

Monográfico de Insuficiencia Ovarica Prematura (IOP)

Coordinadora

Dra. Misericordia Guinot Gasull.

Servicio de Obstetricia Y Ginecologia Hospital de la Santa Creu y Santpau. Barcelona

- 1. Insuficiencia ovárica prematura: un conjunto de herramientas para el médico de atención primaria.** Ana Castro Pérez. Complejo Asistencial de Ávila.
- 2. THS para mujeres con insuficiencia ovárica prematura: revisión exhaustiva.** Pablo Romero Duarte. Hospital Poniente, Almería. Centro médico Vithas, El Ejido.
- 3. Salud cardiovascular en pacientes con insuficiencia ovárica prematura. Manejo de las consecuencias a largo plazo.** Esther Patricia Escamilla Galindo (facultativa especialista de área en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria).
- 4. Masa ósea en mujeres con insuficiencia ovárica prematura: un estudio que compara la terapia hormonal y los anticonceptivos orales combinados.** Beatriz Roca Comella. Hospital de Terrassa
- 5. Terapia hormonal sustitutiva en supervivientes de cáncer - revisión de la literatura.** Laura Balcells Eichenberger. Servicio de Obstetricia Y Ginecologia del Hospital de d la Santa Creu Santpau.Barcelona.

Insuficiencia ovárica prematura: un conjunto de herramientas para el médico de atención primaria

RESUMEN

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) se refiere a la pérdida de la actividad ovárica antes de los 40 años, lo que conduce a hipoestrogenismo y amenorrea. El diagnóstico de IOP en una mujer joven tiene consecuencias físicas y emocionales que pueden cambiar la vida tanto de la paciente como de su familia. Por eso, es muy importante que el diagnóstico sea correcto y que se realice de manera oportuna. Desafortunadamente, el diagnóstico y, por lo tanto, el tratamiento eficaz de la IOP a menudo se retrasa, lo que subraya la necesidad de educar a la amplia comunidad médica sobre el tema. Un panel de expertos en menopausia revisó y evaluó críticamente la literatura y presentó: el enfoque diagnóstico de la IOP, la investigación de la etiología de esta condición, la estrategia terapéutica con respecto a la terapia de reemplazo hormonal y la fertilidad, y el seguimiento y manejo a largo plazo para asegurar la calidad de vida, así como la salud urogenital, cardiovascular, ósea y mental. El objetivo final de este artículo es proporcionar un conjunto de herramientas completo para que el médico de atención primaria tenga fácil acceso a toda la información necesaria para el manejo óptimo de las mujeres con IOP, en el contexto de la medicina personalizada y basada en la evidencia.

COMENTARIO

La incidencia de la IOP se estima en el 1% de la población femenina, sin embargo esta patología suele diagnosticarse y por tanto tratarse de forma tardía. Este retraso terapéutico trae graves consecuencias en las pacientes, tanto físicas como emocionales. Conocer la IOP y realizar un buen diagnóstico es el primer paso para poder tratar adecuadamente a las pacientes que la presentan y poder prevenir las consecuencias de la entidad.

La IOP o hipogonadismo hipergonadotropo consiste en la pérdida de la actividad ovárica, con hipoestrogenismo y amenorrea, antes de los 40 años de edad. Aunque puede existir una reanudación intermitente de la actividad ovárica en un 25% de las pacientes.

Los médicos de atención primaria constituyen un pilar fundamental en el abordaje inicial de la IOP. En este artículo se exponen una serie de pasos que facilitan el diagnóstico correcto de estas pacientes. Se expone de forma clara y concisa el proceso diagnóstico para el que es importante hacer una buena anamnesis con la historia menstrual de la paciente, síntomas de IOP, historia familiar, marcadores analíticos y ecografía. Respecto a los marcadores analíticos, los valores de FSH considerados para el diagnóstico varían dependiendo de la sociedad científica oscilando desde valor mayor a 25 U/L a mayor a 40 UI/L. El valor límite de FSH para el diagnóstico más utilizado es el de > 40 UI/L, aunque la guía del UK National Institute for Health and Care Excellence utiliza > 30 UI/L y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) > 25 UI/L. Todas coinciden en repetir la analítica en unas 4 a 6 semanas para confirmar el diagnóstico (tabla 1).

Se expone el estudio de las posibles causas, desde las genéticas haciendo hincapié en el Síndrome de Turner y

Tabla 1. Diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura (IOP)
Una historia personal y familiar minuciosa es esencial para hacer el diagnóstico de IOP
Una historia familiar de IOP es común en mujeres diagnosticadas con IOP
Las causas secundarias de IOP deben ser investigadas, p.ej trastornos genéticos, trastornos autoinmunes, infecciosos (paperas/tuberculosis), iatrogénico(cirugía) y quimioterapia/radioterapia
La amenorrea puede ser intermitente o permanente y puede ocurrir antes de la menarquia (primaria) o después de que haya comenzado la menstruación (secundaria)
Se deben realizar dos pruebas de FSH>25 UI/l con al menos 4 semanas de diferencia para confirmar el diagnóstico
El diagnóstico de IOP no debe hacerse después de que solo una prueba de FSH, RFA y HAM puedan proporcionar información de apoyo para confirmar el diagnóstico

FSH: hormona estimulante del foliculo; RFA: recuento de folículos antrales; HAM: hormona antimulleriana.

el X frágil, de forma que la solicitud de un cariotipo es la prueba de elección. En el caso de la etiología autoinmune resaltan la enfermedad de Addison y la patología tiroidea autoinmune (figura 1 y tabla 2). De otras etiologías, como la infecciosa, tóxica, metabólica e iatrogénica, cabe destacar esta última, para que en pacientes con tratamientos gonadotóxicos o previamente a cirugía se les asesore acerca de la fertilidad y de su salud a corto y largo plazo como consecuencia del déficit de estrógenos. Pudiendo realizar alguna técnica para preservar la fertilidad siempre que sea posible.

Figura 1. Etiología de la Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP).

A) Etiología de la IOP

Espontánea	Inducida
Idiopática (sin causa identificable)	Iatrogénica <ul style="list-style-type: none"> Ooforectomía o quistectomía bilateral Quimioterapia: principalmente agentes alquilantes y antraciclina Radiación: de haz externo o intracavitaria Embolización de vasos ováricos
Genética <ul style="list-style-type: none"> Vinculada al cromosoma X: <ul style="list-style-type: none"> Monosomía. Trisomía. Delección. Traslocación. X frágil. Autosómica dominante 	Toxinas ambientales
Daño ovárico autoinmune	
Infecciones <ul style="list-style-type: none"> Ooforitis por paperas Tuberculosis, malaria, citomegalovirus, varicela y shigella. 	

B) Genes implicados en IOP

Categorías	Cromosomas	Genes
Mutaciones identificadas	X	FMR1, BMP15
	Genes autosómicos	ESR1,FSHR, LHR, FSHB, LHB, inhibinaA,GALT,AIRE,NOGGIN,PO LG, CYP19A1,forehead box L2 FOXO3,factor esteroideogénico 1
Mutaciones no identificadas	X	AT2, c-kit, sox3
	Genes autosómicos	MIS
Genes candidatos	X	DIAPH2, DFRX, XPNPEP2
	Genes autosómicos	ATM

Tabla 2. Investigaciones clave de la etiología de la insuficiencia ovárica prematura (las pruebas en negrita deben considerarse obligatorias).

Cribado genético: cariotipo y X frágil
Derivación para más asesoramiento/investigación genética si el fenotipo personal o familiar es compatible con el síndrome conocido
Cribado inmunológico: suprarrenal: suprarrenal anticuerpos anticorteza y 21-hidroxilasa Pruebas de función suprarrenal si el anticuerpo es positivo
Tiroides: anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea Pruebas de función tiroidea (tanto anticuerpos positivos como negativos)
Tiroides: anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea Pruebas de función tiroidea (tanto anticuerpos positivos como negativos)
Ovario: detección de anticuerpos no indicada debido a la alta tasa de falsos positivos
Otros trastornos autoinmunes: solo si lo indica el personal o antecedentes familiares
Imágenes: Ultrasonido ± RM: para evaluar la presencia/tamaño/RFA/patología ovárica (puede confirmar la deficiencia o ausencia de tejido cortical ovárico por razones congénitas o quirúrgicas, ejemplos: disgenesia/síndrome de insensibilidad a los andrógenos/cirugía de endometriosis)
Detección de infecciones: Detección de enfermedades infecciosas solo si lo indica la historia clínica
Detección de tóxicos: Guiada por la salud ocupacional y la historia clínica
Detección metabólica: Guiada por la historia clínica y familiar
Investigaciones de causas iatrogénicas: Guiada por la historia médica y quirúrgica –puede ser obvio, pero también vea la imagen de arriba

RM: resonancia magnética. RFA: recuento de folículos antrales.

Iniciar el tratamiento mejora la calidad de vida de las pacientes y previene problemas cardiovasculares y osteoporosis. Se recomienda el tratamiento individualizado con terapia hormonal de la menopausia (THM) como mejor opción, siempre teniendo en cuenta los deseos genésicos de la paciente. Ya que si se precisa anticoncepción, los anticonceptivos orales combinados con estrógenos y progesterona pueden ser una buena opción, teniendo en cuenta que dosis de 30 mcg/día de estrógenos protegen el hueso mejor que los preparados con dosis de 20 mcg/día. Otra opción para pacientes sin deseos genésicos es la terapia hormonal con DIU de levonorgestrel para protección endometrial y evitar el embarazo. Respecto a la vía de administración resaltan la vía transdérmica como vía de elección en el caso de mujeres con riesgo de trombosis, así como obesas. Además se detallan las dosis adecuadas en este tipo de pacientes que son algo mayores a las dosis de estrógenos

Tabla 3. Regímenes de terapia de reemplazo hormonal para mujeres con insuficiencia ovárica prematura.

Estrógenos	Progestágenos (solo para mujeres con útero intacto)
17b-E2 2–4 mg por vía oral o	Progesterona natural vía oral 200 mg cíclicamente o 100 mg de forma continua o
CEE 0,625–1,25 mg por vía oral o	Dihidroprogesterona 10–20 mg por vía oral o
17b-E2 50–100 mcg transdérmicos y	Noretisterona 1–5 mg por vía oral o
Estrógenos vaginales tópicos cuando se diagnostica AVV/SGM	Noretisterona 0,25 mg por vía transdérmica

E2: estradiol; CEE: estrógenos conjugados equinos; AVV: atrofia vulvovaginal; SGM: síndrome genitourinario de la menopausia

Tabla 4. Seguimiento de mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP) en terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Basal	Seguimiento
Peso y talla Índice de masa corporal Función renal Función hepática Función tiroidea Glucosa en ayunas y HbA1c Niveles de lípidos Calcio y vitamina D Presión arterial Cálculo del riesgo de EVD DMO (si es normal, repetir en 2 a 3 años) Cálculo del riesgo de fractura Mamografía (según las pautas nacionales, no se requiere un examen de mama adicional en mujeres en TRH para IOP a menos que esté clínicamente indicado) Detección de cáncer de cuello uterino (según las pautas nacionales)	Peso y talla Índice de masa corporal Presión arterial Función tiroidea (dependiendo de la evaluación inicial) Estimación del riesgo de ECV Estimación del riesgo de fractura Mamografía (según las pautas nacionales, no se requiere un examen de mama adicional en mujeres en TRH para POI a menos que esté clínicamente indicado) Examen de detección de cáncer de cuello uterino (según las pautas nacionales)

Las recomendaciones varían según las pautas nacionales. HbA1c: hemoglobina glicosilada; ECV: enfermedad cardiovascular; DMO: densidad mineral ósea

en el caso de mujeres postmenopáusicas. La THM debe mantenerse hasta la edad media de la menopausia normal, aproximadamente los 51 años (tabla 3).

En las mujeres con deseos genésicos hay que valorar las opciones de reproducción asistida con el especialista. Aunque en un 25% de los casos la función ovárica se recupera de forma intermitente, la posibilidad de

Figura 2: Plan de tratamiento de pacientes con insuficiencia ovárica prematura. THS: terapia hormonal sustitutiva.

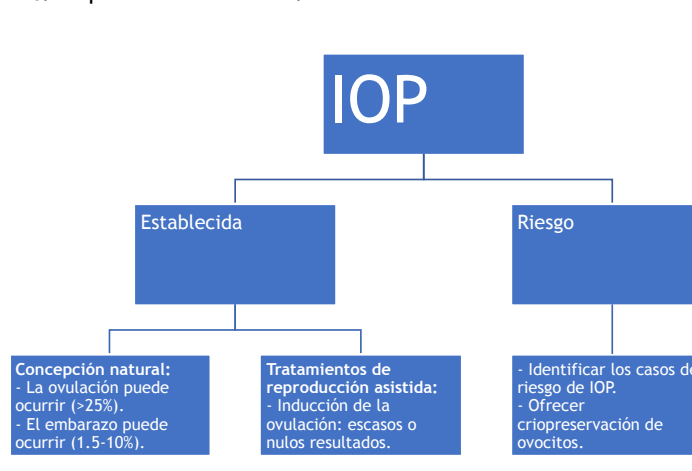


Tabla 5. Recomendaciones para el seguimiento a largo plazo de mujeres con insuficiencia ovárica prematura (POI)

Calidad de vida: Usar habilidades de comunicación empática y dejar suficiente tiempo para discutir el diagnóstico Ofrecer información y educación sobre los puntos de interés Usar la toma de decisiones compartida para desarrollar un plan de manejo personalizado
Salud mental: Evaluar trastornos del estado de ánimo con regularidad Los antidepresivos y la psicoterapia son estrategias comprobadas para el manejo de la depresión La terapia con estrógenos puede tener efectos positivos en el estado de ánimo
Salud sexual: Evaluar la disfunción sexual con regularidad Tratar AVV/SGM con terapia local de estrógenos vaginales La terapia con andrógenos no se recomienda de forma rutinaria Usar un enfoque multidisciplinario para el manejo de la disfunción sexual
Salud cardiovascular: Dieta equilibrada Ejercicio (aeróbico semanal) . No fumar Reducción del consumo de sal Investigar y tratar la dislipidemia, diabetes o hipertensión Considerar la remisión al especialista en casos de alto riesgo de ECV
Salud ósea: Dieta equilibrada . Ejercicio (cargar peso semanal) Ingesta adecuada de calcio y vitamina D No fumar . Consumo reducido de alcohol Considerar la derivación a un especialista cuando: –La DMO disminuye a pesar de la TRH óptima –Ocurre una fractura por traumatismo leve

AVV: atrofia vulvovaginal; SGM: síndrome genitourinario de la menopausia; THM: terapia hormonal de la menopausia; ECV: enfermedad cardiovascular; DMO: densidad mineral ósea.

embarazo oscila entre el 1,5% y 10%. Por ello, es importante asesorar a las paciente con deseos genésicos, informándoles de todas las opciones de tratamientos de reproducción asistida que existen, siendo la donación de ovocitos la única solución realista en estos casos (figura 2).

El abordaje de la IOP ha de ser integral, evaluando y cuidando aspectos como el psicológico, sexual, la salud cardiovascular y ósea. Y el seguimiento debe hacerse de por vida evaluando todos estos aspectos, así como promoviendo una vida saludable: recomendando dieta sana y ejercicio moderado diario, abandonar el hábito tabáquico y suplementar con calcio y vitamina D si se precisa (tablas 4 y 5).

En este artículo se realiza un repaso a todos los aspectos importantes a tener en cuenta en pacientes con IOP o con riesgo de IOP. Es un manual perfecto que expone de forma clara e integral toda la evaluación y cuidados que tenemos que ofrecer a las pacientes con IOP para prevenir potenciales complicaciones de la misma. La información va dirigida a los médicos de atención primaria que son la puerta de entrada de todas nuestras pacientes, por lo que es una buena estrategia de salud.

Autora del comentario: Ana Castro Pérez. Complejo Asistencial de Ávila.

ARTÍCULO ORIGINAL

I. Lambrinoukaki, S. A. Paschou, M. A. Lumsden, S. Faubion, E. Makrakis, S. Kalantaridou & N. Panay (2021): Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician, *Climacteric*, DOI: 10.1080/13697137.2020.1859246.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2020;23:426–46
2. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond Engl)* 2015;11:169–82
3. Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al. EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–8
4. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
5. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
6. NICE Guideline [NG23]: Menopause diagnosis and management. www.nice.org.uk/guidance/ng23 [last accessed 13 Sep 2020]
7. 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
8. La Marca A, Marzotti S, Brozetti A, et al. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3816–23
9. 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
10. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of anti-Müllerian 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
11. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561–76
12. 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
13. Jiao X, Qin C, Li J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7
14. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–98
15. 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

THS para mujeres con insuficiencia ovárica prematura: revisión exhaustiva

La insuficiencia ovárica prematura (IOP), se define como una pérdida de la actividad ovárica antes de los 40 años y se caracteriza por períodos irregulares o ausentes e infertilidad. Los síntomas son análogos a la menopausia natural (sudores nocturnos y sequedad vaginal), y con los efectos adversos a largo plazo de deficiencia de estrógenos (osteoporosis y enfermedad cardiovascular).

Como tratamiento para paliar los síntomas del IOP adquiere un papel principal la Terapia Hormonal Sustitutiva (TSH) para el alivio de los síntomas vasomotores y genitourinarios. Además de un papel en la protección ósea y también en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Hay poca evidencia sobre el tipo, régimen y dosis óptimas de THS; hay que tener en cuenta las preferencias de la paciente por la vía y método de administración, al igual que las necesidades anticonceptivas.

INTRODUCCIÓN

La IOP es un síndrome clínico que afecta ~ 1% de mujeres (Coulam et al., 1986). Se caracteriza por períodos infrecuentes o ausentes con gonadotropinas elevadas y concentraciones bajas de estradiol.

La etiología es amplia: puede ser iatrogénico (resultante de cirugía, quimioterapia y radioterapia), causado por defectos cromosómicos / genéticos (síndrome de Turner (ST), síndrome de Frágil X), o puede estar asociado con trastornos autoinmunes, infecciones o factores ambientales. En una proporción significativa de casos, la causa sigue siendo idiopática (Maclaran y Panay, 2011).

MATERIALES Y MÉTODOS

En 2016 la ESHRE publicó una guía para el diagnóstico y manejo de mujeres con IOP (European Society of Human Grupo de Directrices de Reproducción y Embriología sobre IOP et al., 2016) y esta revisión presenta las opciones de THS que se acordaron (Vermeulen et al., 2014).

La metodología de trabajo consistió en el sistema PICO (Pacientes, preguntas de Intervención, Comparación,

resultados (outcome)) y búsqueda bibliográfica en PUBMED, Cochrane y PsycInfo.

INDICACIONES

Los síntomas vasomotores son una de las principales razones por las que las mujeres con IOP deben usar THS, presentando menos sofocos las que usan TSH que las que no (Absolom et al., 2008). Así mismo se recomienda tras una salpingooforectomía bilateral profiláctica (BSO), y en los casos de IOP inducido por quimioterapia (Madalinska et al., 2006). Si bien hay poca evidencia sobre el uso con IOP idiopático espontáneo, la experiencia clínica evidencia de que los síntomas responden rápidamente a la THS sistémica.

Los síntomas genito-urinarios (sequedad vaginal, irritación, frecuencia urinaria e incontinencia) también fueron menos prevalentes en mujeres con IOP que utilizan THS en comparación con las no usuarias. Se puede combinar con lubricantes vaginales y humectantes, aunque es mejor usarlos en combinación con la terapia con estrógenos locales, a menos que estén contraindicados (Madalinska et al., 2006).

Existe evidencia de que la THS reduce el impacto de la IOP en la salud ósea (Cartwright et al., 2016). Con respecto a la salud cardiovascular, pequeños estudios han demostrado que el tratamiento combinado de THS (es decir, estrógeno y progesterona) restauró la disfunción endotelial en las mujeres con IOP, disminuyendo el riesgo de padecer isquemia enfermedad cardíaca, y eliminando el aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular asociada con BSO (índice de riesgo (HR), 0,65; IC del 95%, 0,30-1,41) (Kalantaridou et al., 2004). Los datos sobre un potencial efecto de la THS sobre la salud neurológica y la calidad de vida no son del todo concluyentes. Tampoco se encontraron estudios que investiguen si la THS tiene un efecto beneficioso sobre la esperanza de vida y la calidad de vida en el IOP, aunque es un beneficio indirecto del efecto sobre la morbilidad cardiovascular y los síntomas vasomotores, respectivamente.

OPCIONES DE TRATAMIENTO DE THS

La investigación sobre la THS óptima para mujeres con IOP es limitada.

TIPO DE PREPARACIONES

Hay tres tipos de estrógenos para el reemplazo hormonal: **17 β -estradiol** (estrógeno fisiológico), **etinilestradiol** y **estrógenos equinos conjugados**. Los anticonceptivos orales contienen etinilestradiol, que por definición proporciona un reemplazo farmacológico en lugar de una dosis fisiológica, con efectos desfavorables sobre el perfil lipídico y los factores hemostáticos además de un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). 17 β -estradiol puede ser preferible a la píldora anticonceptiva oral combinada (ACO) en mujeres con IOP con respecto a la salud ósea (aumento de la formación ósea y disminución de la reabsorción) y salud cardiovascular (presión arterial más baja, angiotensina II plasmática reducida y creatinina) (Crofton et al., 2010). Hay nuevos ACOs que contienen estradiol, sin aumentar el riesgo trombogénico, por lo que la indicación para su uso sigue siendo la anticoncepción. Existe un consenso de que los estrógenos equinos no deben usarse para THS en mujeres con IOP dado que existe una alternativa más fisiológica (estradiol).

Hay poca evidencia sobre los efectos de varios tipos de progestágenos en THS para mujeres con IOP la mayor evidencia habla a favor de la **progesterona natural** micronizada, ya que se asocia con un perfil cardiovascular más favorable y posiblemente un riesgo reducido de cáncer de mama (Davey, 2013), con una eficacia similar como protector endometrial (The Writing Group for the PEPI, 1996).

PAUTAS DE TRATAMIENTO

Tratamientos continuados con estrógenos, es la opción más eficaz, para evitar síntomas de deficiencia de estrógenos. Algunas mujeres usan ACOS con descanso de una semana al mes, por lo que presentarán síntomas durante la semana en la no tienen reemplazo hormonal (25% del tiempo).

Tratamientos cíclicos que estimulan el funcionamiento activo del endometrio resultan necesarios para las mujeres que desean un embarazo (mediante ovodonación), aunque el riesgo de hiperplasia / carcinoma endometrial puede ser ligeramente mayor. Los ACOs y la THS combinada continua reducen el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres sanas y, por lo tanto, probablemente sean seguras para las mujeres con IOP (Furness et al., 2012). La THS no es anticonceptiva.

Las mujeres con IOP pero sin útero no necesitarán progestágeno suplementado y puede recibir estrógenos sin oposición.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los estrógenos sistémicos se pueden administrar por: vía oral, percutánea (incluyen parches, geles, espray), implantes subcutáneos, los aerosoles nasales y las preparaciones de estrógenos inyectables, aunque no están disponibles en todos los países.

Los estrógenos locales (administrado por vía vaginal) como cremas/ ovulos / o anillo liberador de estrógenos), pueden administrarse de forma coadyuvante junto a la THS si existen síntomas genitourinarios intensos (Suckling et al., 2006).

El estrógeno percutáneo evita el metabolismo del primer paso hepático, y logra niveles plasmáticos más altos de estradiol circulante con una dosis de tratamiento más baja, lo que resulta en menos metabolitos de estrógeno. Tiene un riesgo menor de infarto de miocardio, TEV, accidente cerebrovascular y cáncer de mama (Nelson, 2009).

Los progestágenos se pueden administrar por: vía oral, transdérmica, vaginal o mediante dispositivos intrauterinos. No se han identificado estudios que compararan la vía de administración de progestágenos en IOP. Sin embargo, no hay ninguna razón para creer que su eficacia para la protección endometrial difieren entre mujeres posmenopáusicas jóvenes y mayores.

Si la mujer prefiere un tratamiento sin sangrado, un sistema intrauterino liberador de progestágenos proporcionará suficiente protección contra la hiperplasia endometrial, con menos efectos secundarios en comparación con el tratamiento con progestágenos sistémicos (Pirimoglu et al., 2011). Este método también proporciona anticoncepción. La progesterona micronizada vaginal (tableta) puede tener el beneficio de lograr niveles más altos dentro del útero con dosis más bajas en comparación con la oral. No se ha establecido aún la seguridad de la progesterona natural percutánea para la protección del endometrio.

DOSIS

La dosis necesaria de estrógenos para ofrecer un beneficio cardiovascular se demostró que tenía una relación directa a mayor dosis se observó una reducción del grosor de la capa íntima arterial (4 mg de 17 β -estradiol mejor que 1 y 2 mg), sin efecto sobre otros parámetros cardiovasculares. Para mejorar la densidad mineral ósea se observó que una dosis de estradiol transdérmico cíclico (100 μ g / día semana y posteriormente 150 μ g / día 2-4 semanas) durante 12 meses eran suficientes para incrementar la densidad mineral ósea (DMO), reducir los marcadores de degradación ósea y aumentar los marcadores de formación ósea en un pequeño grupo de mujeres jóvenes con IOP. Recientemente se demostró que 2 mg de 17 β -estradiol por vía oral son suficientes

para mantener la DMO y los efectos son iguales a 4 mg (Cleemann et al., 2017). Puede ser útil ajustar la dosis frente a los síntomas vasomotores, aunque algunas mujeres con IOP tienen un mínimo síntomas. La dosis necesaria para tratar los síntomas vasomotores puede no ser el mismo que el requerido para la protección cardiovascular u ósea, o para lograr la masa ósea máxima. Parecería razonable apuntar a niveles fisiológicos de estradiol, como se encuentran en el suero de mujeres con ciclos menstruales normales, con un promedio de 50-100 pg / ml (180-370 pmol / l). Estos niveles pueden ser logrado en mujeres con IOP con 100 µg de estradiol por vía transdérmica. Se pueden proporcionar niveles similares en 2 a 4 mg de estradiol por vía oral, pero los niveles séricos de estrona se vuelven supra fisiológicos, lo que tiene una importancia clínica incierta.

La dosis de progestágeno depende de la dosis simultánea de estrógeno. Los tratamientos continuos requieren un mínimo de 1 mg de noretisterona oral al día o 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA) en dosis moderadas o altas de estrógeno. Los tratamientos secuenciales requieren de 10 mg de MPA un mínimo de 10 a 12 días al mes, o 200 mg de progesterona natural micronizada, aunque esto se basa en datos de mujeres posmenopáusicas.

DURACIÓN

No se identificó evidencia con respecto a la duración de la THS para mujeres con IOP. El consenso es que la THS debe continuarse al menos hasta la edad de la menopausia natural, es decir, alrededor de los 50 años. La continuación a partir de ese momento debe basarse en el acuerdo con la paciente y en el análisis de riesgo-beneficio de la THS.

RIESGOS DE LA THS

Cáncer de mama

No se ha establecido aún un posicionamiento claro sobre la relación entre cáncer de mama y el uso de THS. Algunos grupos estiman una mayor incidencia de un 2,3% por año de uso (Ewertz et al., 2005). Mientras que otros confirman la ausencia de un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con IOP tomando THS. La THS no afecta la densidad mamaria en mujeres con IOP.

Cáncer e hiperplasia de endometrio

La THS con estrógenos solos, se asocia con un mayor riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer en mujeres con menopausia natural, pero no ocurre lo mismo con regímenes que combinan estrógenos con progestágenos de forma continuada (Furness et al., 2012). No hay

estudios que aborden específicamente este tema en mujeres con IOP.

Accidente cerebro vascular

Los estudios han demostrado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular trombotico en mujeres mayores posmenopáusicas (Marjoribanks et al.). Mientras que, en mujeres jóvenes con IOP, el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular es extremadamente bajo, pero faltan estudios al respecto.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Solo un estudio evaluó los riesgos de TEV en mujeres con IOP, no encontrando una asociación significativa entre el primer TEV y el uso de THS, en comparación con placebo. Tras eliminar posibles factores de confusión se determinó una incidencia mayor en forma de "U" (doble pico de incidencia) de eventos TEV en mujeres con IOP y en mujeres con menopausia después de 56 años con mayor riesgo trombotico en comparación con las mujeres con menopausia entre 40 y 49 años (FC ajustada 1,8, IC del 95%: 1,2-2,8) mientras se usa THS (Canónico et al., 2014).

Monitorización de la THS

No se requieren pruebas de rutina en sangre (estradiol, estrona, etinilestradiol, FSH) para monitorizar la THS en mujeres con IOP.

El cribado de cáncer de mama debe de ser el mismo que para la población sin IOP o sin THS, al igual que otras pruebas de detección, como el cáncer de cérvix y cáncer de colon.

Es recomendable la realización de una densitometría (DEXA) en el momento del diagnóstico del IOP, especialmente con la presencia de factores de riesgo adicionales de pérdida de salud ósea. Si se diagnostica osteoporosis, se recomienda comenzar con terapia estrogénica u otro tratamiento antireabsortivo y realizar la DMO antes de los 5 años.

Una disminución de la DMO debería de replantear la dosis de THS o la modificación de tratamiento.

Mujeres con IOP y situaciones especiales

Síndrome de Turner (ST)

El IOP puede tener implicaciones más graves en el ST con respecto al hueso, salud cardiovascular y neurológica. En mujeres adultas con ST está indicada la terapia de reemplazo con estrógenos. Además del estrógeno, las mujeres pueden beneficiarse de los suplementos de vitamina D y calcio y de ejercicio regular. Si hay osteoporosis o un alto riesgo de fractura,

estaría indicado comenzar un tratamiento médico para la osteoporosis (Bondy y Grupo de Estudio de Síndrome de Turner, 2007).

Las mujeres con ST tienen el doble de probabilidades de desarrollar enfermedades coronarias y / o enfermedad cerebrovascular que la población general. Tienen más factores de riesgo cardiovascular incluyendo hipertensión, obesidad, intolerancia a la glucosa e hiperlipidemia. Además, la mortalidad cardiovascular es cuatro veces mayor.

Las pacientes con ST presentan perfiles neurocognitivos anormales (peor reconocimiento emocional y menor memoria visuoespacial, capacidad de atención, de trabajo y función ejecutiva) que en parte puede ser debido a la privación de estrógenos. La administración exógena de estrógenos tiene como objetivo mejorar la capacidad ejecutiva, la memoria y la función motora, mientras que otras características tales como procesamiento visuoespacial, memoria visual y habilidades aritméticas, puede que no se modifiquen.

Es probable que mantener una actividad endometrial con terapia de reemplazo de estrógeno y progestágeno sea tan importante para las mujeres con ST como para las mujeres con IOP cariotípicamente normal. De manera similar, es probable que la THS beneficie el sistema genitourinario y la salud psicosexual de las mujeres con ST.

El reemplazo de estrógeno debe tener como objetivo mantener los mismos niveles de exposición que durante la vida reproductiva: se recomienda una dosis de estrógenos (parche de 100 µg) durante la etapa de juventud adulta, y posteriormente ir disminuyendo a parches de 50 µg (que es suficiente para la protección contra la osteoporosis) a la edad de 30 a 35 años, y continuar el tratamiento al menos hasta los 50 años. Además del tratamiento combinado con gestágenos mensuales o trimestrales.

DESPUÉS DEL CÁNCER DE MAMA Y PARA LAS PORTADORAS DE MUTACIONES DEL GEN BRCA

Los síntomas vasomotores pueden empeorar con los tratamientos adyuvantes endocrinos después de la quimioterapia dentro del tratamiento para el cáncer de mama. El uso de THS está contraindicado en sobrevivientes de cáncer de mama.

Seguir un estilo de vida saludable (por ejemplo, no fumar, ejercicio regular, lograr / mantener un peso saludable) son importantes recomendaciones para sobrevivientes de cáncer de mama. Para el control de los síntomas vasomotores se puede recurrir a la fitoterapia, aunque su seguridad no está del todo demostrada. La gabapentina, la venlafaxina y la fluoxetina pueden ayudar

a aliviar los síntomas vasomotores en sobrevivientes de cáncer de mama (Murthy y Chamberlain, 2012).

Las pacientes portadoras del gen BRCA 1 / 2 se les realiza una anexectomía bilateral (BSO) una vez realizados los deseos genésicos para reducir los riesgos de cáncer de mama y de ovario. Dichas pacientes pueden presentar una sintomatología climatérica importante tras la cirugía y un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y de fracturas.

La THS reduce significativamente los síntomas después de la BSO profiláctica (Madalinska et al., 2006), pero no altera significativamente la reducción del riesgo de cáncer de mama asociado. En conclusión, y a diferencia de las supervivientes de cáncer de mama, la THS es una opción de tratamiento para portadores BRCA1 / 2 sin antecedentes personales de cáncer de mama, después de BSO profiláctica (Rebeck et al., 2009).

ENDOMETRIOSIS

La ooforectomía es una opción para mejorar el dolor relacionado con la endometriosis. La terapia continua combinada de estrógeno / progestágeno puede ser eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores y puede reducir el riesgo de la reactivación de la endometriosis después de la ooforectomía. Sin embargo, no hay estudios que evalúen el efecto de la THS sobre la endometriosis en pacientes con IOP.

OTROS PROBLEMAS MÉDICOS

Migraña

La migraña no es una contraindicación para el uso de THS en mujeres con IOP. La administración transdérmica puede ser la vía de administración de menor riesgo para quienes padecen migraña con aura (MacGregor, 2007).

Hipertensión

Las mujeres hipertensas con IOP podrían tener un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular. La hipertensión es una contraindicación para ACO pero no es una contraindicación para el uso de THS en IOP y debe tratarse normalmente hipertensos (Langrish et al., 2009). El estradiol transdérmico es el método de administración preferido.

Historia de TEV previa.

La THS está contraindicada en mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de TEV. Se ha sugerido el estrógeno transdérmico como tratamiento para el control de los síntomas vasomotores graves en mujeres posmenopáusicas con antecedentes TEV (Canonica et al., 2008;). El impacto del progestágeno en

la recurrencia de TEV no está bien estudiado, pero puede ser relevante, ya que los ensayos WHI mostraron que el riesgo de La TEV fue mayor con estrógeno y acetato de medroxiprogesterona(MPA), en comparación con estrógeno solo. Aquellas con TEV previo o un trastorno trombofílico deben ser derivadas a un hematólogo antes de comenzar la THS.

Obesidad.

No se encontraron estudios que evaluaran la THS en personas con sobrepeso o mujeres obesas con IOP. Se prefiere el estradiol transdérmico (Canónico et al., 2008;).

Miomas.

No se encontró evidencia de los efectos de la THS en fibromas en mujeres con IOP. Los fibromas no son una contraindicación al uso de THS por mujeres con IOP (Ciarmela et al., 2014)..

TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS

Existe un debate sobre si las concentraciones de andrógenos son diferentes en mujeres con IOP espontáneo en comparación con aquellas con menopausia en edad fisiológica. Por el contrario, las mujeres que se sometieron a ooforectomía a una edad temprana probablemente sean hipoandrogénicas debido a la falta de producción de andrógenos ováricos, que constituyen el 25% de la producción total en mujeres premenopáusicas. Se ha sugerido la terapia de reemplazo de andrógenos como tratamiento para la función sexual disminuida, molestias neurológicas y disminución de la densidad ósea causada por la IOP (Janse y col.2012).

INDICACIONES

Varios estudios han demostrado que la función sexual después de una ooforectomía bilateral puede mejorar con parches de testosterona.

Los estudios de la función neurológica se limitan a niñas con ST y mayores mujeres postmenopáusicas. Las niñas ST tratadas con oxandrolona mostraron una mejoría en el rendimiento de la memoria de trabajo solo después de 2 años de tratamiento, en comparación con las niñas que recibieron placebo.

La testosterona puede aumentar la DMO cuando se usa con reemplazo de estrógenos, por encima de lo que se logra con el estrógeno solo.

RIESGOS

Los riesgos del tratamiento con andrógenos en las mujeres no están claros. Los efectos secundarios (acné, hirsutismo, voz grave y androgénica alopecia) son raros con dosis inferiores a 300 µg de testosterona al día (Simon et al., 2005).

No se disponen de datos concluyentes sobre la seguridad a largo plazo con respecto al endometrio, la hipertrofia y el cáncer de mama.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, DURACIÓN Y SEGUIMIENTO

La testosterona se puede administrar por vía percutánea (gel / parche / espray), por vía oral o mediante un implante.

Si se inicia la terapia con andrógenos, el efecto del tratamiento debe evaluarse después de 3 - 6 meses y posiblemente debe limitarse a 24 meses.

COMENTARIO

La THS en pacientes con IOP pretende sustituir mediante terapia estrogénica y gestagénica la función normal del ovario por lo menos hasta la edad natural de la menopausia.

El 17-B estradiol es el tipo de estrógeno preferible para administrar por su mejor perfil lipídico y mayor seguridad de eventos trombóticos. La dosis a administrar iría en función de la clínica vasomotora de la paciente, con un mínimo de 2 mg de estradiol diario oral o 50/100 µg / día transdérmica, dosis necesaria para conseguir una acción agonista sobre el hueso. Si la clínica persistiera se podría subir la dosis hasta conseguir un control de los síntomas que no afectara a la calidad de vida de la paciente. La administración conjunta de gestágenos resulta necesaria en pacientes con útero para evitar hiperplasia endometrial y un mayor riesgo de cáncer de endometrio, prefiriéndose la progesterona natural micronizada, siendo la dosis de 200 mgr/día en pauta combinada ciclica y la mitad en pauta combinada continua, por un perfil cardiovascular más favorable y posiblemente un riesgo reducido de cáncer de mama. Se prefiere la administración continua para garantizar la protección endometrial.

En cuanto a la vía de administración de estrógenos debe de ser consensuada con la paciente según preferencias de ella y de su comorbilidad, en aquellas pacientes con: migrañas, hipertensión, obesidad, se prefiere la vía percutánea con el fin de evitar el primer paso hepático. La vía de elección de los gestágenos es la vía vaginal, evita el primer paso hepático y resulta más fisiológica.

La etiología de la IOP puede condicionar el manejo de las pacientes ya que en algunos casos presentan una patología añadida. Como es el caso de síndrome de Turner y la asociación con patologías como: hipertensión, obesidad, intolerancia a la glucosa e hiperlipidemia, teniendo en cuenta que la mortalidad cardiovascular es cuatro veces mayor.

Los deseos genésicos de la paciente deben de ser tenidos en cuenta ya que la THS no tiene función anticonceptiva. Si la paciente quiere tener sangrados o no, elegiremos una terapia continua o discontinua, pudiendo tener síntomas

vasomotores durante el descanso.

Se necesitan más estudios sobre pacientes con IOP para poder establecer conclusiones más sólidas sobre morbilidades asociadas y no solo la extrapolación de los resultados encontrados en paciente con menopausia a la habitual (mayores 50 años).

Las pacientes con IOP también se podrían beneficiar del uso de hidratantes vaginales, estrógenos locales vaginales, calcio y vitamina D en función de la clínica y los valores analíticos.

Tanto para el inicio y seguimiento de pacientes con IOP que se les indique THS no resultan necesarios controles especiales tan solo una anamnesis dirigida y exploración física.

No existe consenso aún sobre la terapia hormonal con andrógenos en mujeres afectas de IOP.

Autor del comentario: Dr. Pablo Romero Duarte. Hospital Poniente, Almería. Centro médico Vithas, El Ejido.

ARTÍCULO ORIGINAL

Webber, L., Anderson, R. A., Davies, M., Janse, F., & Vermeulen, N. (2017). HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Human reproduction open*, 2017(2), hox007.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–606.
2. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011;37:35–42.
3. European Society of Human Reproduction and Embryology Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–937.
4. Vermeulen N, D'Angelo A, de Sutter P, Nelen WLD. Manual for ESHRE Guideline Development 2014, www.eshre.eu.
5. Absolom K, Eiser C, Turner L, Ledger W, Ross R, Davies H, Coleman R, Hancock B, Snowden J, Greenfield D et al. Ovarian failure following cancer treatment: current management and quality of life. *Hum Reprod* 2008;23:2506–2512.
6. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, aarenstroom KN, Mourits MJ, Verheijen RH, van Dorst EB et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:3576–3582.
7. 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;101:3497–3505.
8. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaides EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–3913.
9. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–714.
10. Davey DA. HRT: some unresolved clinical issues in breast cancer, endometrial cancer and premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond Engl)* 2013;9:59–67.
11. The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389–1396.
12. 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.
13. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001500.
14. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–614.
15. Pirimoglu ZM, Ozyapi AG, Kars B, Buyukbayrak EE, Solak Y, Karsidag AY, Unal O, Turan MC. Comparing the effects of intrauterine progestin system and oral progestin on health-related quality of life and Kupperman index in hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37: 1376–1381.
16. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, Kristensen B, Skouby SO, Jensen AK, Gravholt CH. Dosage of

17. estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017;176:233–242.
18. Ewertz M, Mellekjaer L, Poulsen AH, Friis S, Sorensen HT, Pedersen L, McLaughlin JK, Olsen JH. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 2005;92:1293–1297.
19. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD004143.
20. Canonico M, Plu-Bureau G, O’Sullivan MJ, Stefanick ML, Cochrane B, Scarabin PY, Manson JE. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21:214–220.
21. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10–25.
22. Murthy V, Chamberlain RS. Menopausal symptoms in young survivors of breast cancer: a growing problem without an ideal solution. *Cancer Control* 2012;19:317–329.
23. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80–87.
24. MacGregor EA. Migraine, the menopause and hormone replacement therapy: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:245–249.
25. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, Critchley HO, Newby DE, Wallace WH. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–811.
26. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–1231.
27. Ciarmela P, Ciavattini A, Giannubilo SR, Lamanna P, Fiorini R, Tranquilli AL, Christman GM, Castellucci M. Management of leiomyomas in perimenopausal women. *Maturitas* 2014;78:168–173.
28. Janse F, Tanahatoe 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;18:405–419.
29. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226–5233

Salud cardiovascular en pacientes con insuficiencia ovárica prematura. Manejo de las consecuencias a largo plazo

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECVs) representan la principal causa de muerte en mujeres. La incidencia de infarto de miocardio en la mujer, aunque menor que en el hombre, aumenta considerablemente tras la menopausia, no obstante, el rol de esta fase no está bien establecido.

Se ha postulado que las mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP) pueden presentar mayor riesgo de ECV y muerte debido a la pérdida de función ovárica y la consecuente deficiencia de estrógenos endógenos.

RIESGO CARDIOVASCULAR

Se ha objetivado en mujeres post-menopáusicas con enfermedad coronaria niveles de estradiol significativamente inferiores en comparación con mujeres sanas. Los estrógenos tienen efectos en la contractilidad de los miocitos del ventrículo y en la cinética del Ca²⁺ intracelular de las células endoteliales coronarias y por tanto con un impacto antiarrítmico sobre los miocitos cardíacos.

Se ha demostrado que la función endotelial está significativamente reducida en mujeres con IOP. Además, mujeres con IOP presentan un espesor de la íntima carotídea aumentado y disfunción ventricular diastólica.

Esto potenciado a su vez por factores de riesgo cardiovascular como: antecedentes personales de enfermedad coronaria, arterioesclerosis, mayores de 55 años, obesidad y estilo de vida sedentaria, historia familiar de enfermedad coronaria, hipertensión, dislipemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, insuficiencia renal crónica, tabaquismo, estado post-menopáusico, estrés, enfermedad reumática/inflamatoria y complicaciones gestacionales (enfermedades hipertensivas del embarazo o diabetes gestacional).

Por otro lado, se ha encontrado controversia en la alteración del perfil lipídico y el índice de resistencia a insulina en mujeres con IOP. Parece que la concentración de colesterol total (> 265 mg/dl [6.9 mmol/l]) se asocia a

enfermedad coronaria sólo en mujeres premenopáusicas. Los niveles de triglicéridos por encima de 400 mg/dl (4.5 mmol/l) podrían influir en el riesgo coronario en mujeres mayores.

También la presencia de hipertensión en mujeres premenopáusicas se asocia con un riesgo 10 veces superior de mortalidad por enfermedad coronaria.

SÍNDROME DE TURNER

Estas mujeres presentan una mortalidad superior que la población general. Su perfil lipídico alterado (mayores cifras en los valores de triglicéridos y colesterol que las mujeres con IOP espontáneo) y el riesgo aumentado de enfermedad coronaria deben ser considerados a la hora de monitorizar especialmente el colesterol no-HDL (high-density lipoprotein) en estas pacientes, de cara a predecir enfermedad coronaria.

Además, tienen una alta prevalencia de coartación aórtica y valva aórtica bicuspidada. Y por tanto riesgo aumentado de dilatación aórtica y ruptura, junto con riesgo aumentado de desarrollar enfermedad coronaria y cerebrovascular.

Por otro lado, la gestación en mujeres con síndrome de Turner se asocia a un aumento de muerte por enfermedad cardíaca.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En la actualidad la evidencia es insuficiente para recomendar la terapia hormonal sustitutiva (THR) con el solo propósito de prevenir enfermedad cardiovascular, aunque los datos sugieren que la IOP se asocia a aumento de mortalidad por cardiopatía isquémica y reducción de la esperanza de vida si no se administra tratamiento.

Además, existe evidencia de que los estrógenos disminuyen la resistencia a la insulina y protegen frente a la peroxidación lipídica.

El uso de estrógenos tiene un efecto protector contra la aterosclerosis en los vasos que no tienen afectación ni enfermedad establecida. Desafortunadamente los

estrógenos orales pueden presentar efectos negativos en el sistema cardiovascular, secundario a sus efectos protrombóticos.

A pesar de la falta de estudios longitudinales, la recomendación de inicio precoz de THS se recomienda en mujeres con diagnóstico de IOP para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. La THS deberá continuar hasta la edad media de menopausia natural.

COMENTARIOS

Mujeres con IOP antes de los 40 años presentan riesgo de enfermedad coronaria y aumento de riesgo de mortalidad por ECV.

Hay una relación inversa entre la edad de la menopausia natural y la mortalidad cardiovascular. Se ha descrito que el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta en un 80% en pacientes con IOP respecto a las mujeres cuya menopausia se establece a partir de los 49,55 años, con una disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular del 2% por cada año de retraso en el inicio de la menopausia.

Es fundamental el diagnóstico y monitorización de los factores de riesgo para ECV en mujeres diagnosticadas de IOP.

Autora del comentario: Esther Patricia Escamilla Galindo (facultativa especialista de área en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria)

ARTÍCULO ORIGINAL

Podfigurna, Agnieszka, and Błażej Męczekalski. "Cardiovascular health in patients with premature ovarian insufficiency. Management of long-term consequences." *Przegląd menopauzalny = Menopause review* vol. 17,3 (2018): 109-111. doi:10.5114/pm.2018.78551

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117.
2. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, on behalf of the collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive D. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 178-186.
3. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 186-191.
4. Baba Y, Ishikawa S, Amagi Y, et al. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. *Menopause* 2010; 17: 506-510.
5. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1027.
6. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation* 2011; 123: 1243.
6. Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MS, et al. Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women. *Circulation* 2015; 132: 251.
7. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1517-E1526.
8. Goldmeier S, De Angelis K, Rabello Casali K, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary ovarian insufficiency: clinical and experimental evidence. *Am J Transl Res* 2013; 6: 91-101.
9. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008; 15: 919-923.
10. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294: 326-333.
11. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med* 2008; 168: 598-608.
12. Van PL, Bakalov VK, Bondy CA. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2867-2870.
13. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular

- Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: e27-e129.
14. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.
15. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012; 19: 272.
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, Osteoarthritis, the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis F. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23-57.
17. 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.
18. 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: 805811.
19. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 1510-1518.
20. Jacobsen BK, Nilssen S, Heuch I, Kvale G. Does age at natural menopause affect mortality from ischemic heart disease? *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 475-479.
21. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 303-307.
22. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714-718.
- 23.

Masa ósea en mujeres con insuficiencia ovárica prematura: un estudio que compara la terapia hormonal y los anticonceptivos orales combinados

ABSTRACT

Objetivo: evaluar si los anticonceptivos orales combinados (ACO) se pueden utilizar como terapia hormonal (TH) para preservar la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP).

Métodos: estudio observacional de mujeres con IOP que compara ACO (etinilestradiol 30 mg más levonorgestrel, de forma continua) con TH a dosis baja (estrógeno conjugado continuo 0,625 mg más medroxiprogesterona o estradiol continuo 1 mg más noretisterona), TH a dosis alta (estrógeno conjugado continuo 1,25 mg más medroxiprogesterona o estradiol continuo 2 mg más noretisterona), tibolona 2,5 mg o ningún tratamiento. La medición de DMO se realizó cada 2±1 años. Se calculó la diferencia entre los valores de DMO final e inicial para la columna lumbar, el fémur total y el cuello femoral (delta).

Resultados: se analizaron 420 exploraciones (210 deltas, donde delta es la diferencia entre la DMO basal y la final) de 119 mujeres. Las mujeres tenían 30,3 ± 9,2 años (media ± DE). Los deltas de la DMO en la columna lumbar y el fémur total fueron mayores en los grupos de ACO y TH a dosis alta. En la columna lumbar, las diferencias entre dos exploraciones fueron mayores en el grupo ACO en comparación con los grupos de TH a dosis baja: -0,043 (IC del 95%: -0,062 a -0,024), sin tratamiento: -0,056 (-0,080 a -0,032) y tibolona: -0,050 (-0,094 a -0,006). La DMO total del fémur disminuyó y el delta fue menor en el grupo de TH a dosis bajas -0,038 (-0,052 a -0,024) en comparación con el ACO.

Conclusión: el ACO continuo se asoció con un aumento de la DMO en mujeres con IOP tratadas con ACO y de TH a dosis alta, con mejoría similar, en comparación con el grupo tratado con TH a dosis baja.

INTRODUCCIÓN

Las mujeres afectas de IOP pueden presentar síntomas y signos propios del hipoestrogenismo, bien conocidos

como síndrome climatérico (sofocos, sequedad vaginal, disfunción sexual, cambios en el patrón de sueño, cambios de humor, mayor riesgo de depresión y una adaptación psicosocial más difícil). Se ha detectado también una reducción en la función cognitiva, lo que conduce a un mayor riesgo de demencia y enfermedad de Parkinson. También se afecta la fertilidad, el sistema cardiovascular y la masa ósea, además de aumentar las tasas de mortalidad temprana.

Aunque la masa ósea puede aumentar hasta alrededor de los 30 años, alrededor del 90% de la masa ósea máxima se adquiere a los 18 años. Por lo tanto, en mujeres con IOP, la deficiencia de estrógenos muy precoz afecta el pico de masa ósea y se asocia disminución de la densidad mineral ósea (DMO) a una edad temprana, especialmente en la columna lumbar.

En la mujer joven con IOP se han utilizado los ACO de forma casi empírica como opción de TH para reducir los efectos de la deficiencia de estrógenos. Sin embargo, aunque existe evidencia del efecto protector de los ACO sobre la masa ósea de mujeres con función ovárica normal que los utilizan como anticonceptivo, existen pocos datos en relación con mujeres con IOP. Este estudio fue desarrollado para evaluar la asociación entre el uso continuo de un ACO y la variación de la masa ósea en mujeres con IOP en comparación con otras terapias hormonales.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte longitudinal, observacional y retrospectivo, utilizando datos recopilados de los registros médicos de mujeres con diagnóstico de IOP. El estudio se realizó utilizando los archivos de la Clínica de Endocrinología Ginecológica del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Campinas, Brasil.

Se incluyeron mujeres con IOP que se habían sometido a dos o más exploraciones de DMO con un intervalo de 2±1 años. Se excluyeron del estudio las mujeres con problemas de movilidad y las que usaban cualquier medicamento (p. ej., glucocorticoides) o con cualquier enfermedad (p. ej., síndrome de malabsorción,

hipotiroidismo) que pudiera tener un impacto negativo en la masa ósea.

Las variables analizadas fueron: la edad de IOP y la edad al inicio de la TH. Las siguientes variables se obtuvieron de los registros en el momento de la DMO. Se realizó una exploración: edad, altura, peso, índice de masa corporal (IMC), tipo de TH utilizado y duración de la TH. Además, se recogieron los resultados de la DMO en la columna lumbar (vértebras L1-L4), cuello femoral y fémur total.

En relación a las formas de TH: ACO de 30 mg de EE + levonorgestrel. Las otras formas de TH utilizadas se separaron en tres grupos para comparar ACO con:

1. estrógeno/progestágeno (0,625 mg de EEC de forma continua junto con acetato de medroxiprogesterona o 1 mg de E2 de forma continua junto con noretisterona)
2. estrógeno/progestágenos (1,25 mg de EEC de forma continua junto con acetato de medroxiprogesterona o 2 mg de E2 utilizados de forma continua junto con noretisterona)
3. tibolona 2,5 mg al día
4. un grupo de control formado por mujeres que no usaban TH.

Análisis estadístico

Se realizaron estadísticos descriptivos para las variables que utilizan medias, desviaciones estándar y medianas. Los cambios en la DMO se analizaron a partir de la diferencia entre dos exploraciones de DMO, es decir, la diferencia obtenida al restar el valor de DMO basal y el obtenido en el final del período para cada intervalo de 2 años (± 1) y para cada grupo de tratamiento, y los resultados se denominan deltas.

RESULTADOS

Inicialmente se evaluaron las historias clínicas de 255 mujeres con IOP. De estas, 119 mujeres fueron seleccionadas para el estudio tras la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión. Se evaluaron un total de 420 exploraciones de DMO, con análisis de la columna lumbar, el cuello femoral y el fémur total, resultando en 210 deltas.

En el momento de la inclusión en el estudio, la edad media de las mujeres era $30,34 \pm 9,24$ años; el IMC medio fue $24,4 \pm 4,52$ kg/m². En el grupo de mujeres tratadas con ACO, se encontró un aumento de la masa ósea en la columna lumbar y el fémur total. Asimismo, el grupo tratado con TH a dosis altas también mostró una mejoría en la masa ósea en la columna lumbar y el fémur total, aunque este impacto positivo fue menos pronunciado que el encontrado en el grupo ACO.

En la columna lumbar, hubo una pérdida de DMO en el grupo no tratado, en el grupo de TH de dosis baja y en el grupo de mujeres que usaban tibolona.

En el cuello femoral disminuyó en todos los grupos de tratamiento con excepción del grupo de tibolona. Para el fémur total, hubo una reducción de la DMO solo en el grupo de TH a dosis bajas.

Cuando se compararon las diferencias entre las dos exploraciones (delta, g/cm²), tomando el grupo ACO como referencia, el efecto fue pérdida de DMO en la columna lumbar, en el grupo no tratado ($P < 0,001$), en el grupo de mujeres que recibieron TH en dosis bajas ($P < 0,001$) y en el grupo tratado con tibolona ($P = 0,026$).

Para el fémur total, en comparación con el grupo de mujeres que utilizaron ACO, los resultados también fueron peores, con una reducción de la DMO, en el grupo no tratado ($P = 0,014$), en el grupo de dosis bajas de TH ($P < 0,001$) y en el grupo TH de dosis alta ($P = 0,038$).

Se realizó un análisis similar para comparar las puntuaciones Z y las puntuaciones T entre el grupo de mujeres que usaron el ACO y los grupos que usaron otros tratamientos o ningún tratamiento. Para las mujeres que usaron ACO de forma continua durante 2 años, hubo un aumento medio de la DMO en la columna lumbar del 2,5% al 6,5% en comparación con un aumento del 1,8% al 9,9% en el grupo de mujeres que usaban TH a dosis alta. Para los otros grupos, hubo una pérdida de DMO del 1,3% al 11,5% en el grupo de TH a dosis bajas, del 2,2% al 5,3% para el grupo de tibolona y del 3,3% al 5,4% para el grupo no tratado.

Para el fémur total, hubo un aumento de la DMO de 2,4% al 4,6% en el grupo de mujeres tratadas con ACO en comparación con un aumento de $0,9\% \pm 5,8\%$, $2,2\% \pm 3,3\%$ y $0,02\% \pm 0,02\%$, respectivamente, para las tratadas con dosis altas de TH, tibolona, y los que no recibieron tratamiento.

DISCUSIÓN

El estudio analiza el efecto de los ACO de 30 mg de EE sobre la DMO en mujeres con IOP y lo compara con el efecto de la TH convencional. El tratamiento con ACO resultó eficaz, generando un aumento de la DMO en la columna lumbar y el fémur total. Este aumento fue algo más pronunciado que con la TH a dosis altas de estrógeno natural y EEC, y más eficaz que el uso de estos estrógenos a dosis bajas. El pequeño tamaño de la muestra de mujeres que utilizan tibolona limita las conclusiones que se pueden extraer con respecto a esta forma de TH.

Se sabe que las repercusiones del estrógeno en la masa ósea requieren tiempo para producir cambios medibles en la densitometría y que diferentes partes del esqueleto

responden de diferentes formas a los estrógenos. La columna lumbar, formada predominantemente por hueso trabecular, es más activa metabólicamente y una proporción mayor está en remodelación en comparación con el fémur, formado predominantemente por hueso cortical. Todo ello nos lleva a suponer que la columna lumbar, al ser más sensible a los estrógenos, ha cambiado más rápidamente en respuesta al tratamiento que el fémur.

Teniendo en cuenta que la respuesta de la DMO a los estrógenos depende de la dosis, en el caso de IOP, las sociedades científicas a nivel internacional han sugerido el uso de dosis más altas de estrógenos que las utilizadas en la TH estándar para la menopausia. La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología es que la TH para mujeres adultas con IOP debe contener E2 en dosis de 2 a 4 mg/d.

En contraste con los hallazgos del presente estudio, que muestran una mejora en la masa ósea con ACO que fue similar a la observada con TH a dosis altas, un ensayo clínico aleatorizado realizado con una pequeña muestra de mujeres con IOP tratadas con 2 mg de E2 oral asociado con levonorgestrel al día o un ACO de 30 mg de EE asociado con levonorgestrel (21 días / 7 descanso), mostró que el aumento de la columna lumbar fue mayor en el grupo tratado con E2. Otro estudio que comparó una dosis diaria de 100 a 150 mg de E2 transdérmico junto con progestágenos cíclicos y el tratamiento con ACO de 30 mg de EE asociado con noretisterona (21/7), informó que la protección de la masa ósea fue mejor después de 12 meses de seguimiento con el tratamiento E2. Un punto importante a tener en cuenta en estos resultados es la pauta cíclica de ACO a diferencia de la pauta continua utilizada en el estudio que comentamos. Por tanto, el uso de ACO continuo podría asociarse a una mejoría de la masa ósea, como se refleja en los resultados en el presente estudio en el que se constató un aumento de la masa ósea al menos similar al conseguido con la dosis más alta de TH.

Existen otros estudios que han mostrado mejoría de la DMO con pauta de ACO de 20 o 30 mg de EE, en mujeres con anorexia nerviosa y otro con mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico. Sin embargo, en estos estudios, los resultados no se compararon con la TH convencional. Otro punto fuerte es el número de mujeres de la muestra. Una fortaleza adicional se refiere a la importancia de los resultados, que, al sugerir que el ACO es efectivo para preservar la masa ósea, puede motivar a los médicos a prescribir esta forma de terapia y a las mujeres a cumplir con el tratamiento.

Las limitaciones del estudio que se deben mencionar incluyen el muestreo de conveniencia y el hecho de que se realizó de forma retrospectiva a través de un análisis de salud y que se evaluó la variación en la densidad ósea durante un período de tiempo relativamente corto (2 ± 1 años). Por lo tanto, se requieren ensayos clínicos que proporcionen un mejor nivel de evidencia.

CONCLUSIÓN

El uso continuo de un ACO puede considerarse como una opción de TH en mujeres con IOP, según los resultados preliminares de este estudio. De hecho, se observa que una AO de 30 mg de EE combinada con 150 mg de levonorgestrel, en pauta continua, es tan eficaz sobre la DMO en la columna lumbar como la TH que contiene estradiol a una dosis de 2 mg o la EEC a una dosis de 1,25 mg, también en pauta continua, combinados con progestágenos, y mejor que estos con respecto a las mediciones de la DMO total del fémur.

Autora comentarios: Beatriz Roca Comella. Hospital de Terrassa

ARTÍCULO ORIGINAL

Bone mass in women with premature ovarian insufficiency: a comparative study between hormone therapy and combined oral contraceptives. Livia B. Carvalho Gazarra, pharmacist, Camila L. Bonacordi, MD, Daniela A. Yela, MD, PhD, and Cristina Laguna Benetti-Pinto, MD, PhD *Menopause* 2020; 27(10): 1110-1116.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;99:3418-3426.
2. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, Gargano V, Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 2012;86:606-621.
3. 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.
4. Benetti-Pinto CL, Ferreira VB, Yela DA. Long-term follow-up of bone density in women with primary

- ovarian insufficiency. *Menopause* 2015;22:946-949.
5. 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;101:3497-3505. 32.
 6. Maimoun L, Renard E, Lefebvre P, et al. Oral contraceptives partially protect from bone loss in young women with anorexia nervosa. *Fertil Steril* 2019;111:1020.e2-1029.e2.
 7. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Casals E, Vanrell JA. Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamenorrheic women treated with oral contraceptives. *J Reprod Med* 2001;46:875-879.

Terapia hormonal sustitutiva en supervivientes de cáncer - revisión de la literatura

RESUMEN

Esta revisión de la literatura pretende resumir los riesgos (progresión y recurrencia) y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en las supervivientes de diferentes tipos de cáncer.

Esta situación se presenta de forma cada vez más frecuente en nuestras consultas debido al aumento de la supervivencia de enfermedades oncológicas gracias a la mejora de sus tratamientos. Podemos encontrarnos tanto con mujeres que alcanzan la edad natural de la menopausia tras haber sobrevivido a un cáncer, como con mujeres jóvenes que padecen una insuficiencia ovárica prematura (IOP) a consecuencia de los tratamientos recibidos (quirúrgicos, quimioterapia o radioterapia).

Se reconoce que los efectos de la THS sobre el pronóstico del tumor dependen de múltiples factores (tipo, grado y estadio del tumor, presencia o no de receptores hormonales, necesidad de tratamiento hormonal inhibitorio, y tipo de THS). Dada la complejidad de estas relaciones, es importante que la decisión de iniciar o no THS sea individualizada y consensuada con la paciente.

Tras la revisión de datos clínicos y preclínicos, se catalogan los tumores en cuatro grupos según el efecto de la THS sobre el riesgo de recurrencia y progresión:

A- BENEFICIOSA

- Cáncer de endometrio tipo I (adenocarcinoma): a pesar de tratarse de un tumor sensible a estrógenos, existe amplia evidencia (incluyendo un ensayo randomizado de más de 1200 pacientes [1], y un metaanálisis de cerca de 2000 pacientes [2]) de que la THS combinada (estrógenos (E) + progestágenos (P)) disminuye el riesgo de recurrencia. La THS sólo con E es neutra.
- Adenocarcinoma de cérvix: se considera biológicamente comparable al adenocarcinoma de endometrio, por lo que se recomienda THS con

E+P [3].

- Cánceres hematológicos: existe evidencia directa de que la THS no empeora el pronóstico de los tumores hematológicos [4] y cierta evidencia indirecta parece indicar que incluso puede tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia [5].
- Melanoma cutáneo maligno en estadio 1 o 2: en un estudio de más de 200 pacientes con seguimiento a 5 años se mostró que la THS es segura e incluso puede mejorar el pronóstico [6].
- Cáncer colorrectal: existe amplia evidencia de que tanto los estrógenos naturales como la THS con E tienen un efecto protector sobre la incidencia y la progresión del cáncer colorrectal [7, 8].
- Carcinoma hepatocelular: la THS ha demostrado disminuir su incidencia y mejorar la supervivencia [9], a través de un efecto antioxidante y antiinflamatorio que frena el proceso de fibrosis hepática.
- Mujeres con mutación BRCA (1 o 2) con anexectomía bilateral y mastectomía bilateral profiláctica

B- NEUTRAL (NO SE CONOCE EFECTO NEGATIVO)

- Cáncer de endometrio tipo II (células claras y escamoso): no existen estudios específicos, pero dado que no son hormonosensibles puede asumirse que el efecto de la THS no es peor que en las formas hormonosensibles de este tumor [1, 2].
- Cáncer de ovario
 - estirpe epitelial: amplia evidencia de que no empeora el pronóstico, algunos estudios apuntan incluso a un aumento de la supervivencia [10, 11].
 - tumor de células germinales: menor grado de evidencia debido a la menor frecuencia de estos tumores, sin embargo se acepta su seguridad [12].
- Carcinoma escamoso de cérvix, vagina y vulva: no existe contraindicación para la THS tanto de E+P como sólo E [3, 13, 14].

- Adenocarcinoma de vagina y vulva: no existe evidencia para dar recomendaciones
- Carcinosarcoma y adenosarcoma uterino: no existe contraindicación [15]
- Prolactinoma: los microprolactinomas no presentan crecimiento significativo bajo la exposición a hormonas (ni siquiera durante el embarazo), por lo que su presencia no es una contraindicación para el inicio de THS si está indicada. Los macroprolactinomas sí pueden presentar crecimiento, por lo que la decisión debe ser individualizada y en todo caso, si se inicia THS, debe realizarse un seguimiento exhaustivo del tamaño y actividad del mismo [16].
- Cáncer renal: no se ha establecido relación entre la THS y el cáncer renal, por lo que ésta se puede ofrecer si está clínicamente indicada [17].
- Cáncer pancreático: un metaanálisis concluye que no existe relación entre el estímulo hormonal y esta entidad, por lo que se puede ofrecer la THS [18].
- Cáncer de tiroides: múltiples estudios epidemiológicos no muestran asociación entre la THS y el cáncer de tiroides, por lo que no se considera este antecedente como una contraindicación para la THS [19].
- Mujeres con mutación BRCA (1 o 2) con anexectomía bilateral y SIN antecedente de cáncer de mama

C- NEGATIVO EN CIERTAS SITUACIONES (CONTRAINDICACIÓN RELATIVA)

- Cáncer de ovario endometriode y tumor de células de la granulosa: a pesar de que la evidencia específica para estos tipo de cáncer de ovario es escasa, en general se recomienda evitar la THS dado su carácter hormonosensible [12, 20]
- Leiomiomas: hay evidencia contradictoria (generalmente expresan receptores de estrógeno y progesterona [21], pero la ooforectomía bilateral no mejora el pronóstico [22]), aún así se considera que los riesgos de la THS superan sus beneficios.
- Melanoma maligno metastásico: a pesar de haberse demostrado la seguridad de THS en melanoma en estadios locales, no es el caso para estadios metastásicos, por lo que no puede establecerse una recomendación clara [6].
- Tumores cerebrales: existe evidencia clínica, preclínica y poblacional de que el estímulo hormonal de E y P aumenta el riesgo de tumores cerebrales y estimula su crecimiento [23, 24, 25], por lo que la THS está contraindicada en estas

pacientes.

- Cáncer de pulmón: la evidencia preclínica muestra que estos tumores son sensibles a E [26], de hecho se están ensayando terapias antiestrogénicas como tratamiento [27]. Aunque los datos clínicos son contradictorios, la recomendación es evitar la THS.
- Cáncer gástrico: sus variantes con receptores de estrógenos y progesterona positivos tienen peor pronóstico, por lo que se recomienda evitar el uso de THS, estando esta completamente contraindicada en las formas con receptores hormonales positivos [28].
- Cáncer de vejiga: datos in vitro y clínicos indican que se trata de una entidad hormonodependiente [29, 30]. Su uso debe evitarse, especialmente en las variantes con receptores hormonales positivos.

D- NEGATIVO (CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA)

- Cáncer de mama: el uso de la THS está contraindicado dado el carácter hormonosensible de esta entidad. Se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos aleatorizados, así como en sus extensiones, con seguimiento de hasta 10 años, que la THS (E+P) aumenta el riesgo de recurrencia del cáncer de mama [31-34]. La tibolona también aumenta el riesgo de recurrencia, por lo que su uso también está contraindicado [35].
- Sarcoma endometrial del estroma: sobreexpresa receptores de estrógeno y progesterona, y se ha demostrado que tanto el tamoxifeno como la THS empeoran su pronóstico, por lo que la THS está contraindicada [36].
- Meningioma y glioma: está demostrado el efecto negativo de la THS sobre riesgo de presentar, el crecimiento tumoral y supervivencia libre de enfermedad en estas dos entidades, por lo que está contraindicada [23, 24, 25, 37].
- Cáncer gástrico y de vejiga con receptores hormonales positivos (ver párrafo previo)

COMENTARIO

Se trata de una revisión muy exhaustiva que da recomendaciones concretas y fácilmente aplicables sobre los riesgos y beneficios de iniciar o no THS en un amplio abanico de situaciones. Estas recomendaciones se basan en ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis de los mismos, de los que se puede extraer información válida para la práctica clínica diaria. Cuando no existe evidencia de esta calidad, también se incluyen datos preclínicos, epidemiológicos o bien información sobre el

comportamiento de los tumores, que permiten simplemente extrapolar una recomendación de menor fuerza. Como los propios autores indican, si en nuestra práctica clínica nos encontramos en un caso no contemplado en esta revisión, no tenemos más recurso que recurrir a una búsqueda bibliográfica específica.

En un tema tan amplio y con tantos escenarios posibles, una revisión de este tipo es muy valiosa ya que resume de forma precisa la evidencia disponible, hasta dónde llega esta y dónde hay aún preguntas por responder.

Sin embargo, como limitación del artículo cabe destacar que no se explican los métodos utilizados para la revisión, por lo que no se puede asegurar que ésta sea sistemática. Por otra parte, el artículo se limita a hablar de THS y no menciona alternativas naturales con posible efecto hormonal, por lo que no se contesta a la pregunta de si estas alternativas son seguras en estos escenarios.

Como comentario, es necesario puntualizar que estamos hablando siempre de mujeres que presentan clínica climatérica o bien tienen una IOP. Cuando se habla de que la THS puede resultar beneficiosa para ciertos tipos de tumores, esto en ningún caso implica que la única indicación para iniciarla sea un supuesto beneficio para el pronóstico oncológico. Es decir, la indicación para iniciar la THS debe ser la misma que para la población general: paliar síntomas en caso de menopausia natural o bien evitar las complicaciones a largo plazo de la insuficiencia ovárica prematura.

En este sentido, coincido con los autores en destacar la vital importancia de la THS en mujeres con IOP. En la balanza de riesgos y beneficios que precede a cualquier decisión médica (iniciar o no un tratamiento, indicar una cirugía) deben tenerse en cuenta las complicaciones de la IOP no tratada: mayor riesgo cardiovascular, enfermedad osteoporótica, y disminución de la esperanza de vida hasta en 2 años [38], sin olvidar los efectos en la calidad de vida. En el registro nacional español de IOP (280 pacientes), la calidad de vida fue regular en el 52%, mala en el 19% y muy mala en el 5%, y el 62% de las mujeres reportaron afectación psicológica [39]. En cuanto a la salud ósea (184 pacientes), el 45% presentaba osteopenia al diagnóstico, y el 9% osteoporosis [40].

Así, creo que además de la guía en cuatro grupos que proponen los autores, debemos tener en cuenta al menos dos factores más a la hora de individualizar y decidir iniciar una THS en estas pacientes.

Por una lado, cuál es la indicación fundamental del tratamiento. Como hemos dicho, los beneficios de la THS en el caso de la IOP van mucho más allá de paliar síntomas. Por tanto, a la hora de enfrentarnos a la balanza de los riesgos y los beneficios, ante un mismo antecedente oncológico podríamos inclinarnos o no por iniciar THS en función de cuál sea su indicación.

Por otra parte, las preferencias de la paciente. Es imperativo que comuniquemos adecuadamente a las pacientes estos riesgos y beneficios y que sean ellas las que, entendiéndolos, tomen la decisión que más se adecua a sus preferencias.

Pero para poder transmitir correctamente, el personal sanitario debe estar, en primer lugar, bien formado. Existe un retraso diagnóstico de 4'2 años entre el inicio de los síntomas de IOP y su diagnóstico [38]. Es responsabilidad de todos nosotros que no suceda, además, un retraso terapéutico debido a falsas creencias y miedos injustificados. Así, para concluir, vuelvo a destacar la importancia de este artículo como síntesis necesaria y práctica de la evidencia sobre el uso de THS en mujeres con antecedentes oncológicos.

Autora del comentario: Laura Balcells Eichenberger. Servicio de Obstetricia Y Ginecología del Hospital de Santpau.Barcelona.

ARTÍCULO ORIGINAL

Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jan;26(1):63-78. doi: 10.1007/s12253-018-00569-x. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30617760; PMCID: PMC7109141.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS, Gynecologic Oncology Group Study (2006) Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 24(4):587–592
2. Shim SH, Lee SJ, Kim SN (2014) Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 50(9):1628–1637
3. Ploch E. (1987) Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987 Feb;26(2):169- 177.
4. YangX,WangC,HeX,WeiJ,WangY,LiX,Xu

- LP(2017) Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. *Climacteric* 20(3):268–273
5. Tauchmanová L, Selli C, De Rosa G, Sammartino A, Di Carlo C, Musella T, Martorelli C, Lombardi G, Rotoli B, Nappi C, Colao A (2007) Estrogen-progestin therapy in women after stem cell transplant: our experience and literature review. *Menopause* 14(2):320–330
 6. MacKie RM, Bray CA (2004) Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 90(4): 770–772
 7. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ (1999) Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 106(5):574–582
 8. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL (2012) The effect of estrogen vs.combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 130(2):419–430
 9. Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, Wolff RA, Li D, Twardy D, Phan AT, Hawk E, Javle M, Lee JS, Torres HA, Rashid A, Lenzi R, Hassabo HM, Abaza Y, Shalaby AS, Lacin S, Morris J, Patt YZ, Amos CI, Khaderi SA, Goss JA, Jalal PK, Kaseb AO (2017) Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women With Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15(11):1791–1799
 10. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, Williams C, Kitchener H, Osborne R, Guthrie D, Harper P, Bliss JM. (2015) Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015 Dec 10;33(35):4138-4144
 11. Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Vlachos GD (2016) Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 23(3):335–342
 12. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, Thielen JM, Jatoi A, Faubion SS (2016) Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas* 92:86–96
 13. Madsen BS1, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M (2008) Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 122(12):2827–2834
 14. Sherman KJ, Daling JR, McKnight B, Chu J (1994) Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study. *J Reprod Med* 39(11):857–861
 15. Guidozzi F (2013) Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric* 16(6):611–617
 16. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J (2007) Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 68(2-3): 106–112
 17. Karami S, Daugherty SE, Schonfeld SJ, Park Y, Hollenbeck AR, Grubb RL 3rd, Hofmann JN, Chow WH, Purdue MP (2013) Reproductive factors and kidney cancer risk in 2 US cohort studies, 1993-2010. *Am J Epidemiol* 177(12):1368–1377
 18. Tang B, Lv J, Li Y, Yuan S, Wang Z, He S (2015) Relationship between female hormonal and menstrual factors and pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 94(7):e177
 19. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F (2017) Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8:111
 20. Del Carmen MG, Rice LW (2017) Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 146(2):427–435
 21. Kelley TW, Borden EC, Goldblum JR (2004) Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: an immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 12(4):338–341
 22. Kapp DS, Shin JY, Chan JK (2008) Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 112(4): 820–830
 23. Black PM (1997) Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management. *Can J Neurol Sci* 24(4):302–306
 24. Hsu DW, Efid JT, Hedley-Whyte ET (1997) Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg* 86(1):113–120
 25. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J (2015) Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer* 136(10): 2369–2377
 26. Hsu LH, Chu NM, Kao SH (2017) Estrogen,

- Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 18(8):1713
27. Miki Y, Abe K, Suzuki S, Suzuki T, Sasano H (2011) Suppression of estrogen actions in human lung cancer. *Mol Cell Endocrinol* 340(2):168–174
 28. Ur Rahman MS, Cao J (2016) Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives. *World J Gastroenterol* 22(8):2475–2482
 29. Godoy G, Gakis G, Smith CL, Fahmy O (2016) Effects of Androgen and Estrogen Receptor Signaling Pathways on Bladder Cancer Initiation and Progression. *Bladder Cancer* 2(2): 127–137
 30. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (2003) Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 105(3):408–412
 31. Baber RJ, Panay N, Fenton A, Apr, IMS Writing Group (2016) IMS Recommendations on women's midlife health and meno- pause hormone therapy. *Climacteric*(2):109–150
 32. Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees (2004) HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 363(9407):453–455
 33. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J, HABITS Study Group (2008) Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 100(7):475–482
 34. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E (2013) Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer* 49(1):52–59
 35. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, Schoultz B, Vassilopoulou-Sellin R, Galta RE, Lieshout EV, Mol-Arts M, Planellas J, Kubista E (2012) Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 14(1):R13
 36. Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dörken B, Reichardt P (2006) Harm or benefit of hormone replacement in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single centre experience with 10 cases and review of literature. *Gynecol Oncol* 101(3):464–469
 37. Harland TA, Freeman JL, Davern M, McCracken DJ, Celano EC, Lillehei K, Olson JJ, Ormond DR (2018) Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma. *J Neuro- Oncol* 136(2):327–333
 38. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT (2005) Age at meno- pause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 16(4):556–562
 39. Balcells, L; Guinot, M; Muro, P; Robert, E; Tomás, J; Llana, P; Castro, A; Baquedano, L and investigators of the Premature Ovarian Insufficiency (iPOI) group .Preliminary results from the premature ovarian insufficiency (POI) database in Spain. Protocol code IIBSP health-IOP-2012-109. Clinical Trials.gov ID:NCT02068976. *Maturitas* 2021, octubre ,pag 75
 40. Muro, P; Guinot, M; Balcells, L; Robert, E; Roca, B; Níguez, I; Escamilla, P and investigators of the Premature Ovarian Insufficiency (iPOI) group. Evaluacion of basal bone mineral density (BMD) in premature ovarian insufficiency (POI) patients. Preliminary results. (Protocol code IIBSP-IOP-2012-109. ClinicalTrials.gov ID:NCT02068976).*Maturitas*2021, octubre ,pag. 76.

Con la colaboración de

