboradores para estudiar el impacto de la suplementación con testosterona en la densidad ósea, también examinará el impacto en la calidad de vida sexual y general.

La reciente declaratoria del Consenso Global, coordinada por la Sociedad Internacional de la Menopausia, formulada principalmente a partir de una revisión sistemática y un metanálisis de todos los datos de ECA relevantes⁷⁷, concluyó que las mujeres con menopausia natural y quirúrgica que reciben dosis fisiológicas de testosterona podrían lograr una mejora significativa en el deseo sexual sin efectos adversos aparte del crecimiento excesivo de vello o acné. El problema es la falta global de opciones de tratamiento femeninas autorizadas para alcanzar la dosis fisiológica requerida de 5 mg / día (en comparación con 50 mg / día en los hombres). Actualmente, esto requiere del uso no autorizado, de la reducción de la dosis de geles masculinos o del uso de una crema de testosterona al 1% con indicación femenina (Androfeme), ambos a una dosis de 0,5 ml / día. El consenso concluyó que no había datos suficientes para hacer una recomendación para el uso de DHEA oral para mejorar el deseo sexual femenino⁷⁶.

Terapias complementarias

No hay buenos datos para el uso de terapias complementarias en la IOP; la TH debe ser un tratamiento de primera línea a menos que existan contraindicaciones específicas o de acuerdo con los deseos de la mujer, habiendo tomado una decisión basada en la evidencia después de haber recibido un asesoramiento completo. Un metaanálisis realizado en red por el grupo “NICE UK menopause guideline”, mostró que la hierba de San Juan y algunas preparaciones de isoflavonas pueden ser efectivas para los síntomas vasomotores en la menopausia natural, pero se requiere más investigación para confirmar la eficacia y la seguridad⁴⁷. No hay datos de peso sobre las principales desenlaces a largo plazo, como la enfermedad coronaria y las fracturas, o sobre la seguridad del endometrio a largo plazo, ya sea en la menopausia natural o en la IOP.

Alternativas farmacológicas

Opciones farmacológicas no hormonales, p. Ej. paroxetina, venlafaxina, gabapentina, oxibutinina y clonidina, solo se deben recomendar para el alivio de los síntomas vasomotores cuando la TH está contraindicada, p. ej. en cáncer de mama con receptor hormonal positivo o si la persona desea evitar la TH a pesar de recibir un asesoramiento adecuado sobre los riesgos y beneficios^{178,179}.

Los bisfosfonatos deben evitarse en esta población joven en vista del posible deseo de embarazo y la posible necesidad de un uso a largo plazo con la reducción asociada del recambio óseo. Sin embargo, los bisfosfonatos pueden ser necesarios si la TH está contraindicada o si la DMO no mejora con la TH sola, a pesar de un aumento en la dosis de la misma.

Registro de insuficiencia ovárica prematura

Con el fin de comprender en su totalidad la magnitud del problema de la IOP y evitar una investigación fragmentada, se requiere de un registro global de IOP, el cual facilitará la caracterización de la enfermedad y el análisis de los resultados a largo plazo^{71,72}. El registro se puede utilizar para crear un biobanco global para estudios genéticos y para definir y caracterizar las diversas presentaciones de la IOP. Esto es particularmente importante para condiciones relativamente raras, como la IOP, donde es poco probable que ocurran RCTS prospectivos a gran escala, p. Ej. en la IOP inducida iatrogénicamente por el tratamiento de malignidad. Los registros de centros, a nivel mundial y la recopilación de datos ya han iniciado, utilizando los recursos en <https://poiregistry.net> establecidos por investigadores del Imperial College de Londres, Reino Unido. En el momento de redactar este artículo, los datos de más de 1000 pacientes con IOP se han cargado de forma anónima en el registro, con una contribución sustancial de colegas del Capital Medical University, Beijing. Se espera que, a través de la colaboración de un grupo de trabajo global, la entrada y el análisis de datos puedan acelerarse en los próximos años, dando lugar a resultados que ayuden a formular directrices basadas en la evidencia y optimizar la práctica clínica.

Resumen Ejecutivo

Demografía / etiología / fisiopatología de la insuficiencia ovárica prematura

- Se deben estandarizar la terminología y los criterios de diagnóstico para evitar confusiones de diagnóstico.
- Las principales etiologías genéticas conocidas de la IOP espontánea incluyen el síndrome de Turner y el X frágil; la categoría más grande sigue siendo la idiopática.

- La proporción de casos de IOP iatrogénicos está aumentando debido a la supervivencia de las neoplasias malignas de la niñez y los adultos jóvenes.
- La comprensión completa de la etiología / fisiopatología facilitará un diagnóstico y tratamiento eficientes, p. Ej. registro global / biobanco.
- Las variaciones globales, étnicas y culturales en la prevalencia y presentación requieren ser clarificadas.

Diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura

- Realizar un historial completo, p. Ej. la salud menstrual es importante para poder realizar el diagnóstico.
- El diagnóstico no debe basarse en un solo nivel de FSH.
- La prueba de AMH solo es necesaria si existe incertidumbre en el diagnóstico.
- Se recomiendan investigaciones (incluido el cariotipo, X frágil y el estado de los anticuerpos suprarrenales) en el estudio de la causa de la IOP espontánea.
- Se debe proporcionar una evaluación basal de DXA a todas las mujeres diagnosticadas con IOP.

Impacto psicosexual / psicosocial de la insuficiencia ovárica prematura

- Las mujeres con IOP tienen una alta incidencia de problemas psicosexuales y psicosociales.
- Los equipos multidisciplinarios deben ofrecer de forma rutinaria asesoramiento sobre problemas de salud psicosexual y psicológica.
- Los síntomas de AVV / GSM deben informarse abiertamente y tratarse de manera eficaz.
- Se debe considerar el reemplazo de andrógenos cuando el deseo sexual es bajo.

Salud cardiometabólica en insuficiencia ovárica prematura

- Se debe informar a las mujeres sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la importancia de los cambios en el estilo de vida (dejar de fumar, regular el peso corporal, moderar el alcohol, etc.).
- La deficiencia de estrógenos, los lípidos y la resistencia a insulina deben diagnosticarse de manera urgente y tratarse de manera individualizada y eficaz.
- Se recomienda fuertemente la TH al menos hasta la edad media de la menopausia para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

Salud ósea en insuficiencia ovárica prematura

- Las mujeres con IOP tienen un mayor riesgo de osteoporosis.
- Se recomienda una evaluación integral de los factores de riesgos, educación y TH.
- Es necesario el asesoramiento de un especialista para las mujeres en las que la TH está contraindicada o que sufren fracturas por fragilidad mientras reciben TH.
- Persisten lagunas en la evidencia con respecto al régimen óptimo, la monitorización y los resultados de las fracturas, lo que destaca la necesidad de realizar más investigaciones.
- Se debe ofrecer una exploración DXA de referencia a todas las mujeres diagnosticadas con POI.

Salud cognitiva / demencia en la insuficiencia ovárica prematura

- Es importante que los datos de estudios en mujeres mucho mayores, como el estudio cognitivo de la Iniciativa de Salud de la Mujer, no se extrapolen a mujeres con POI.
- Una ventana de oportunidad para el beneficio cognitivo de la TH cuando se inicia dentro de la perimenopausia parece existir en la POI como ocurre con la enfermedad cardiovascular.
- Los hallazgos y resultados en mujeres después de la ooforectomía bilateral pueden diferir de aquellos con POI no quirúrgico.
- Es poco probable que se realicen ensayos controlados aleatorios prospectivos sobre el riesgo de demencia en mujeres con IOP debido a la necesidad de un gran número de pacientes y de un seguimiento a largo plazo.

Fertilidad en insuficiencia ovárica prematura

- La infertilidad es uno de los aspectos más perturbadores de la IOP y no existen tratamientos probados para aumentar la tasa de embarazo con ovocitos autólogos.
- Al asesorar a las mujeres con IOP sobre las opciones de fertilidad, es de suma importancia que se les proporcione la información correcta para que puedan tomar decisiones basadas en la evidencia.
- La donación de ovocitos ofrece actualmente la mejor posibilidad de lograr un embarazo en la IOP.
- Las terapias con células madre, el plasma rico en plaquetas y la activación de folículo primordial requieren más investigación y confirmación de su eficacia y seguridad.
- Se debe asesorar a las mujeres sobre la posibilidad de tratamientos pre-gonadotóxicos y esterilizantes para la criopreservación de ovocitos, embriones y tejido ovárico.

Manejo de la insuficiencia ovárica prematura

- El tratamiento de mujeres con IOP debe ser multidisciplinario.
- Los grupos de apoyo de los pacientes deben participar en la elaboración de protocolos.
- Se deben optimizar el estilo de vida, el peso, la dieta y el ejercicio.
- La TH al menos hasta la edad promedio de la menopausia debe ser el tratamiento de primera línea, a menos que esté contraindicado o si la mujer lo rechaza después de un cuidadoso asesoramiento.
- Hay muy pocos datos sobre los beneficios y riesgos de las medicinas complementarias y alternativas y los agentes conservadores de huesos no hormonales en la IOP.
- El reemplazo puede ser con el AOC inicialmente si se requiere anticoncepción o debido a una preferencia personal, pero a largo plazo se recomienda la TH para optimizar la salud ósea y metabólica.

Prioridades de investigación clave en insuficiencia ovárica prematura

- Registro global de IOP Colaboración / expansión / biobancos.
- Mayor determinación de las etiologías de la IOP, especialmente genéticas.
- Descubrir biomarcadores fiables para predecir y diagnosticar IOP.
- Evaluar el impacto de las intervenciones hormonales (por ejemplo, TH versus AOC, tipos de TH / AOC) sobre la calidad de vida, los aspectos psicológicos / psicosexuales y la salud ósea, cardiovascular y cognitiva.
- Definir la dosis adecuada de progesterona para proteger el endometrio ante niveles más altos de estrógeno en la TH.
- ROL de la suplementación con andrógenos para la calidad de vida, cardiovascular, ósea, salud cognitiva y fertilidad.
- Impacto diferencial y manejo de las IOP iatrogénicas y espontáneas..
- IOP como parte de un síndrome de envejecimiento versus envejecimiento después de IOP debido a una deficiencia hormonal.
- Confirmación de la eficacia y seguridad de las técnicas de mejora de la fertilidad.
- Mayor aclaración del papel y el potencial de las células madre oogoniales humanas.

Conclusión

La IOP es una condición preocupante por muchas razones. Las mujeres con IOP espontáneo y quirúrgica y la menopausia precoz tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedades cardiovasculares, óseas, cognitivas y otras enfermedades crónicas que las mujeres que atraviesan la menopausia a la edad promedio de 51 años. Tampoco debe olvidarse que hay una

cohorte cada vez mayor de niños y mujeres jóvenes que sobreviven después de tratamientos contra el cáncer y que vivirán toda su vida con IOP iatrogénico¹⁸⁰. Dados todos estos graves problemas de salud, la IOP debe ser una prioridad de salud pública para que las mujeres con IOP reciban apoyo e información, y los profesionales de la salud reciban la educación y los recursos adecuados para identificar, tratar e investigar a las mujeres en riesgo de IOP en las etapas más tempranas posibles, idealmente desde la infancia, o incluso desde el nacimiento. Las medidas preventivas como la optimización del estilo de vida, la dieta y el ejercicio y el asesoramiento sobre el reemplazo hormonal a largo plazo para este trastorno de deficiencia endocrina, al menos hasta la edad de la menopausia natural, tendrán el mayor impacto si se instituyen en la etapa más temprana posible.

Conflictos de interés potenciales: Nick Panay ha dado conferencias y / o actuado como asesor para Abbott, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi y Theramex. Richard Anderson ha realizado trabajos de consultoría para Merck, IBSA, Roche Diagnostics, KaNDY Therapeutics, Sojournix Inc. Rossella Nappi ha tenido relaciones financieras anteriores (profesora, miembro de juntas asesoras y / o consultora) con Boehringer Ingelheim, Ely Lilly, Endoceutics, Gedeon Richter, HRA Pharma, Procter & Gamble Co, TEVA Women's Health Inc y Zambon SpA. En la actualidad, tiene una relación continua con Astellas, Bayer HealthCare AG, Exceltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited y Theramex. Amanda Vincent ha recibido subvenciones, honorarios de oradores o apoyo para viajes de Besins, Amgen y Merck. Svetlana Vujovic no tiene declaraciones relevantes para este manuscrito. Lisa Webber no tiene declaraciones relevantes para este manuscrito. Wendy Wolfman ha realizado trabajos de consejo asesor para Pfizer, Searchlight y BioSyent.

Fuente de financiación: ninguna

Referencias

1. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M. *et al.* Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:223–8
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6
3. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Health Women's* 2018;18:175

4. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403–11
5. Webber L, Davies M, Anderson R, *et al.* European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–37
6. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
7. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113:1355–63
8. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72–5
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020;159:R15–R29
10. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561–76
11. Hoshino A, Horvath S, Sridhar A, Chitsazan A, Reh TA. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci Rep* 2019;9:3770
12. Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod* 2020;35:203–11
13. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999;14:2455–9
14. Jiao X, Qin C, Li J, *et al.* Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7
15. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics* 2019;294:1527–34
16. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine Rev* 2016;37:609–35
17. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, *et al.* Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328–33
18. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–98

19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369
20. Castonovo C, Rossetti R, Rusconi D, *et al.* Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:368–79
21. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, *et al.*; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70
22. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, *et al.* Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;29:1413–19
23. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, *et al.* Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene-and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1006–18
24. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94
25. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:1483–5
26. Hoek A, Shoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34
27. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, *et al.* Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;84:958–65
28. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, *et al.* Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427–30
29. Morrison JC, Givens JR, Wisner WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9
30. Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpech V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erod* 2016;2:114–16
31. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5:54–65

32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, *et al.* Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651–8
33. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37
34. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *Assist Reprod Genet* 2018;35:3–16
35. Oktem O, Okay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9
36. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–93
37. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod* 2019;25:433–44
38. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD008018
39. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72
40. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, *et al.* Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6
41. Mishra GD, Chung HF, Cano A, *et al.* EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–8
42. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386–405
43. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011;14:565–72
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428–37
45. Vujovic S, Brincat M, Erel T, *et al.*; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3

46. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
47. NICE Guideline[NG23]: Menopause diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (accessed 13.04.20)
48. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58–64
49. Nyström A, Mörse H, Nordlöf H, *et al.* Anti-müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol* 2019;58:218–24
50. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103:923–30
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity—an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207–15
52. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's Health (Lond)* 2015;11:169–82
53. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, *et al.* Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019;22:289–95
54. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:254–61
55. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, *et al.* Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23–31
56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766–77
57. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603–16
58. De Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
59. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342–7

60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, *et al.* The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837–47
61. Simon JA, Davis SR, Althof SE, *et al.* Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
62. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167–74
63. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, *et al.* Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278–87
64. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92:688–93
65. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, *et al.* Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2007;87:584–90
66. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, *et al.* Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374–6
67. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
68. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, *et al.* Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2018;25:1275–85
69. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2020;27:33–42
70. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, *et al.* Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010;13:103–20
71. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric* 2012;15:295–6
72. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890–7
73. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, Garber JE, Patenaude AF. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief, psychosexual intervention. *J Sex Med* 2015;12:189–97

74. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2019;130:21–31
75. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2020;23:3–8
76. Davis SR, Baber R, Panay N, *et al.* Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric* 2019;22:429–34
77. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:754–66
78. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2003;18:1570–3
79. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36
80. Roeters van Lennep JE, Heida KV, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86
81. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Age at menopause and mortality in Japan. The Jichi Medical School Cohort study. *J Epidemiol* 2006;16:161–8
82. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, *et al.* Reproductive history and mortality from cardiovascular diseases among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011;40:1510–18
83. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G, *et al.* Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37 year follow up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923–9
84. Wu X, Cai H, Kallianpur A, *et al.* Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597
85. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, *et al.* Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–e564
86. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, *et al.* Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019 Nov 18. doi: 10.1001/jama.2019.19191

87. Ley SH, Li Y, Tobias DK, *et al.* Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6;pii: e006713
88. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, *et al.* Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767–76
89. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatszis B. Ed. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, vol 3. Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities. Switzerland: Springer, 2016;61–6
90. Gerval MO, Stevenson J. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm* 2017;5:7–24
91. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:604–9
92. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, *et al.* Long term safety of drospirenone–estradiol for hormone therapy: a randomized, double blind multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716–27
93. Canpolat U, Tokgözoğlu L, Yorgun H. The association of premature ovarian failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. *Europace* 2013;15:1657–63
94. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, *et al.* Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13
95. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:557–64
96. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, *et al.* Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–11
97. Kuyuksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Rep* 2013;154:312
98. Slijepcevic D, Stozinic S, Vujovic S. Stres i somatizacija. Strucna knjiga. Ur: Vlahovic Z. Beograd, 1994
99. Pernicova I, Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143–56

100. Pearce EL. Enhancing CD-8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460:103–7
101. Marina LV, Ivovic M, Tancic-Gajic M, *et al.* Luteinizing hormone and insulin resistance in menopausal patients with adrenal incidentalomas. The cause-effect relationship? *Clin Endocrinol* 2018;88:541–8
102. Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, *et al.* Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159–64
103. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, *et al.* Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638
104. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause* 2017;24:371–8
105. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
106. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, *et al.* Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277–83
107. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric* 2018;21:428–36
108. Mittal M, KREATSA M, Narvekar N, Savvas M, Hamoda H. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Health* 2014;20:104–11
109. Vincent AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, Vollenhoven B. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. *Climacteric* 2017;20:442–7
110. Goh M, Nguyen HH, Khan NN, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol* 2019;91:498–507
111. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017;20:348–55

112. Richardson A, Haridass S, Ward E, Ayres J, Baskind N. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: A multi-disciplinary review of practice. *Post Reprod Health* 2018;24:155–62
113. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, *et al.* Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735–48
114. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3792–800
115. 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult> (accessed 7 February 2020)
116. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 2019;128:70–80
117. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, *et al.* Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413–25
118. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:366–75
119. Crofton PM, Evans N, Bath LE, *et al.* Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–14
120. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3497–505
121. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, *et al.* Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017;176:233–42
122. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, *et al.* Effects of various anti-resorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:81–8

123. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4820–7
124. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, *et al.* Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3418–26
125. Kurtoglu-Aksoy N, Akhan SE, Bastu E, *et al.* Implications of premature ovarian failure on bone turnover markers and bone mineral density. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:149–53
126. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
127. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
128. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, *et al.* Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830–7
129. Bove R, Secor E, Chibnik LB, *et al.* Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
130. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, *et al.* Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864–72
131. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med* 1995;40:630–2
132. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483–92
133. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467–76
134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615–21
135. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with

- premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
136. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215–19
137. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD009749
138. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:857–62
139. Mol BW, Barnhart KT. Scratching the endometrium in in vitro fertilization - time to stop. *N Engl J Med* 2019;380:391–2
140. Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–21
141. Li J, Yu Q, Huang H, *et al.* Human chorionic plate-derived mesenchymal stem cells transplantation restores ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:81
142. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, *et al.* Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online* 2017;35:343–50
143. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, Chiu YJ, Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:50
144. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, *et al.* Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608–15
145. Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med* 2019;46:43–9
146. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
147. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561–70

148. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, *et al.* Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2019;111:1217–25 e1213
149. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33
150. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
151. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–21
152. Telfer EE, Gosden RG, Byskov AG, *et al.* On regenerating the ovary and generating controversy. *Cell* 2005;122:821–2
153. Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and current limitations of oogenesis from female germline or oogonial stem cells in adult mammalian ovaries. *Cells* 2019;8:93
154. Telfer EE, Anderson RA. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric* 2019;22:22–6
155. Zou K, Yuan Z, Yang Z, *et al.* Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6
156. Clarkson YL, McLaughlin M, *et al.* Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8:6953
157. Wang N, Satirapod C, Ohguchi Y, Park ES, Woods DC, Tilly JL. Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Sci Rep* 2017;7:10011
158. Xiong J, Lu Z, Wu M, *et al.* Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy-injured ovaries. *PLoS One* 2015;10:e0139824
159. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, *et al.* Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303
160. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;(2):hox007
161. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, *et al.* Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:508–17

162. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000402
163. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
164. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
165. Panay N; Medical Advisory Council of the British Menopause Society. BMS - Consensus statement: Bioidentical HRT. *Post Reprod Health* 2019;25:61–3
166. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, *et al.* The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261–74
167. Mittal M, Savvas M, Arya R, *et al.* A randomised controlled trial comparing the effects of micronized progesterone to medroxyprogesterone acetate on cardiovascular health, lipid metabolism and the coagulation cascade in women with premature ovarian insufficiency: study protocol and review of the literature. *Menopause Int* 2013;19:127–32
168. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
169. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome. *Lancet* 1996;348(9041):1590–1
170. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric* 2014;17:242–6
171. Dragojević Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, *et al.* Premature ovarian insufficiency - novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:162–5
172. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:2599–600
173. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020;23:226–8
174. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200

175. Canonico M, Plu-Bureau G, O’Sullivan MJ, *et al.* Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21:214–20
176. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
177. Janse F, Tanahatoc SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:405–19
178. Sassarini J, Lumsden MA. Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):31–6
179. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric* 2019;22:572–8
180. Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric* 2016;19:1–2

Algoritmo de Manejo para la Salud Ósea en Mujeres con Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP)

Mujeres con diagnóstico de Insuficiencia Ovárica Prematura



Evaluación inicial de la Salud Ósea

<p>Factores de riesgo potenciales para DMO baja para IOP</p> <ul style="list-style-type: none"> Amenorrea primaria. Duración prolongada de la IOP. >1 año de retraso en el diagnóstico. Edad <20 años al inicio de la irregularidad menstrual Niñas sobrevivientes de cancer 	<p>Factores de riesgo generales para DMO baja†</p> <p>No-modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> Edad. Fractura previa por fragilidad. Historia familiar de osteoporosis. Historia de fractura en padres. <p>Modificables y estilos de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> Caídas múltiples. Baja actividad física o inmovilidad. Bajo peso corporal. Baja masa muscular y fuerza. Pobre balance. Insuficiencia de Vitamina D. Desnutrición proteica y en calcio. Fumado Alcohol >2 tragos estandard /día. 	<p>Enfermedades asociadas a DMO baja +/- IOP</p> <ul style="list-style-type: none"> Artritis Reumatoidea. Hipertiroidismo. Hiperparatiroidismo. Insuficiencia renal crónica. Enfermedad Celiaca o malabsorción. Diabetes mellitus. Mieloma o MGUS Transplante de órgano Transplante de médula ósea Infección por HIV Depresión. <p>Medicamentos asociados con DMO baja</p> <ul style="list-style-type: none"> Glucocorticoides. Exceso de reemplazo con Hormona Tiroidea. Inhibidores de Aromatasa
<p>Tests en sangre y orina</p> <ul style="list-style-type: none"> UEC, CMP, LFT, TSH, 25-hydroxyvitamin D plasmáticos. Marcadores de recambio óseo: no recomendados para uso rutinario. Si la masa ósea se encuentra reducida, debe también considerarse evaluar: PTH sérica, serología celiaca y orina de 24-horas para evaluar excreción de calcio. 	<p>Imágenes</p> <ul style="list-style-type: none"> DXA: Indicada al inicio del diagnóstico para todas las mujeres con IOP. 'Masa ósea baja' (Z score < -2) este término se prefiere al de osteopenia. T scores < -2.5 puede ser utilizado para definir osteoporosis[§] Imágenes sencillas: Evaluación de fractura vertebral debe considerarse en forma individual, especialmente si hay inquietudes con respecto a la pérdida de altura, dolor de espalda, enfermedades crónicas asociadas con una DMO baja y el uso actual o pasado de glucocorticoides. 	

Manejo*

<p>Mantener Estilos de Vida Saludables</p> <ul style="list-style-type: none"> Ejercicio con pesas. Evitar fumado. Mantener peso corporal. Dieta balanceada que contenga la cantidad recomendada de calcio y vitamina D, es posible que se requieran suplementos si la ingesta es inadecuada. Evite el exceso de alcohol. 	<p>Terapia Hormonal de Reemplazo</p> <ul style="list-style-type: none"> Proponer terapia de reemplazo estrogénica a toda mujer con IOP, a menos de que esté contraindicada. Tanto la TH como los AOC son apropiados, pero los AOC pueden tener efectos menos favorables sobre la densidad ósea. El 17β-estradiol es preferido para el reemplazo estrogénico. Administre Tratamiento combinado con progesterona/progestágeno a toda mujer con útero intacto. Considere las preferencias de la paciente en cuanto a vía y método de administración, así como la necesidad de anticoncepción. Continúe el reemplazo hormonal al menos hasta el momento esperado para una menopausia natural (aprox. 50/51 años), luego reevalúe. 	<p>Terapia Antiresortiva</p> <ul style="list-style-type: none"> Otros tratamientos farmacológicos, incluyendo Bisfosfonatos, deben solo ser considerados con la indicación de un especialista en osteoporosis. 	<p>Educaciónn</p> <ul style="list-style-type: none"> Proveer información Hoja informativa e infografía disponibles gratuitamente
--	---	--	---



Monitoreo

<p>Evaluación subsecuente de la salud ósea</p> <ul style="list-style-type: none"> Si DMO es normal y si inicia un reemplazo adecuado de estrógenos sistémicos, el valor de DXA scan repetidas es bajo. Si el diagnóstico es de DMO baja y si inicia reemplazo estrogénico u otra terapia, repetir DXA en 2-3 años. 	<p>Specialist referral</p> <ul style="list-style-type: none"> Una disminución de la DMO en DXA scan subsiguientes (pérdida ósea >5% y/o >0.05g/cm²) debería obligar a revisar la terapia de reemplazo estrogénica y otros factores potenciales. Podría ser adecuada la valoración por un especialista en osteoporosis. Si presenta una fractura por fragilidad de ser referida rápidamente a un especialista en osteoporosis.
---	---

Figure 1. Algoritmo para el manejo de la salud ósea en la insuficiencia ovárica prematura (IOP). Esta Figura se publicó originalmente en Maturitas 2019; 128: 70–80116 (© Elsevier, 2019); utilizado con permiso. TH, terapia hormonal;

AOC, píldora anticonceptiva oral combinada; DMO, densidad mineral ósea; DXA, absorciometría dual de rayos X; GMSI, gammapatía monoclonal de significado indeterminado; CMP, calcio, magnesio, fosfato; UEC, urea, electrolitos, creatinina; LFT, pruebas de función hepática; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

† Las calculadoras de riesgo de fractura (p. Ej., FRAX, Garvan) no están validadas para su uso en mujeres <40 años.

\$ Existe controversia con respecto al diagnóstico de DMO baja en mujeres con IOP: la Sociedad Internacional de Densitometría Ósea Clínica recomienda el uso de Z-score <-2.0 para definir la masa ósea baja para la edad en mujeres < 50 años¹⁶; otras guías han sugerido el uso de una puntuación T <-2,5 para diagnosticar la osteoporosis^{14,26}.

* El manejo se basa en evidencia existente de calidad baja a moderada.

<https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/research/themes/womens-and-childrens-public-health/early-menopause-research>.

Table 1. Opciones de Terapia Hormonal (TH): Esquemas estándar y para Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP)

La tabla no muestra todas las opciones disponibles a nivel mundial. Los tipos / dosis / regímenes de TH con licencia (en al menos un país) se muestran en negrita; otros regímenes se logran fuera de etiqueta reduciendo a la mitad / duplicando / combinando regímenes.

Notas:

- Generalmente se requieren dosis más altas de estradiol en la IOP pero, para evaluar la tolerancia o en caso de efectos adversos, inicialmente se pueden usar dosis más bajas.
- Variación global en cuanto a las dosis percibidas como bajas, medias y altas, p. Ej. Norteamérica 0.5 mg E2 es una dosis baja, 1 mg E2 es la dosis estándar y 2 mg E2 es una dosis alta.
- Los regímenes secuenciales requieren 12 días de progesterona / progestágeno por ciclo para la protección del endometrio; esto puede necesitar modificaciones según la tolerancia.
- La seguridad del endometrio está menos garantizada con la progesterona micronizada utilizada durante más de 5 años¹⁶¹.
- Las dosis de progesterona / progestágeno que se muestran son las mínimas efectivas para la protección endometrial dados los datos actuales¹⁶².
- Faltan datos de seguridad endometrial para la dosis mínima efectiva de progestágeno / progesterona con dosis más altas de estrógeno.

* Una dosis de 1 mg de acetato de noretisterona es adecuada para la TH combinada continua de dosis estándar, pero no está disponible separado del E2, por lo tanto, dosis de 1,25 a 2,5 mg (0,25 a 0,5 de una tableta de 5 mg).

<i>Tipo de TH</i>	<i>TH secuencial combinada</i>		<i>TH combinada continua</i>	
	<i>Dosis bajas/estandar</i>	<i>Dosis más altas IOP</i>	<i>Dosis bajas/estandar</i>	<i>Dosis más altas IOP</i>
Tipo de Estradiol				
Parche (transdérmico µg)	25–50	75–100	25–50	75–100
Gel sobre (transdérmico , mg)	0.5–1.0	1.5–2.0	0.5–1.0	1.5–2.0
Gel bomba (1 medida dosificada = 0.75 mg)	1–2	3–4	1–2	3–4
Oral (mg)	1.0–2.0	3.0–4.0	1.0–2.0	3.0–4.0
Progesterona/progestágeno				
Progesterona Micronizada (oral/ vaginal, mg)	100–200	≥ 200 (e.g. 300–400)	100	≥ 200
Dydrogesterona (oral, mg)	10	20	5.0	10
Acetato de Medroxyprogesterona (oral, mg)	5.0	10	2.5	5.0
Acetato de Norethisterona (oral, mg)	2.5–5.0	2.5–10	1.25–2.5*	5.0
Regímenes E2/progesterona combinados				
E2/ Progesterona Micronizada (oral, mg)	1.0–2.0/100–200	> 2.0/> 200	1.0–2.0/100–200	3.0–4.0/300–400
E2/Acetato de norethisterona (transdérmico) µg/24 h	25–50/85–170	75–100/255–340	25–50/85–170	75–100/255–340
E2/dydrogesterona (oral, mg)	1.0–2.0/10	3.0–4.0/20	0.5–1.0/2.5–5.0	3.0–4.0/7.5–10
E2/Acetato de norethisterona (oral, mg)	1.0–2.0/1.0	3.0–4.0/2.0–4.0	0.5–2.0/0.1–1.0	3.0–4.0/1.5–2.0
Sistema de Levonorgestrel intrauterino	n/a	n/a	20 µg/día suficiente para dosis más altas IOP	