

Terapia Hormonal en Insuficiencia Ovárica Primaria

Hormone therapy in primary ovarian insufficiency. Committee Opinion No. 698.
American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol, Number 698 •
May

ABSTRACT: La Insuficiencia Ovárica Primaria abarca un espectro de descenso de la función ovárica y fertilidad reducida debida a una disminución prematura en el número de folículos, un aumento de la destrucción de folículos, o una baja respuesta folicular a gonadotrofinas. Las secuelas de la insuficiencia ovárica primaria incluyen síntomas vasomotores, atrofia urogenital, osteoporosis y fracturas, enfermedad cardiovascular y aumento de la mortalidad global. En mujeres con insuficiencia ovárica primaria, la terapia hormonal (TH) sistémica es una estrategia efectiva para el tratamiento de los síntomas del hipoestrogenismo y para disminuir el riesgo para la salud a largo plazo cuando no existen contraindicaciones para el tratamiento. La terapia hormonal se indica para reducir el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y atrofia urogenital y para mejorar la calidad de vida de mujeres con insuficiencia ovárica primaria. Aunque el reemplazo exógeno de estrógenos se recomienda para mujeres con insuficiencia ovárica primaria, faltan datos en esta población que comparen distintos esquemas hormonales para prevención de enfermedad, disminución de síntomas y seguridad. Como estrategia terapéutica de primera línea, se recomienda la TH (oral o transdérmica) que logre reemplazar los niveles de estrógenos. Los anticonceptivos hormonales combinados previenen la ovulación y el embarazo de manera más confiable que la TH; a pesar de la baja posibilidad de embarazo espontáneo en mujeres con insuficiencia ovárica primaria, es algo importante a considerar para aquellas que prioricen la prevención del embarazo. El tratamiento para todas las mujeres con insuficiencia ovárica primaria debería continuar hasta cumplir la edad promedio de menopausia (50-51 años). Finalmente, considerando los desafíos que las adolescentes y mujeres jóvenes pueden encontrar enfrentando los efectos físicos, reproductivos y sociales de la insuficiencia ovárica primaria, es esencial un manejo comprensivo longitudinal de esta condición.

Recomendaciones y Conclusiones

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (el Colegio) da las siguientes recomendaciones y conclusiones:

- La insuficiencia ovárica primaria es una condición patológica que no debería ser considerada un adelanto de la menopausia natural.
- Aunque las mujeres con insuficiencia ovárica primaria comparten riesgos con las mujeres naturalmente menopáusicas, la estrategia para mantener la salud en estas mujeres es distinta.
- En mujeres con insuficiencia ovárica primaria, la terapia hormonal (TH) sistémica es una estrategia efectiva para tratar los síntomas de hipoestrogenismo y mitigar los riesgos a largo plazo para la salud si el tratamiento no está contraindicado.
- La terapia hormonal se indica para reducir el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y atrofia urogenital y para mejorar la calidad de vida de mujeres con insuficiencia ovárica primaria.
- A diferencia del tratamiento para la osteopenia y la osteoporosis posmenopáusicas, que se basa en bisfosfonatos como tratamiento de primera línea, la masa ósea disminuida en mujeres con insuficiencia

ovárica primaria se maneja de manera más apropiada con TH.

- Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria pueden experimentar sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal, dispareunia y trastornos del sueño; algunos síntomas pueden presentarse antes que las alteraciones del ciclo. Estos síntomas suelen responder bien a la TH como fue indicado.
- Como tratamiento de primera línea, se recomienda la TH (oral o transdérmica) que logre reemplazar los niveles de estrógenos. Sin embargo, el dosaje de estradiol sérico no se recomienda como monitoreo del tratamiento.
- Los anticonceptivos hormonales combinados previenen la ovulación y el embarazo de manera más confiable que la TH; a pesar de la baja posibilidad de embarazo espontáneo en mujeres con insuficiencia ovárica primaria, es algo importante a considerar para aquellas que prioricen la prevención del embarazo.
- Para una mujer que prefiere reemplazo de estrógeno no anticonceptivo y quiere anticoncepción altamente eficaz, el dispositivo intrauterino con levonorgestrel se prefiere a la terapia de progestina oral.
- El tratamiento para todas las mujeres con insuficiencia ovárica primaria debería continuar hasta cumplir la edad promedio de menopausia (50-51 años).

La Insuficiencia Ovárica Primaria abarca un espectro de descenso de la función ovárica y fertilidad reducida debida a una disminución prematura en el número de folículos, un aumento de la destrucción de folículos, o una baja respuesta folicular a gonadotrofinas (1,2). Por lo menos el 90% de los casos de insuficiencia ovárica primaria son idiopáticos (1,3). Solo un pequeño número de alteraciones genéticas y moleculares ha sido descrito que dañan el número y la función de folículos humanos de manera lo suficientemente severa para resultar en insuficiencia ovárica primaria manifiesta(1,4- 7). Entre las condiciones más notables que resultan en insuficiencia ovárica primaria están aquellas en las que el cromosoma X está dañado (isocromosoma X), ausente (Síndrome de Turner y sus mosaicos de Turner) o alterado (portadores de la mutación del FMR1). Un número de desórdenes autoinmunes y defectos monogénicos también se asocian a insuficiencia ovárica primaria. Las mujeres jóvenes con cáncer u otras enfermedades graves que requieren quimioterapia o radioterapia de la pelvis corren el riesgo de padecer insuficiencia ovárica primaria porque estos agentes pueden provocar atresia ovárica rápida y profunda. Información detallada sobre el examen médico completo, causas y diagnóstico de la insuficiencia ovárica primaria pueden encontrarse en Committee Opinion No. 605, Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women (3).

La insuficiencia ovárica manifiesta hace referencia a mujeres menores de 40 años con niveles altos de hormona foliculoestimulante en rango menopáusico (al menos 30-40 mUI/mL) y amenorrea(1,3,8). Esta condición clínica, tradicionalmente conocida como “menopausia prematura” o “falla ovárica prematura”, afecta al 1% de las mujeres. El término “insuficiencia ovárica primaria” captura más precisamente la naturaleza de la disfunción ovárica que se presenta en las mujeres afectadas, 50% de las cuales experimentan ovulación y ciclos menstruales infrecuentes luego del diagnóstico y 5-10% de las cuales puedan conseguir embarazos espontáneos(1).

Independientemente de la causa subyacente de la insuficiencia ovárica primaria, las consecuencias de la disfunción ovárica y del hipoestrogenismo pueden ser terribles para las personas afectadas. Las secuelas de la insuficiencia ovárica primaria incluyen síntomas vasomotores, atrofia urogenital, osteoporosis y fracturas, enfermedad cardiovascular, y aumento de la mortalidad global(9-11). En mujeres con insuficiencia ovárica primaria, la terapia hormonal (TH) sistémica es una estrategia efectiva para el tratamiento de los síntomas del hipoestrogenismo y para disminuir el riesgo para la salud a largo plazo cuando no existen contraindicaciones para el tratamiento. La terapia hormonal se indica para reducir el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y atrofia urogenital y para mejorar la calidad de vida de

mujeres con insuficiencia ovárica primaria. Los resultados de los ensayos de Women's Health Initiative relacionados con la terapia para la menopausia no aplican a mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica primaria cuya exposición a estrógenos fisiológico fue retirada prematuramente. Cuando la TH es negada a mujeres con insuficiencia ovárica primaria debido a la extrapolación de buena evidencia epidemiológica de la población incorrecta, aquellas mujeres pueden experimentar consecuencias negativas para su salud. El foco de este Committee Opinion es revisar los riesgos médicos y psicosociales que enfrentan las mujeres con insuficiencia ovárica primaria y discutir las distintas opciones disponibles de TH.

Síntomas y Consecuencias para la Salud

Pérdida Ósea y Riesgo de Fractura

Las mujeres con deficiencia estrogénica relacionada a insuficiencia ovárica primaria tienen riesgo de osteopenia, osteoporosis y fractura, especialmente si el hipoestrogenismo ocurre en etapas tempranas de la vida y antes de alcanzar el pico de masa ósea.(3,12-14). Un número de estudios prospectivos bien diseñados han brindado fuerte evidencia de que la menopausia a edad temprana, especialmente cuando ocurre a los 45 años o antes, se asocia a riesgo de fractura que es 1.5 a 3 veces más alto que el riesgo para mujeres que experimentan la menopausia luego de los 50 años(13,15-18). En un estudio de más de 1.000 pacientes, la incidencia de fractura de cadera en mujeres comenzando la menopausia a la edad de 40 años fue de 9.4% comparado con el de 3.3% en aquellas comenzando la menopausia a los 48 años(15). En el estudio Rotterdam, un estudio de cohorte prospectivo basado en la población que evaluó factores de riesgo para fracturas incidentes entre 3.000 hombres y mujeres, la fractura vertebral fue 2.5 veces más probable que ocurra en mujeres que experimentaron la menopausia antes de los 45 años comparado con aquellas que experimentaron la menopausia luego de los 50 años (18). En estudios que evaluaron el rol de la TH en mujeres con riesgo elevado de fracturas basado en la edad menopáusica, una reducción significativa del riesgo de fractura ha sido descrita. (13,17,18).

Otros factores de riesgo para baja masa ósea en mujeres con insuficiencia ovárica primaria incluyen retraso en el diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria de 1 año o más, insuficiencia de vitamina D, falta de adherencia a la TH, estilo de vida sedentario y falta de suplemento de calcio (14). La absorciometría de Rayos X de energía dual ha sido recomendada para la evaluación de la densidad mineral ósea en mujeres diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria, pero falta consenso sobre la frecuencia del intervalo de vigilancia, especialmente en adolescentes (1,3,19). En contraste con el tratamiento para la osteopenia y la osteoporosis posmenopáusicas, que se basa en bisfosfonatos como tratamiento de primera línea, la masa ósea disminuida en mujeres con insuficiencia ovárica primaria se maneja de manera más apropiada con TH. Dada la extremadamente larga vida media de los bisfosfonatos, hay preocupación sobre la seguridad de esta clase de drogas en mujeres con insuficiencia ovárica primaria, que podrían embarazarse de manera espontánea o recurrir a fertilización in vitro con ovodonación para conseguir el embarazo (20). A la fecha, no se recomienda el uso a largo plazo de bisfosfonatos en la población adolescente por los efectos adversos inciertos y los perfiles de seguridad (3).

Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

La menopausia natural representa una transición establecida en riesgos de salud para mujeres, sobretodo en lo referido a enfermedad cardiovascular (21,22). Las mujeres posmenopáusicas tienen perfiles lipídicos menos favorables comparado con las mujeres premenopáusicas y ha sido demostrado un aumento en el riesgo de síndrome metabólico luego de la transición menopáusica (23,24). Las mujeres que desarrollan insuficiencia ovárica primaria también presentan riesgo elevado de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular comparado con las mujeres que no experimentan menopausia temprana (25,27). En un

estudio de seguimiento de 20 años de una cohorte de 12.000 mujeres llevado a cabo en los Países Bajos, la mortalidad cardiovascular disminuyó un 2% por cada año que se retrasó la menopausia luego de la edad de 39 años (27). En un estudio de cohorte prospectivo subsiguiente que monitoriza más de 6.000 mujeres de EE.UU. por 12 años, las pacientes que reportaron experimentar la menopausia entre la edad de 35 y 40 años al inicio del estudio tuvieron un riesgo subsiguiente 50% mayor de muerte relacionada a enfermedad cardíaca isquémica (riesgo ajustado por diabetes, hipertensión, paridad, edad al primer nacimiento y actividad física) comparado con aquellas que experimentaron la menopausia entre la edad de 49 y 51 años (25). La asociación entre insuficiencia ovárica primaria y riesgo de enfermedad cardiovascular puede ser explicada en parte por los cambios metabólicos y endoteliales que ocurren por la deprivación de estrógenos. Un estudio de cohorte observó disfunción endotelial significativa en mujeres con insuficiencia ovárica primaria comparado con mujeres de igual edad e índice de masa corporal, demostrado por un diámetro disminuido de la arteria braquial medido por flujo. Luego de 6 meses de TH, el diámetro de la arteria braquial de mujeres con insuficiencia ovárica primaria fueron comparables a aquellos del grupo control (28). En este estudio y en otros, ha sido demostrado que la TH mejora la disfunción endotelial y reduce el espesor íntima media (29), la tensión arterial, la angiotensina plasmática y la creatinina (30). La insuficiencia ovárica primaria también puede estar relacionada a riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad como indicador de envejecimiento global y mortalidad relacionada a la edad (11,31).

Actualmente falta evidencia epidemiológica que apoye el uso de TH para prevenir eventos cardiovasculares en mujeres con insuficiencia ovárica primaria. Sin embargo, tampoco existen datos que indiquen que las mujeres con insuficiencia ovárica primaria que son tratadas con TH experimenten un riesgo elevado de efectos adversos cardiovasculares comparado con mujeres no afectadas usando TH o anticonceptivos hormonales combinados (píldora anticonceptiva oral diaria de estrógeno y progestágeno, anillo anticonceptivo o parches transdérmicos) (3,32).

Síntomas vasomotores y calidad de vida

Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria pueden experimentar sofocos, sudor nocturno, sequedad vaginal, dispareunia y trastornos del sueño; algunos síntomas pueden presentarse antes que las irregulares del ciclo(1). Estos síntomas suelen responder bien a la TH como fue indicado. Algunas mujeres pueden no tener síntomas; las mujeres más jóvenes en particular pueden no presentar síntomas.

Cognición, Ánimo y Función Psicosocial

La evidencia con respecto a el deterioro cognitivo en mujeres con insuficiencia ovárica primaria es limitada y variada. Un estudio de cohorte reportó que las mujeres *jóvenes* (definido como menores de 43 años) quirúrgicamente menopáusicas que no estaban recibiendo TH demostraron signos de deterioro cognitivo comparado con el grupo control (33). Estos hallazgos contrastan con otros reportes que sugieren función cognitiva preservada en mujeres con insuficiencia ovárica primaria con ovarios intactos (34).

La insuficiencia ovárica primaria ha sido llamada “el duelo silencioso” debido a la autoimagen negativa y el aislamiento que pueden desarrollarse una vez confirmado el diagnóstico (35). Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria que fueron encuestadas sobre su diagnóstico reportan niveles significativos de duelo, autoestima disminuida, tristeza y acceso limitado a apoyo psicológico que hablar de estos sentimientos (3,35-39). La mala función psicológica se explica, en parte, por los síntomas vasomotores en esta población. La respuesta emocional al diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria puede ser más complejo y desafiante en la población adolescente que para los adultos. Es importante el apoyo de la familia o de profesionales de la salud mental para facilitar el entendimiento y la aceptación del diagnóstico (1,3,40).

Riesgo de Cáncer de Mama y Endometrial

Los datos son insuficientes para evaluar la asociación entre la TH o la anticoncepción hormonal combinada administrados a mujeres con insuficiencia ovárica primaria y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Aunque un número de estudios epidemiológicos han examinado la asociación entre TH en mujeres que son naturalmente menopáusicas en la edad media y el riesgo de cáncer de mama, demostrando un 20-30% de riesgo aumentado de la enfermedad en estas usuarias postmenopáusicas de TH (41,42), estos datos no son extrapolables mujeres con insuficiencia ovárica primaria. Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria son mucho más jóvenes al momento de inicio de TH y su riesgo basal de cáncer de mama es significativamente menor comparada con mujeres a quienes la TH es administrada luego de la menopausia natural. La exposición a corto plazo de TH en portadoras de BRCA1 y BRCA2 luego de una salpingooforectomía bilateral de reducción de riesgo no se ha asociado a riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama (43). Como las mujeres con insuficiencia ovárica primaria, estas mujeres con jóvenes y requieren reemplazo fisiológico de hormonas. Aunque esto es tranquilizador, estos datos no sustituyen estudios epidemiológicos que evalúen específicamente el riesgo de cáncer de mama en mujeres con insuficiencia ovárica primaria que son tratadas con TH de largo plazo.

Múltiples estudios epidemiológicos han testado la asociación entre el uso de anticoncepción hormonal combinada en la población general y el riesgo de cáncer de mama. En general, la evidencia sugiere que las mujeres que usan o tiene historia de haber usado anticoncepción hormonal combinada no presentan riesgo más elevado de cáncer de mama (44-53). Aunque esto es tranquilizador, una pregunta aún más importante para las mujeres con insuficiencia ovárica primaria es si el uso a largo plazo de anticoncepción hormonal combinada comenzando a una edad relativamente temprana está asociado a riesgo de cáncer de mama. Los datos sobre el riesgo de cáncer de mama en usuarias a largo plazo son variados. En una revisión sistemática de 15 publicaciones abordando esta pregunta, cinco demostraron una asociación entre el uso de la píldora anticonceptiva de al menos 5-10 años y cáncer de mama, mientras que los 10 restantes demostraron que no existe tal asociación (44). Los meta-análisis no han demostrado asociación entre el uso a largo plazo de la píldora anticonceptiva y cáncer de mama cuando se agrupan estimaciones de múltiples estudios (45,46). Más específicamente, estudios sobre la asociación entre uso a largo plazo de la anticoncepción hormonal combinada iniciado por mujeres nulíparas más jóvenes que 30-45 años y riesgo cáncer de mama han dado resultados variados (47-57); algunos de los estudios de mejor calidad demostraron que no hay asociación (49,50). Se carece de datos evaluando específicamente el uso de anticoncepción hormonal combinada en mujeres con insuficiencia ovárica primaria, por lo tanto el cuidado debe ser individualizado según las necesidades de cada paciente. Las mujeres y los tocoginecólogos y otros proveedores de salud deberían embarcarse en la toma compartida de decisiones para realizar la mejor decisión sobre el tratamiento luego de una discusión de los riesgos y beneficios del uso de anticoncepción hormonal combinada.

La terapia de reemplazo de estrógeno sin oposición es un factor de riesgo importante para hiperplasia endometrial (incidencia anual de 10-50%) y cáncer (aumento de hasta 10 veces del riesgo absoluto) y, por lo tanto, no se recomienda (41, 58-62). La suma de terapia con progestágenos (agonistas sintéticos o naturales del receptor de progesterona a dosis secuenciales o continuas apropiadas) al reemplazo con estrógeno reduce el riesgo significativamente; los esquemas actuales agregan terapia con progestágeno continuo o secuencial al reemplazo con estrógenos. (65,66) (Tabla 1).

Tabla 1. Dosis Hormonales Bioequivalentes para la Terapia Hormonal de la Insuficiencia Ovárica Primaria*

Estrógeno	Progestágeno	
	Continuo	Secuencial
1-2 mg micronizado 17 β -estradiol (oral)	2,5-5 mg acetato de medroxyprogesterona a diario (oral)	10 mg acetato medroxyprogesterona a diario (oral por 12 días cada mes)
100 microgramos 17 β -estradiol (transdérmico) 0,625-1,25 mg estrógenos equinos conjugados (oral)	100 mg de progesterona micronizada a diario (oral)	200 mg de progesterona micronizada a diario (oral) por 12 días cada mes

*Seleccionar una de las opciones de estrógeno y combinar con una de las opciones de progesterona.

Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria

Opciones de Terapia Hormonal

Aunque el reemplazo con estrógenos exógenos se recomienda para mujeres con insuficiencia ovárica primaria, faltan datos comparando distintos esquemas hormonales para prevención de enfermedad, disminución de síntomas y seguridad en esta población. Como estrategia de primera línea, la TH (oral o transdérmica) que logre reemplazar los niveles de estrógeno es recomendada (1,3,65). Sin embargo, el dosaje de estradiol sérico no se recomienda para monitorear los efectos del tratamiento. El reemplazo de estrógenos se puede lograr con las siguientes preparaciones: 1-2 mg vía oral de 17 β -estradiol a diario, 100 mg vía transdérmica de 17 β -estradiol a diario, o estrógenos equinos conjugados 0,625-1,25 mg a diario (Tabla 1) (1,65,67). La elección de terapia estrogénica debería combinarse con dosis apropiadas de terapia con progestágenos (administrada de manera continua o secuencial) para prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer. En contraste con la terapia continua con progestágeno, la administración cíclica permite el reconocimiento más temprano de un embarazo.

pueden ovular espontáneamente de manera infrecuente, y la ausencia de un sangrado por privación debería estimular a la paciente a realizar un test de embarazo. Otra estrategia común es el uso de anticoncepción hormonal combinada, que pueden permitir una administración más fácil y menor estigma de la paciente comparado con la TH. Sin embargo, la dosis de estrógeno y progestágeno en la anticoncepción hormonal combinada no es dosificación de reemplazo; estas preparaciones hormonales son significativamente más potentes que las opciones previamente mencionadas de TH (65). A la fecha, no existen ensayos randomizados de poder estadístico adecuado comparando la TH con anticoncepción hormonal combinada en mujeres con insuficiencia ovárica primaria para determinar el riesgo cardiovascular (sea prevención de enfermedad arterial coronaria o riesgo de tromboembolismo venoso), parámetros de calidad de vida (p. ej. síntomas vasomotores, perfiles sanguíneos, disfunción sexual, satisfacción de la paciente), o salud ósea. Debido

a que las dosis de reemplazo de estrógeno provistas por la TH son menos potentes que el estrógeno de la anticoncepción hormonal combinada, la TH puede tener un menor riesgo de tromboembolismo venoso. Para continuar con la reducción de riesgo de tromboembolismo venosos con la TH, algunos expertos recomiendan elegir la vía transdérmica, eliminando el efecto de primer paso en el hígado.

La terapia con anticoncepción hormonal combinada previene la ovulación y el embarazo de manera más confiable que la TH; a pesar de la baja probabilidad de embarazo espontáneo en mujeres con insuficiencia ovárica primaria, es algo importante a considerar para aquellas que prioricen la prevención del embarazo. Para una

mujer que prefiere reemplazo estrogénico no anticonceptivo y quiere anticoncepción altamente eficaz, el dispositivo intrauterino con levonorgestrel se prefiere a la terapia de progestina oral(62,70). Los métodos de barrera también pueden ser usados. El tratamiento para todas las mujeres con insuficiencia ovárica primaria debería continuar hasta cumplir la edad promedio de menopausia (50-51 años de edad) (2). El tratamiento puede continuar pasados los 50- 51 años si una mujer tiene síntomas clínicos o indicaciones. Independientemente de la edad, la decisión de continuar la TH debería ser individualizada para cada mujer en base a los síntomas y la relación riesgo beneficio.

Conclusión

La insuficiencia ovárica primaria es un diagnóstico que cambia la vida y presenta numerosos desafíos médicos y psicosociales para las mujeres afectadas. A pesar de que se necesita más investigación para definir tratamientos óptimos que balanceen los riesgos y beneficios, la TH es el elemento central del manejo clínico a largo plazo de estos pacientes. La insuficiencia ovárica primaria es una condición patológica que no debería ser considerada un adelanto de la menopausia natural. A pesar de que las mujeres con insuficiencia ovárica primaria comparten riesgos de salud con las mujeres naturalmente menopáusicas, la estrategia para el mantenimiento de la salud en estas mujeres es distinta. La estrategia de TH para la insuficiencia ovárica primaria son dosis de reemplazo total para el tratamiento a largo plazo. Finalmente, considerando los desafíos que las adolescentes y mujeres jóvenes pueden encontrar enfrentando los efectos físicos, reproductivos y sociales de la insuficiencia ovárica primaria, es esencial un manejo comprensivo longitudinal de esta condición.

Fatima Fernandez Berengeno

