

Monografía

Insuficiencia Ovárica Prematura

**Benvegna, C., Paz, V., Singh, L., Torres, F., Otero, P., Kozak A.**

IV Curso de Bioquímico Especialista en Endocrinología, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de enero de 2018

Aceptado el 25 de junio de 2018

Palabras clave:

Hormona Antimülleriana

Reserva ovárica

Insuficiencia ovárica prematura

Falla ovárica

R E S U M E N

La insuficiencia ovárica prematura es la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años de edad. Se caracteriza por hipogonadismo hipergonadotrófico y amenorrea u oligomenorrea. Su etiología es multifactorial, pudiendo deberse a causas iatrogénicas, genéticas, metabólicas, autoinmunes y ambientales; siendo de origen idiopático en el 90 % de los casos.

Su incidencia es de 1 cada 100 mujeres menores de 40 años y 1 cada 1000 mujeres menores de 30 años.

En la actualidad no existe un único marcador que se pueda utilizar para calcular la reserva ovárica; sin embargo, en los últimos años la hormona antimülleriana ha demostrado presentar algunas ventajas respecto a los biomarcadores clásicamente utilizados. Además, diversos estudios indican que existe una correlación positiva entre los niveles de esta hormona y el recuento de folículos antrales, que es, por el momento, el método más confiable para evaluar reserva ovárica debido a las actuales dificultades técnicas para la determinación de hormona antimülleriana.

Premature ovarian insufficiency**A B S T R A C T**

Keywords:

Antimüllerian hormone

Ovarian reserve

Premature ovarian insufficiency

Ovaric failure

Premature ovarian insufficiency, the loss of ovarian function before the age of 40 years, is characterized by hipergonadotrophic hipogonadism and amenorrhea or oligomenorrhea. The etiology is multifactorial, and can be due to genetic, metabolic, autoimmune, environmental or iatrogenic causes, being idiopathic 90% of cases.

It's estimated that premature ovarian insufficiency affects 1 in 100 women younger than 40 years and 1 in 1000 women younger than 30 years.

Currently there is not a single marker that can be used for estimate ovarian reserve in this patients; however, in recent years antimüllerian hormone has proved to have some advantages over other classical biomarkers. Moreover, several studies indicate a positive correlation between antimüllerian hormone concentration and antral follicle count, considered nowadays the most reliable method for ovarian reserve estimation.

INTRODUCCIÓN

La menopausia, definida como el cese menstrual permanente, es un proceso fisiológico que en el 90 % de las mujeres ocurre entre los 45 y 55 años, con una edad media de 51 años¹. Es debida a la pérdida irreversible de la función ovárica. La edad media de aparición está determinada, principalmente, por factores genéticos, con poca influencia de factores ambientales. El término menopausia precoz describe la aparición de la menopausia antes de los 40 años, y puede ser de origen espontáneo o iatrogénico¹.

Con insuficiencia ovárica prematura (IOP) se hace referencia a un grupo de condiciones similares que se acompañan de un hipogonadismo hipergonadotrófico y amenorrea u oligomenorrea, antes de los 40 años de edad¹. Si bien se han usado otros términos para describirla, como “fallo ovárico precoz” o “menopausia precoz”, se prefiere IOP ya que da idea de un espectro continuo de insuficiencia, de la variabilidad clínica del cuadro y de su posible reversibilidad, hallándose función residual hasta en el 50% de las mujeres afectadas y embarazos espontáneos en aproximadamente el 5% a 10% de ellas^{1,2,3}.

La IOP es una condición que cambia la vida de las mujeres que la padecen, con consecuencias físicas y psicológicas profundas³. Su incidencia aproximada es de 1 en 100 entre mujeres menores de 40 años, y de 1 en 1000 entre menores de 30 años⁴.

La hormona antimülleriana (HAM) fue descrita como un factor de crecimiento producido por los testículos embrionarios para inducir la regresión de los conductos de Müller durante la diferenciación sexual masculina. A partir de 1990 fue identificada en mujeres como marcador de reserva ovárica (RO)⁵. De hecho, la HAM es el biomarcador más temprano y más preciso que refleja la caída cuantitativa del capital folicular, por lo que podría ser un marcador bioquímico útil para detectar mujeres propensas a desarrollar una disminución temprana de la RO, o IOP, antes de volverse sintomáticas⁶. El objetivo de esta monografía es describir la IOP y la utilidad de la determinación de HAM en la misma.

Maduración Folicular

La foliculogénesis es el proceso de maduración de un folículo desde su estado primordial, hasta el preovulatorio⁵. Es un proceso continuo, complejo y altamente organizado que requiere alrededor de un año para completarse^{4,7}, y que puede dividirse en dos fases: (i) preantral, independiente de las gonadotropinas, que comprende desde el estadio de folículo primordial al de folículo preantral, y (ii) antral, dependiente de gonadotropinas, que comprende desde el estadio de folículo antral hasta el de preovulatorio⁷.

El folículo consiste en la gameta (ovocito) rodeada de células de soporte: las células de la granulosa y las células de la teca, importantes para su crecimiento y desarrollo, y están reguladas por la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Además, sintetizan y secretan hormonas, factores de crecimiento, y factores de diferenciación como inhibina, FOXL2, factor de crecimiento insulinosimil tipo I (IGF-1), melatonina, hormonas esteroideas, proteína morfogénica ósea 15 (BMP15), y factor de diferenciación 9 (GDF9)⁴.

El número de folículos primordiales alcanza un máximo de 2.000.000 al nacimiento⁴. De estos, más del 99% sufrirá atresia y sólo alrededor de 400 alcanzarán el estadio final de maduración⁸.

Durante la vida fértil de la mujer, un pequeño grupo de folículos primordiales salen de su estado de quiescencia y entran en la fase preantral (este proceso dura unos 300 días), a partir del cual la maduración se hace dependiente de FSH. Durante esta etapa (de aproximadamente 40 a 50 días de duración), los folículos que fueron reclutados irán sufriendo atresia progresiva hasta que quede un único folículo dominante, que será el que ovulará⁷. Cuando el folículo completa su maduración, el ovocito se libera hacia las trompas de Falopio, donde puede ser fecundado y luego implantado en el útero⁴.

HAM y su rol en la fisiología ovárica

La HAM es una glicoproteína homodimérica que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), y se expresa en mujeres desde la semana 36 de gestación. Es secretada por las células de la granulosa de los folículos primarios siendo su expresión máxima en los folículos preantrales y antrales pequeños de entre 2 y 8 mm, constituyendo de esta manera un marcador temprano de crecimiento folicular. Tan pronto como estos folículos entran en un estadio dependiente de FSH, con un tamaño de 8 a 10 mm, cesa la expresión de HAM^{5,9,10}. La HAM tendría un rol en la regulación intraovárica de la sensibilidad a la FSH y se considera que juega un papel inhibitorio en el reclutamiento folicular, controlando el número de folículos primordiales que entran en crecimiento, y disminuyendo la sensibilidad de los folículos antrales a la FSH, durante la fase de crecimiento dependiente de gonadotropinas⁵. Su participación en la selección folicular es a través de la reducción de la expresión del CYP19a1, aromatasas inducida por FSH, así como la disminución del promotor II de la aromatasas específica de ovario, lo que genera una reducción en el estradiol, con la consecuente detención de la maduración folicular¹¹.

Etiología De La Iop

La IOP es un desorden heterogéneo y multifactorial cuya etiología no se conoce claramente, y por lo general permanece sin identificar en la mayoría de los casos¹². Puede ocurrir de forma espontánea o idiopática (90% de los casos), denominándose IOP primaria, o como consecuencia de la ooforectomía, el tratamiento con agentes citotóxicos o radiación, en cuyo caso se denomina IOP secundaria (o iatrogénica)¹³. Las causas pueden clasificarse en aquellas de origen genético y no genético^{1,12,13}. Los mecanismos fundamentales que, en principio, podrían llevar a una insuficiencia ovárica pueden clasificarse en tres: pool inicial de folículos primordiales reducido, depleción acelerada de folículos, o disfunción folicular³.

Iop De Causa Genética

Defectos en el cromosoma X

Los rearrreglos del cromosoma X representan la principal causa de amenorrea primaria asociada con disgenesia gonadal^{1,12}. Se han descrito defectos que involucran al cromosoma X y loci relacionados con el desarrollo y viabilidad de ovocitos en un 12-14% de las mujeres con IOP, siendo mayor la frecuencia entre aquellas que cargan con historia familiar de IOP, o que presentan amenorrea primaria (50%)^{1,3}.

El síndrome de Turner, cuya causa más frecuente es una monosomía del X (45X), tiene una incidencia de 1:2500 nacidas

vivas, y se asocia a una rápida degeneración folicular, que lleva generalmente a una IOP antes de que ocurra la menarca. Clínicamente estas pacientes se presentan con amenorrea primaria, baja estatura e infantilismo sexual. En el síndrome de Turner mosaico (45X/46XX), sin embargo, las pacientes pueden presentar un fenotipo más leve, con amenorrea secundaria e hipogonadismo hipergonadotrófico^{3,12}. El cariotipo en aproximadamente el 50% de las pacientes con síndrome de Turner muestra una monosomía X universal (45, X), seguida en frecuencia por isocromosomas del brazo largo del cromosoma X de forma universal [46, X, i(X) (q10)] y finalmente por los mosaicismos de la monosomía X y el isocromosoma Xq [i(Xq)]. El isocromosoma Xq, resulta en una constitución cromosómica desbalanceada. Se manifiesta con disgenesia gonadal (ovarios en cintilla) y características tipo Turner. Constituye una causa poco frecuente de IOP^{1,3}.

Muchas microdeleciones, no detectadas por el cariotipo convencional, fueron halladas en pacientes con IOP1, en ambos brazos del cromosoma X.^{3,14,15}

La mutación más frecuentemente asociada a IOP es la premutación en el gen del Retraso Mental Frágil 1 (Gen FMR1), localizado en Xq27.3. Este gen contiene una repetición inestable CGG dentro de la región 5' UTR la cual presenta, en individuos normales, una variación de 6 a 54 repeticiones, y que puede expandirse durante la transmisión a la siguiente generación³.

Los individuos con un número de repeticiones entre 55-200 se consideran portadores de la premutación¹. La expansión anormal del triplete CGG (mutación completa, más de 200 repeticiones) está asociada al Síndrome de X frágil, desorden neurológico ligado al X³.

Se estima que aproximadamente el 23% de las mujeres portadoras de la premutación desarrollarán IOP, y la tasa de disfunción ovárica depende del número de repeticiones, aunque la relación no es lineal^{1,3}. El mecanismo molecular de la causa de IOP en estas mujeres no está dilucidado, aunque se especula que la premutación del FMR1 puede dar lugar a un RNA con ganancia de función que resulta perjudicial para la dinámica folicular¹.

Desórdenes genéticos autosómicos

La disgenesia gonadal sin anomalías fenotípicas se asocia a desórdenes autosómicos, usualmente recesivos, con variación en la penetrancia. La identificación de los genes asociados es, por lo general, dificultosa. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en genes involucrados en la función de las hormonas sexuales (CYP17A1, CYP19, receptores de FSH o LH, etc), en la foliculogénesis (GDF9), o en la atresia folicular (FOXL2, NOBOX, FIGLA). Estas mutaciones no son frecuentes en la práctica clínica, pero si se hallan son importantes en el consejo familiar^{1,3}.

Algunos síndromes hereditarios raros se asocian ocasionalmente a IOP (Síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo I, Leucodistrofia ovárica, Ataxia Telangiectasia, entre otros). En la mayoría de los casos se presentan como amenorrea primaria, aunque la presentación puede ser tardía en los fenotipos leves.³

IOP asociada a anomalías metabólicas

Una variedad de defectos enzimáticos hereditarios se han asociado a disfunción folicular, llevando finalmente al desarrollo de insuficiencia ovárica. Entre estos, la deficiencia de Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (galactosemia) lleva a la acumulación de galactosa en los tejidos y estos pacientes presentan un hipogonadismo hipergonadotrófico. Se ha propuesto que la galactosa-1-fosfato u otro metabolito de la galactosa inducirían la apoptosis de los ovocitos o las células del estroma ovárico. Dado que la galactosemia se manifiesta y requiere tratamiento a una edad temprana, es poco probable que se presente sólo como IOP en una mujer adulta.^{1,12}

Otros déficits enzimáticos que se han asociado a IOP incluyen enzimas involucradas en la esteroidogénesis, como la 17,20-desmolasa (CYP17A1) y mutaciones que afectan la actividad de la aromatasa.¹

IOP autoinmune

La IOP autoinmune (aproximadamente 5% de los casos) se asocia con autoanticuerpos ováricos, adrenales o contra otras células esteroideogénicas, e histológicamente con ooforitis linfocítica.³ Se piensa que la autoinmunidad adrenal representa el 60-80% de IOP autoinmune. La búsqueda de autoanticuerpos ováricos no se considera de valor diagnóstico ya que los mismos se encuentran en aproximadamente el 50% de las pacientes con IOP, no correlacionan con la presencia o severidad de ooforitis⁴, y además, son altamente prevalentes (31%) entre mujeres sanas.³

Hasta el momento, no se han identificado marcadores confiables para diagnosticar autoinmunidad no adrenal.³

IOP iatrogénica

Puede ser la consecuencia de tratamiento oncológico o quirúrgico de los ovarios.⁴ Menos frecuentemente, puede desarrollarse después del tratamiento de afecciones ginecológicas benignas como endometriosis, síndrome premenstrual, u otras condiciones no malignas que requieran trasplante de médula ósea (beta talasemia, anemia falciforme). Puede ocurrir IOP como consecuencia de la alteración del flujo sanguíneo ovárico después de una histerectomía o de una embolización de la arteria uterina.³

IOP asociada a infecciones

No hay evidencia concluyente sobre este punto. Se ha asociado la IOP a infecciones como paperas, varicela, tuberculosis, malaria, infecciones por HIV (o la terapia antirretroviral), por citomegalovirus, o por Shigella^{1,4,16}

IOP desencadenada por factores ambientales

Los disruptores endócrinos parecen tener un rol importante en el inicio de mecanismos que podrían llevar a una alteración en las funciones reproductivas, infertilidad e IOP. El efecto se da a través de receptores de estrógenos (ERs) y receptores de hidrocarburos aromáticos (AhR), afectando a la RO.

Los mecanismos propuestos son: 1- Inducción de atresia folicular durante el crecimiento folicular por medio del aumento del estrés oxidativo y de apoptosis, 2- Alteración de las vías de señalización influyendo en la foliculogénesis, 3- Aumento en el reclutamiento de folículos primordiales, 4- Alteraciones epigenéticas, ya que las modificaciones en la metilación del ADN alterarían la función ovárica.

Debido a que la foliculogénesis comienza en el desarrollo fetal, la exposición ambiental y el estilo de vida de la madre, podrían impactar directamente en la RO de las dos siguientes generaciones, llevando a afecciones transgeneracionales. Sin embargo, no hay evidencia de la existencia de herencia transgeneracional de alguna disfunción ovárica causada por contaminantes ambientales.¹⁷

IOP de causa desconocida

En la mayoría de los casos, la causa de IOP es desconocida. Se han identificado varios genes candidatos, pero las mutaciones que podrían llevar a IOP fueron encontradas en una minoría de las pacientes y aún debe establecerse la prevalencia de otras mutaciones candidatas.⁴

PRESENTACION CLINICA

Si el inicio se da a edades tempranas, se puede presentar como pubertad tardía o interrupción de la progresión de la pubertad. Pueden ser indicadores, la ausencia del desarrollo mamario, o ausencia de menarca. En estos casos se debe hacer diagnóstico diferencial de otras causas de amenorrea primaria o pubertad tardía.¹⁷

Las mujeres afectadas generalmente se presentan con amenorrea secundaria, irregularidad menstrual o subfertilidad, con o sin síntomas de estrógeno-deficiencia como sudoración nocturna, sofocos, taquicardia, sequedad vaginal, dispareunia, e infecciones urogenitales recurrentes¹⁹ (hasta un 25% de las mujeres no experimenta los síntomas clásicos de la

menopausia).³ Si bien una pequeña proporción se presenta con amenorrea primaria, la mayoría desarrolla su menarca a una edad promedio normal, continuando con ciclos menstruales regulares, y luego con oligomenorrea o amenorrea repentina.³ En algunos casos, la amenorrea secundaria se diagnostica después de discontinuar el uso de anticonceptivos orales.⁴ Se intensifican cambios tanto a nivel psicológico como emocional (labilidad emocional, irritabilidad, o trastornos del sueño), ya que se producen cambios en el sistema nervioso central como la alteración de las concentraciones de neurotransmisores (norepinefrina, dopamina, serotonina), neuropéptidos (opioides) y neuroesteroides. También es de considerar el impacto de la deficiencia de andrógenos, que podría afectar la actividad sexual, energía y humor.¹⁹

DIAGNÓSTICO

La definición de IOP más aceptada es la que considera la siguiente tríada: Edad menor de 40 años, alteraciones menstruales con más de 3 meses de duración (oligomenorrea, amenorrea),

FSH en niveles menopáusicos (repetida en 2 meses consecutivos, con una diferencia de 30-45 días)². Se recomienda una ecografía transvaginal al inicio de la evaluación: si se encuentra una relación tamaño/volumen ováricos normales, y un recuento alto de folículos ováricos antrales, el diagnóstico de IOP será menos probable.^{2,19} En caso de amenorrea o cambios de períodos regulares a irregulares durante por lo menos 3 meses consecutivos, en ausencia de uso de anticonceptivos orales, se debe realizar una evaluación completa de la historia clínica ginecológica y obstétrica, incluyendo antecedentes de cirugía uterina, presencia de síntomas de menopausia, antecedentes familiares de menopausia temprana, y se debe evaluar problemas de fertilidad y enfermedades autoinmunes.¹⁹

El examen físico debe enfocarse en los rasgos anatómicos, presencia de caracteres sexuales secundarios y desarrollo mamario.

El diagnóstico diferencial debe incluir embarazo, alteraciones en el eje tiroideo, hiperprolactinemia, síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, entre otras.¹⁹

El diagnóstico temprano y tratamiento son críticos para prevenir los efectos adversos de la deficiencia de estrógenos, ya que las mujeres afectadas tienen mayor riesgo de una serie de secuelas crónicas entre las que se incluyen osteoporosis y enfermedad cardiovascular.²⁰

HAM COMO MARCADOR DE RO

La RO es un concepto que evalúa la capacidad reproductiva en función de la calidad y cantidad de folículos ováricos.²¹

Debido al tamaño y ubicación de los folículos latentes, no es posible la evaluación directa del pool. Por lo cual, para cuantificar la cantidad de folículos en crecimiento se puede recurrir al recuento folicular antral (RFA) o a la determinación de sustancias producidas por los folículos en desarrollo (HAM, Inhibina B)^{22,23}.

El RFA es considerado el método más confiable para evaluar la RO.⁹ Consiste en la suma de los folículos antrales que miden entre 2–10 mm de diámetro en ambos ovarios, evaluados mediante ecografía transvaginal en etapa folicular temprana.²⁴ Este parámetro disminuye con la edad, reflejando el pool de folículos primordiales remanentes. Sin embargo, este método presenta elevada variabilidad intra e interciclo, es operador dependiente y tiene inconsistencias mecánicas. Su evaluación se debe realizar en etapas foliculares tempranas, ya que la presencia de folículos grandes o cuerpos lúteos interfieren con la precisión en la visualización y su estimación. Por otro lado, no permite diferenciar entre los folículos sanos y los atrésicos. Además, esta técnica no es aplicable en mujeres que han sido sometidas previamente a cirugía ovárica, en obesas, o en mujeres que no han iniciado relaciones, ya que se encuentra obstaculizada la visualización de folículos pequeños.⁹ Diversos estudios sugieren que HAM se correlaciona bien con el RFA basal.²⁵

Tradicionalmente la **FSH** ha sido el biomarcador de elección para evaluar RO.⁹ La secreción de esta hormona es estimulada de manera pulsátil por la GnRH e inhibida mediante retroalimentación negativa por la inhibina B y el estradiol. Como el pool folicular disminuye con la edad, la concentración de inhibina B disminuye, llevando a la pérdida de la retroalimentación negativa y el consecuente aumento de la FSH.²⁵

Aunque la FSH es el marcador ovárico más ampliamente reconocido, no es la mejor opción. En primer lugar, como se secreta de forma pulsátil exhibe fluctuaciones inter e intracíclicas, por lo que medirla solamente el día 3 a 5 del ciclo podría resultar insuficiente siendo necesario evaluarla en días posteriores.^{9,25} En segundo lugar, la evaluación de FSH, estradiol e Inhibina B tienen baja sensibilidad para detectar en forma precoz una disminución de la RO, obteniendo valores anormales una vez que la reducción es crítica.^{9,24}

Los niveles séricos de HAM son detectables desde el nacimiento y aumentan ligeramente hasta la pubertad. Los mayores valores se obtienen entre los 23 y 25 años, luego, a medida que aumenta la edad, estos niveles van disminuyendo gradualmente hasta ser indetectables en la menopausia.^{5,9}

La evaluación de la HAM presenta varias ventajas respecto a otros marcadores. A diferencia de la inhibina B, FSH, estradiol y el RFA, puede ser medida en cualquier momento del ciclo ya que sus concentraciones no son afectadas por la variación intra e interciclo.^{5,9,26} Además, presenta mejor reproducibilidad comparada con la inhibina B y la FSH.²⁷ Es independiente del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y no es afectada por

desórdenes hipofisarios como amenorrea secundaria o hiperprolactinemia.^{5,24,25}

Ha surgido como un indicador temprano de disminución de la RO ya que sus niveles disminuyen en forma paralela a esta, tornándose indetectables 5 años antes de la menopausia¹⁰

En un estudio longitudinal en mujeres normo-ovulatorias, la HAM demostró ser un mejor marcador para predecir el período de transición hacia la menopausia que los marcadores clásicos de la RO⁵. Aunque la edad y el RFA también se asociaron significativamente con el tiempo hasta la menopausia, sólo la HAM se mantuvo como un marcador significativo⁵. Cabe señalar que, en pacientes jóvenes que reciben quimioterapia, la inhibina B y el estradiol permanecen sin cambios mientras que HAM cae drásticamente, con un modesto aumento en el nivel de FSH. Así, en la ovotoxicidad inducida por quimioterapia, la determinación de HAM es la más indicada⁹.

Pruebas disponibles

La medición de HAM fue reportada por primera vez en 1990 con el desarrollo de un ELISA con sensibilidad de 0,5 ng/ml, la cual fue mejorando con el desarrollo de nuevos ensayos con sensibilidad entre 0,1 y 0,08 ng/ml [ELISA HAM Gen II (Beckman-Coulter, Inc), Ultra-Sensitive HAM/MIS ELISA kit (Ansh Labs, USA)]¹¹.

En los últimos años se incorporaron al mercado nuevos equipos automatizados: Access HAM assay (Beckman-Coulter Diagnostics, USA), y Elecsys® HAM Immunoassay (Roche Diagnostics International Ltd, USA)^{26,28}, presentando un límite de cuantificación de 0,01 ng/ml.

Estos equipos fueron comparados con el ELISA HAM Gen II en distintos trabajos, demostrando una buena correlación. Los valores obtenidos con el Ansh Labs Ultra-Sensitive HAM/MIS ELISA fueron sistemáticamente mayores que los obtenidos con el ELISA Gen II o Access, mientras que aquéllos resultados obtenidos con Elecsys fueron sistemáticamente menores que los obtenidos con Access. Esto implica que, si bien los métodos disponibles son válidos para la aplicación clínica, las diferencias en los resultados sugieren ser atribuibles a la calibración²⁶.

Actualmente no existe un estándar internacional para HAM, por lo cual resulta imposible unificar las calibraciones entre las distintas plataformas analíticas, y de esta forma, poder establecer valores de corte universales y umbrales de decisión clínica^{26,29}.

La variabilidad debe ser contextualizada con el hecho de que la determinación de HAM es el mejor marcador disponible para evaluar aspectos cuantitativos de la RO⁶. Por estas razones los médicos deben reconocer que los valores de HAM son laboratorio específico y no deben ser intercambiados ni comparados entre distintos ensayos.

Sin embargo, no se debe utilizar la determinación de HAM

como único marcador de reserva ovárica, y hay que considerar reevaluar su valor si no es consistente con el cuadro clínico⁶.

CONCLUSIÓN

La IOP es una condición heterogénea asociada a mayor morbimortalidad cardiovascular y osteoporosis, así como también a dificultades psicosociales y reproductivas, por lo que es necesario un diagnóstico precoz y una atención integral multidisciplinaria con seguimiento a largo plazo. En la mayoría de los casos, la causa que la origina permanece desconocida.

La HAM es considerada el biomarcador más precoz y preciso de la caída cuantitativa de la RO. Por lo tanto, podría tener un significado clínico para detectar mujeres propensas a desarrollar una disminución del capital folicular, o insuficiencia ovárica primaria, antes de presentar síntomas. Esto resulta notable ya que la posibilidad de utilizar marcadores que pudieran predecir el período fértil de una mujer ha ganado importancia en el marco de una sociedad que va atrasando la maternidad. Sin embargo, es imperioso que los organismos competentes desarrollen un estándar internacional para lograr la armonización de los ensayos vigentes y maximizar su utilidad clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Cox L, Liu J. Primary ovarian insufficiency: an update. *International journal of women's health* 6:235-243, 2014
2. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llanea P, Sánchez-Borrego R. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas* 80:220–225, 2015
3. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's Health* 11(2):169–182, 2015
4. Jankowska K. Premature ovarian failure. *Menopause Review* 16(2):51-56, 2017
5. Visser JA, Schipper I, Laven JSE, Themmen APN. Antimüllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nature Reviews Endocrinology* 8(6), 331-341, 2012
6. Leader B, Baker VL. Maximizing the clinical utility of antimüllerian hormone testing in women's health. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 26(4):226-236, 2014
7. Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology-E-book: Adult and Pediatric*. (Sixth Edition) Elsevier Health Sciences. China, 2010
8. Scaglia, J. Falla ovárica prematura. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 44:242-247, 2007

9. **Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R.** Anti-Müllerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Disease Markers*, Article ID 5246217, 1-9, 2016
10. **Iwase A, Nakamura T, Osuka S, Takikawa S, Goto M, Kikkawa F.** Antimüllerian hormone as a marker of ovarian reserve: What have we learned, and what should we know? *Reproductive Medicine and Biology* 15:127-36, 2016
11. **Dewailly D., Andersen C.Y., Balen A., Broekmans F., Dilaver N., Fanchin R., Griesinger G., Kelsey T.W., La Marca A., Lambalk C., Mason H., Nelson S.M., Visser J.A., Wallace W.H. Anderson R.A.** The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in woman. *Human Reproduction* 20(3):370-385, 2014
12. **De Vos M, Devroey P, Fauser B.** Primary ovarian insufficiency. *The Lancet* 376(9744):911-921, 2010
13. **Zangmo R, Singh N, Sharma J.** Diminished ovarian reserve and premature ovarian failure: A review. *Journal of minimal stimulation IVF* 3(2):46-46, 2016
14. **Persani L, Rossetti R, Di Pasquale E, Cacciatore C, Fabre S.** The fundamental role of bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and its involvement in female fertility disorders. *Human reproduction update* 20(6):869-883, 2014
15. **López Villaverde V, Flores Aznar E, Romeu Sarrió A.** Guía de Práctica Clínica 9: Estudio de la Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP) e Insuficiencia Ovárica Oculta (IOO). En *Guías de Práctica Clínica SEF-SEGO*. Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). España, 1-21, 2015
16. **Maiti GD.** Chapter 13: Premature Ovarian Failure: A Chronic Debilitating Condition of Womanhood. En: *Manual of Cytogenetics in Reproductive Biology (First Edition)*. Pankaj T. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India, página 113, 2014
17. **Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, Leandri RD.** Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health* 16, Article number 37, 1-18, 2017
18. **Lahoti A, Prasannan L, Speiser PW.** Chapter 4: Premature Ovarian Failure. En: *Abnormal Female Puberty: A Clinical Casebook (First Edition)*. Appelbaum HL (ed). Springer International Publishing, Switzerland, página 67, 2016
19. **Luisi S, Orlandini C, Regini C, Pizzo A, Vellucci F, Petraglia F.** Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *Journal of Endocrinological Investigation* 38(6):597-603, 2015
20. **Hewlett M, Mahalingaiah S.** Update on Primary Ovarian Insufficiency. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*. 22(6):483-489, 2015
21. **Hernández C, Castelo-Branco C.** Early menopause: A hazard to a woman's health. *Indian Journal of Medical Research* 143:420-27, 2016.
22. **Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N.** A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility* 93(3):855-864, 2010
23. **Broekmans F, Knauff E, te Velde E, Macklon N, Fauser B.** Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 18(2):58-65, 2007
24. **Silva CA, Yamakami LYS, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E.** Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmunity Reviews* 13: 427-30, 2014.
25. **Magee BA, Reid RL.** A Pragmatic Approach to Hormonal Testing in the Assessment of Disorders of Female Reproduction. *International Journal of Women's Health Wellness* 2(3):2-6, 2016.
26. **Li HWR, Wong BPC, Ip WK, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY.** Comparative evaluation of three new commercial immunoassays for anti-Müllerian hormone measurement. *Human Reproduction* 31(12):2796-2802, 2016
27. **Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CCM, Laven JSE, Goverde AJ, Broekmans FJM, Themmen APN, de Jong FH, Fauser BCJM.** Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94: 786-792, 2009.
28. **Van Helden J., Weiskirchen R.** Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Human Reproduction* 30(8):1918-1926, 2015
29. **Nelson SM, Pastuszek E, Kloss G, Malinowska I, Liss J, Lukaszuk A, Plociennik L, Lukaszuk K.** Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays. *Fertility and Sterility* 104(4):1016-1021, 2015

RAEM REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

www.raem.org.ar