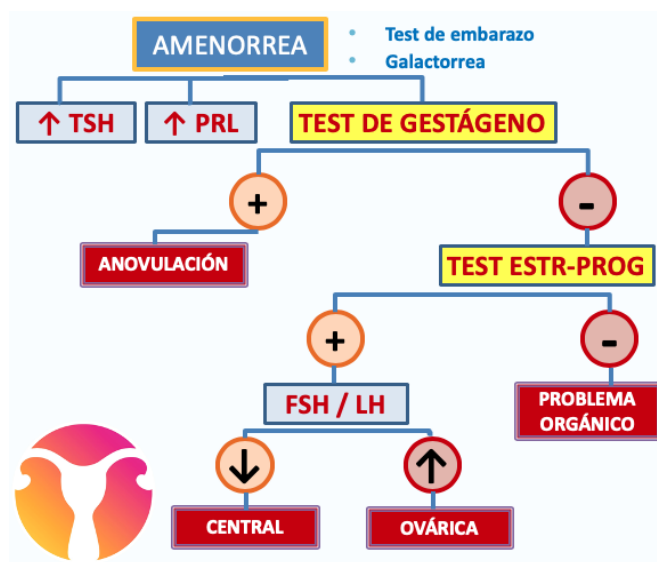




AMENORREA OVÁRICA

Como se explica en el tema «Amenorrea: aproximación diagnóstica», la amenorrea de origen ovárico se produce cuando el ovario no proporciona suficiente estradiol. Como consecuencia, desaparece la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis y aumentan las concentraciones de FSH y, generalmente en menor medida, de LH. El patrón analítico característico es, por tanto, un hipogonadismo hipergonadotrópico.

Como se explica en temas previos, en el algoritmo diagnóstico de la amenorrea, una vez descartados el embarazo, las alteraciones tiroideas y la hiperprolactinemia, se realiza un test de gestágenos. La aparición de sangrado por privación sugiere una producción estrogénica suficiente y orienta hacia la anovulación. Cuando el test es negativo, el test de estro-gestágenos puede diferenciar entre hipoestrogenismo y una alteración anatómica del tracto de salida.

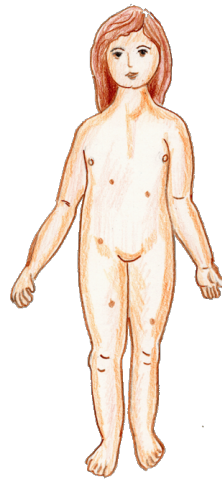


Algoritmo diagnóstico de la amenorrea.

En caso de no producirse sangrado por un hipoestrogenismo, una concentración elevada de FSH acompañada de estradiol bajo orienta hacia una causa ovárica. La ecografía pélvica también puede realizarse, ya que permite valorar el útero, el grosor endometrial, el volumen ovárico y la presencia de folículos antrales.

INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA

La denominación fallo ovárico prematuro se ha utilizado tradicionalmente para describir la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Sin embargo, actualmente suele preferirse el término insuficiencia ovárica primaria —IOP—, ya que la actividad ovárica no siempre desaparece de forma definitiva. Algunas pacientes conservan folículos funcionales y pueden presentar ovulaciones intermitentes, menstruaciones ocasionales e incluso gestaciones espontáneas.

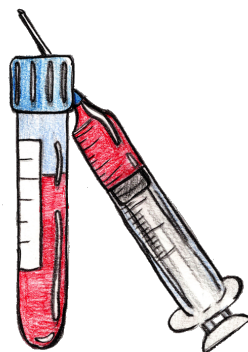


DIAGNÓSTICO

la IOP se caracteriza por la aparición antes de los 40 años de amenorrea o ciclos menstruales irregulares, asociados a una elevación de FSH. Históricamente se estimaba que afectaba aproximadamente al 1 % de las mujeres, aunque estudios más recientes sugieren que su prevalencia global podría aproximarse al 3-4 %, con diferencias geográficas y metodológicas importantes.

Una única determinación puede resultar suficiente cuando el cuadro clínico y analítico es concordante. Si existen dudas, puede repetirse la FSH aproximadamente 4-6 semanas después.

Una concentración baja de estradiol apoya la existencia de hipoestrogenismo, pero no debería utilizarse de forma aislada para establecer el diagnóstico. La hormona antimülleriana puede ser muy baja o indetectable, aunque no se considera la prueba diagnóstica principal. Puede resultar útil cuando la FSH es equívoca o existe una discordancia entre la clínica y los resultados.



Los anticonceptivos hormonales y otros tratamientos con estrógenos o gestágenos pueden ocultar las irregularidades menstruales y reducir la FSH. En algunas pacientes puede ser necesario suspenderlos antes de confirmar el diagnóstico, valorando individualmente el riesgo de embarazo y la repercusión de la retirada.

La IOP puede presentarse como amenorrea primaria cuando el agotamiento o la disfunción folicular aparecen antes de la pubertad. En estos casos pueden



existir ausencia de desarrollo mamario, infantilismo genital y falta del estirón puberal.

CAUSAS

la mayoría de las pacientes no se identifica una causa concreta. No obstante, la investigación etiológica puede reconocer alteraciones genéticas, cromosómicas, autoinmunes o iatrogénicas.

La causa genética más frecuente es el síndrome de Turner (monosomía del X), que en ocasiones se puede presentar como mosaicismos menos evidentes. Por eso, en las pacientes con IOP no iatrogénica suele recomendarse un análisis cromosómico, independientemente de su edad. (La limitación histórica del cariotipo a mujeres menores de 30 años ya no se recomienda).

También suele proponerse el estudio de la premutación del gen FMR1 en todas las pacientes con IOP no iatrogénica, incluso en ausencia de antecedentes familiares.

La autoinmunidad también puede participar en algunos casos. La IOP puede asociarse a insuficiencia suprarrenal autoinmune, enfermedad tiroidea, diabetes mellitus tipo 1 y otros trastornos autoinmunes.

En las pacientes con una IOP de causa desconocida puede solicitarse una TSH, la determinación de anticuerpos frente a la 21-hidroxilasa. (La determinación sistemática de anticuerpos antitiroideos presenta menor utilidad debido a su elevada prevalencia en la población general).

CONSECUENCIAS

El diagnóstico tiene implicaciones que van más allá de la fertilidad. El hipoestrogenismo prolongado puede asociarse a:

- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Mayor riesgo de osteoporosis y fracturas.
- Alteraciones de la función endotelial y del perfil cardiovascular.
- Síntomas genitourinarios y disfunción sexual.
- Cambios en el estado de ánimo, ansiedad y repercusión sobre la calidad de vida.
- Posible aumento del riesgo de deterioro cognitivo cuando la deficiencia estrogénica aparece a edades muy tempranas.

*Puede ser razonable realizar una densitometría ósea en el momento del diagnóstico.

TRATAMIENTO

la terapia hormonal suele recomendarse hasta la edad habitual de la menopausia natural, incluso en ausencia de sofocos, siempre que no existan contraindicaciones. Su objetivo no es únicamente aliviar los síntomas, sino sustituir la producción hormonal que fisiológicamente correspondería a la edad de la paciente.



Puede utilizarse estradiol oral o transdérmico. Las guías actuales sugieren dosis sustitutivas suficientes para proteger el hueso, (2 mg diarios de estradiol oral o 100 µg diarios de estradiol transdérmico), aunque la dosis puede ajustarse según la edad, los síntomas y la tolerancia.

En las pacientes con útero, el estrógeno debería acompañarse de un gestágeno para proteger el endometrio. Puede utilizarse un régimen secuencial, que permite un sangrado por privación periódico, o un régimen continuo. La terapia hormonal sustitutiva no proporciona anticoncepción. Dado que puede persistir una actividad ovárica intermitente, las pacientes que no deseen embarazo pueden necesitar un método anticonceptivo.

Los anticonceptivos hormonales combinados constituyen una alternativa cuando se desea anticoncepción o cuando la paciente prefiere este tratamiento.

FERTILIDAD

la IOP reduce de forma considerable la probabilidad de concepción natural, pero no equivale necesariamente a esterilidad definitiva. La ovulación puede reaparecer de forma impredecible. No existe actualmente ningún tratamiento que haya demostrado restaurar de manera fiable la actividad folicular o aumentar la tasa de gestación espontánea.



La donación de ovocitos constituye la opción con mayor tasa de éxito cuando se desea gestación y la reserva folicular está agotada. La criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico suele tener mayor utilidad antes de que se desarrolle la insuficiencia, especialmente cuando existe un riesgo previsible por tratamientos médicos o antecedentes familiares.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Las alteraciones cromosómicas son relativamente frecuentes en pacientes con amenorrea primaria. Una proporción relevante de las adolescentes con amenorrea primaria e hipogonadismo hipergonadotrópico presenta alguna forma de disgenesia gonadal.



SÍNDROME DE TURNER

se produce por la ausencia total o parcial de uno de los cromosomas X. El cariotipo clásico es 45,X, aunque son frecuentes los mosaicismos y las alteraciones estructurales del cromosoma X.

Las manifestaciones clásicas incluyen talla baja, cuello alado, tórax ancho, cúbito valgo, linfedema neonatal y determinadas malformaciones cardiovasculares o renales. No obstante, el espectro fenotípico es muy amplio. Algunas pacientes con mosaicismo presentan escasos rasgos somáticos, pubertad espontánea, ciclos menstruales durante varios años e incluso embarazos espontáneos.

La disgenesia gonadal provoca una pérdida acelerada de ovocitos. Muchas niñas desarrollan gónadas en cintilla y presentan ausencia de pubertad espontánea, FSH elevada y estradiol bajo. Otras conservan actividad folicular durante un periodo variable.

TRATAMIENTO

En las pacientes sin desarrollo puberal puede iniciarse una inducción progresiva con dosis bajas de estradiol, aumentando gradualmente hasta alcanzar una dosis sustitutiva adulta. Posteriormente puede añadirse un gestágeno cuando exista desarrollo endometrial suficiente o aparezca sangrado.

En una minoría de pacientes con síndrome de Turner se identifica material del cromosoma Y. Su presencia aumenta el riesgo de gonadoblastoma y disgerminoma en las gónadas disgenéticas. Tradicionalmente se indicaba una gonadectomía inmediata en todas estas pacientes. Las recomendaciones actuales favorecen una decisión individualizada sobre la indicación y el momento de la intervención, considerando el riesgo tumoral, la edad, la posibilidad de función gonadal residual, el potencial de preservación de la fertilidad y la participación informada de la paciente y su familia.

SÍNDROME DE SWYER

El síndrome de Swyer es una disgenesia gonadal completa. Las pacientes presentan un cariotipo 46,XY, pero el desarrollo testicular no se produce adecuadamente debido a alteraciones en SRY o en otros genes implicados en la determinación gonadal. (No se debe confundir con la agenesia mülleriana o síndrome de Rokitansky).

Al no existir testículos funcionales, no se produce hormona antimülleriana en cantidad suficiente. Por ello, se desarrollan el útero, las trompas de Falopio y la porción superior de la vagina. La ausencia de producción androgénica permite el desarrollo de genitales externos femeninos.

Las gónadas son disgenéticas y adoptan el aspecto de cintillas fibrosas. No producen cantidades suficientes de estrógenos, por lo que las pacientes suelen consultar por amenorrea primaria y ausencia o escaso desarrollo mamario. El vello púbico y axilar suele estar conservado, ya que la sensibilidad a los andrógenos es normal.



El perfil hormonal muestra estradiol bajo con FSH y LH elevadas. En la ecografía puede ser difícil identificar las gónadas. El diagnóstico se confirma mediante cariotipo y puede completarse con estudios moleculares.

TRATAMIENTO

se utiliza tratamiento hormonal para inducir o completar el desarrollo puberal, mantener la salud ósea y favorecer el bienestar cardiovascular y sexual. Dado que existe útero, el estrógeno debería acompañarse de un gestágeno.

Las gónadas disgenéticas con material del cromosoma Y presentan un riesgo elevado de gonadoblastoma y de transformación a disgerminoma. Por este motivo, suele plantearse la gonadectomía bilateral tras el diagnóstico.

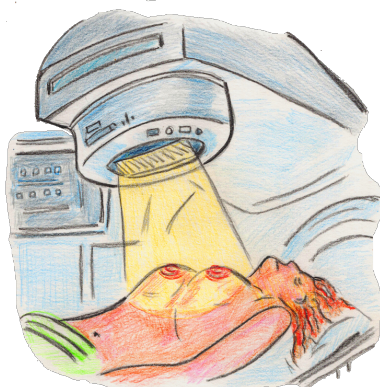
Diferenciación rápida: MRKH, insensibilidad completa a los andrógenos y síndrome de Swyer

Síndrome	Cariotipo	Gónadas	Útero / trompas	Vagina	Mamas / vello	Perfil hormonal	Presentación típica	Riesgo gonadal	Fertilidad
Rokitansky (MRKH)	46,XX	Ovarios normales	Útero ausente o rudimentario; trompas variables/ presentes	2/3 superiores ausentes o cortos	Mamas normales; vello normal	Estradiol, FSH y LH habitualmente normales	Amenorrea primaria con caracteres sexuales secundarios normales	No aumentado	Ovocitos propios; posible gestación subrogada donde sea legal
Insensibilidad completa a andrógenos	46,XY	Testículos	Ausentes	Corta, en fondo de saco	Mamas desarrolladas; vello escaso o ausente	Testosterona en rango masculino; LH normal-alta o elevada	Amenorrea primaria con mamas desarrolladas y poco vello	Bajo antes de la pubertad; gonadectomía individualizable	Sin útero ni ovocitos
Swyer	46,XY	Gónadas disgenéticas (en cintilla)	Presentes; útero pequeño	Femenina, habitualmente presente	Desarrollo mamario escaso o ausente sin tratamiento; vello normal	Estradiol bajo; FSH y LH elevadas	Amenorrea primaria y escaso desarrollo puberal	Alto riesgo de gonadoblastoma / disgerminoma	Posible gestación con ovodonación si el útero responde

Diferenciación rápida de las principales alteraciones del desarrollo gonadal.

RADIACIÓN Y QUIMIOTERAPIA

La radioterapia y determinados tratamientos sistémicos pueden producir una insuficiencia ovárica transitoria o permanente. El riesgo depende de la edad, la reserva ovárica previa, el tipo de tratamiento, la dosis acumulada y la asociación de varias terapias gonadotóxicas.





Los ovocitos son especialmente sensibles a la radiación ionizante. La irradiación pélvica y la irradiación corporal total pueden reducir de forma significativa la reserva folicular. Las mujeres de mayor edad presentan un riesgo más elevado para una misma dosis, porque parten de un número menor de folículos.

La radiación también puede afectar al útero, especialmente cuando se administra antes o durante la pubertad. El daño miometrial, vascular y endometrial puede aumentar posteriormente el riesgo de aborto, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y alteraciones placentarias.

Cuando el campo de irradiación incluye la pelvis, puede considerarse la transposición ovárica para alejar los ovarios de la zona de máxima exposición. Este procedimiento reduce, pero no elimina, el riesgo, ya que persiste la radiación dispersa y los ovarios pueden migrar nuevamente hacia la pelvis. Además, una localización abdominal alta puede dificultar posteriormente la punción folicular transvaginal.

La gonadotoxicidad de la quimioterapia varía de forma considerable. Los agentes alquilantes, como ciclofosfamida, se encuentran entre los fármacos con mayor toxicidad ovárica. Los regímenes de para trasplante de progenitores hematopoyéticos presentan también un riesgo elevado.

La recuperación de la menstruación después del tratamiento no garantiza una reserva ovárica normal ni una fertilidad conservada. Algunas pacientes recuperan ciclos durante meses o años, pero desarrollan posteriormente una menopausia temprana debido a la reducción acelerada de la reserva folicular.

Antes de iniciar un tratamiento potencialmente gonadotóxico sería recomendable proporcionar información sobre el riesgo reproductivo y facilitar una derivación rápida a una unidad de preservación de la fertilidad cuando el estado clínico y el tiempo disponible lo permitan.

Las estrategias establecidas incluyen:

- Criopreservación de ovocitos.
- Criopreservación de embriones.
- Criopreservación de tejido ovárico.
- Transposición ovárica antes de radioterapia pélvica.
- Cirugía oncológica conservadora en tumores seleccionados.

**La criopreservación de tejido ovárico ya no se considera experimental y puede resultar especialmente útil cuando no es posible retrasar el tratamiento o en niñas prepuberales.*

Los agonistas de la GnRH administrados durante la quimioterapia pueden reducir el riesgo de insuficiencia ovárica en algunas pacientes, especialmente en mujeres premenopáusicas tratadas por cáncer de mama. No deberían considerarse un sustituto de la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico, sino una medida complementaria.



OTRAS CAUSAS

Existen otras causas menos frecuentes de amenorrea ovárica, como la agenesia gonadal, determinadas enfermedades metabólicas, la ooforitis autoinmune, la extirpación quirúrgica bilateral de los ovarios, la torsión ovárica bilateral y la pérdida extensa de tejido ovárico después de cirugía repetida.

SÍNDROME DE SAVAGE

el síndrome de ovario resistente o síndrome de Savage es una entidad infrecuente caracterizada por amenorrea, estradiol bajo y gonadotropinas elevadas, a pesar de conservarse una cantidad aparentemente normal de folículos.

Puede relacionarse con variantes inactivadoras del receptor de FSH, alteraciones de la señalización gonadotropa o mecanismos autoinmunes que interfieren con la unión de FSH a su receptor. A diferencia de la IOP por agotamiento folicular, la AMH y el recuento de folículos antrales pueden estar relativamente conservados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2024;122(1):52-61.
2. Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(4):hoae065.
3. Touraine P, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Duranteau L, Sinclair AH, Tucker EJ. Premature ovarian insufficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):63.
4. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2023 Aarhus International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(6):G53-G151.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients with medical indications: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2026;125:247-59.
6. Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Onstad M, Quinn GP, et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2025. doi:10.1200/JCO-24-02782.
7. Rudnicka E, Niepsuj-Biniaś J, Młynarska-Cieślak A, Szafarowska M, Ploski R, Smolarczyk R. A risk of gonadoblastoma in familial Swyer syndrome—a case report and review of the literature. *J Clin Med*. 2024;13(3):785.
8. Yi H, Chen L, Zhang J, Wen Y, Zheng X, Chen X. Infertility management in resistant ovary syndrome: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1560981