

Misericordia Guinot Gasull  
Camil A. Castelo-Branco i Flores  
(eds.)

## Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP)

Meno**9**uías AEEM

# Menoguía

## Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP)

### Edición

MISERICORDIA GUINOT GASULL. Barcelona

CAMIL A. CASTELO-BRANCO I FLORES. Barcelona

### Autoría de los textos

PLACIDO LLANEZA COTO. Oviedo

CRISTINA LLANEZA SUAREZ. Gijón

ANTONIO CANO SÁNCHEZ. Valencia

BEATRIZ ROCA COMELLA. Barcelona

IRENE PERELSON DEL POZO. Madrid

PABLO ROMERO DUARTE. Almería

NICOLÁS MENDOZA LADRÓN DE GUEVARA. Granada

LAURA BAQUEDANO MAINAR. Zaragoza

SONIA LOBO MARTÍNEZ. Madrid

ELISA GIL ARRIBAS. Zaragoza

FRANCISCO QUEREDA SEGUÍ. Alicante

CARLA ROMAGOSA. Barcelona

MISERICORDIA GUINOT GASULL. Barcelona

CAMIL CASTELO-BRANCO I FLORES. Barcelona

MARÍA JESÚS CANCELO HIDALGO. Guadalajara

### Revisores externos

NICOLÁS MENDOZA LADRÓN DE GUEVARA. Granada

DR. PLUVIO CORONADO (Presidente de la AEEM)

DRA. ESTHER DE LA VIUDA (SEC)

DR. TXANTÓN MARTÍNEZ-ASTORQUIZA ORTIZ DE ZARATE. Bilbao

DR. PERE BRESÓ (Presidente de la SEGO)

DR. JOAQUIM CALAF (Emeritus Chairman of Obstetric and Gynecology, Autonomous University of Barcelona)

Este documento debe ser citado como: Guinot M, Castelo-Branco C, Llaneza P, Llaneza C, Cano A, Roca B, Perelson I, Romero P, Mendoza N, Baquedano L, Lobo S, Gil E, Quereda F, Romagosa C, Cancelo M J, Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP), MenoGuía AEEM. Primera edición 2024.



© LOS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

ISBN (e) 978-84-338-7383-5.

Edita: Editorial Universidad de Granada.

Campus Universitario de Cartuja. Granada.

Maquetación: Raquel L. Serrano / [atticusediciones@gmail.com](mailto:atticusediciones@gmail.com)

Diseño de cubierta: Púlsar Soluciones Gráficas.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

# Índice

1. Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP) concepto y terminología y epidemiología .....	9
<i>Dr. Plácido Llana y Dra. Cristina Llana Suarez</i>	
1.1. Concepto y terminología .....	9
1.2. Epidemiología .....	11
1.3. Bibliografía .....	12
2. Endocrinología del envejecimiento ovárico.....	13
<i>Dr. Antonio Cano, Aitana Monllor Tormos, Rocío Belda Montesinos y Amparo Carrasco Catena</i>	
2.1. Introducción .....	13
2.2. Efecto del envejecimiento ovárico .....	13
2.3. Determinantes operativas en IOP.....	15
2.4. Traducción clínica del proceso de progresión hacia la insuficiencia ovárica .....	17
2.5. Patrones endocrinos en el ovario senescente con posible reproducción en IOP .....	18
2.6. Conclusión .....	20
2.7. Bibliografía .....	21
3. Etiopatogenia de la Insuficiencia Ovárica Prematura .....	23
<i>Dra. Beatriz Roca Comella</i>	
3.1. Introducción .....	23
3.2. IOP con deplección de folículos.....	23
3.3. Hipogonadismo primario sin deplección de folículos.....	31
3.4. Bibliografía .....	31
4. Clínica: síndrome climatérico, síntomas psicológicos y disfunción sexual en Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP) .....	35
<i>Dra. Irene Perelson del Pozo</i>	
4.1. Síndrome climatérico.....	35
4.2. Síntomas psicológicos.....	36
4.3. Disfunción sexual .....	37
4.4. Bibliografía .....	38

**Nota de los autores:** En esta guía se ha utilizado tanto en versión extendida como abreviada para referirse al tratamiento con estrógenos o estrógenos y gestágenos en la mujer con insuficiencia ovárica prematura los términos Tratamiento Hormonal Sustitutivo y THS en lugar de Tratamiento Hormonal de la Menopausia o THM ya que se considera que en las mujeres con IOP este tratamiento es verdaderamente sustitutivo o de reemplazo

5. Consecuencias a largo plazo: riesgo cardiovascular, riesgo de osteoporosis, riesgos cognitivos, enfermedades autoinmunes, mortalidad .....	39
<i>Dr. Pablo Romero Duarte</i>	
Introducción: consecuencias a largo plazo de la Insuficiencia Ovárica Prematura.....	39
5.1. Riesgo cardiovascular .....	39
5.2. Riesgo alteraciones osteomusculares .....	41
5.3. Riesgos cognitivos .....	41
5.4. Alteración de la función sexual .....	42
5.5. Enfermedades autoinmunes.....	43
5.6. Mortalidad y otras morbilidades .....	43
5.7. Síndrome de Turner .....	44
5.8. Bibliografía .....	45
6. Diagnóstico y estudio de Insuficiencia Ovárica Prematura .....	49
<i>Dr. Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara</i>	
6.1. Criterios diagnósticos.....	50
6.2. Evaluación clínica inicial.....	50
6.3. Evaluación etiológica.....	51
6.4. Evaluación de posibles complicaciones y pronóstico reproductivo .....	51
6.5. Algoritmo Diagnóstico de la IOP .....	52
6.6. Bibliografía .....	53
7. Manejo de la paciente sin deseo reproductivo (THS Y/ contracepción) y seguimiento .....	55
<i>Dra. Laura Baquedano Mainar</i>	
7.1. Objetivos del tratamiento.....	55
7.2. Tratamiento con anticoncepción hormonal.....	57
7.3. Tratamiento hormonal: THS .....	58
7.4. Seguimiento .....	59
7.5. Tratamiento con andrógenos .....	60
7.6. Estilo de vida .....	60
7.7. Tratamientos alternativos no hormonales .....	61
7.8. Tratamiento del Síndrome Genitourinario de la Menopausia.....	62
7.9. Tratamiento en mujeres con antecedentes de cáncer de mama .....	63
7.10. IOP en mujeres con otros cánceres .....	64
7.11. Bibliografía .....	65
8. Situaciones especiales. Manejo de la paciente con deseo reproductivo.....	67
<i>Dras Sonia Lobo y Elisa Gil (Grupo de la SEF )</i>	
8.1. Preservación de fertilidad. Mitos y realidades en pacientes con IOP .....	67
8.2. Tratamientos de fertilidad .....	68
8.3. Conclusiones .....	69
8.4. Bibliografía .....	69

9. Situaciones especiales. Manejo de la paciente con BRCA1-2 e y supervivientes de cáncer en IOP .....	71
<i>Dr. Francisco Quereda</i>	
9.1. Introducción .....	71
9.2. La mujer superviviente de cáncer con IOP.....	72
9.3. La mujer portadora de mutación BRCA1-2 con IOP .....	77
9.4. Estrategias de manejo según perfiles de pacientes con IOP supervivientes al cáncer o portadoras de mutación BRCA.....	78
9.5. Bibliografía.....	82
10. Perspectiva de la paciente .....	
<i>Carla Romagosa</i>	
10.1. Consejos para mujeres.....	85
10.2. Bibliografía .....	89
11. Sumario y recomendaciones.....	91
<i>Dr. Camil Castelo-Branco y Dra. Misericordia Guinot</i>	
11.1. ¿Cómo lo definimos?.....	91
11.2. ¿Cómo se origina? .....	91
11.3. ¿Cómo se manifiesta? .....	91
11.4. ¿Cómo lo diagnosticamos? .....	92
11.5. ¿Cómo lo investigamos? .....	92
11.6. ¿Cómo lo abordamos en consulta? .....	92
11.7. ¿Cómo afecta a la salud cardiovascular? .....	93
11.8. ¿Cómo afecta a la salud osteomuscular? .....	93
11.9. ¿Cómo afecta a la cognición? .....	93
11.10. ¿Cómo afecta a la sexualidad?.....	93
11.11. ¿Cómo orientar a la mujer con IOP y deseo reproductivo?.....	94
11.12. ¿Cómo abordamos la paciente con IOP superviviente de cáncer y/o portadora de mutación BRCA1-2? .....	94
12. Información para las mujeres: Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP).....	
<i>Dra. María Jesús Cancelo Hidalgo</i>	
12.1. Insuficiencia Ovárica Prematura: ¿distintos nombres?.....	95
12.2. ¿Qué es? .....	95
12.3. ¿Qué puede causarlo?.....	95
12.4. ¿Qué síntomas produce? .....	96
12.5. ¿Cómo se diagnostica? .....	96
12.6. Y después del diagnóstico ¿Qué? .....	97
12.7. Tratamiento .....	98
12.8. Mensaje final .....	99
12.9. Bibliografía .....	100





# 1. Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP). Concepto, terminología y epidemiología

Dr. Llaneza P, Dra. Llaneza-Suárez C.

## 1.1. Concepto y terminología

### 1.1.1 Concepto

El término Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP) describe **una situación de alteraciones menstruales (amenorrea u oligomenorrea), hipoestrogenismo y elevación de gonadotrofinas debido al declinar de la función ovárica antes de los 40 años** (1),(2) (3).

El endocrinólogo Fuller Albright fue el primero en describir este síndrome en 1942 denominándolo Insuficiencia Ovárica Primaria (4). Este autor empleó el término "Primaria" para resaltar que el defecto residía en el ovario y durante varios años el término "Insuficiencia Ovárica Primaria" se utilizó ampliamente en la literatura médica y en la práctica clínica, pero en la actualidad, existe un amplio consenso entre la mayoría de las sociedades científicas sobre la conveniencia del uso del término IOP.

El término IOP describe esta condición de una forma más precisa que otras terminologías usadas anteriormente puesto que la palabra "prematura" definiría una situación espontánea o iatrogénica que aparece antes de lo habitual y el término "insuficiencia", mejor que "fallo", refleja la posibilidad de una reactivación intermitente de la función ovárica que puede llegar a ocurrir hasta en un 25% de las afectadas, pudiendo reactivarse los ciclos, la ovulación e incluso, conseguir un embarazo (5). En este sentido, el término "Insuficiencia Ovárica" pretende describir una situación espontánea o inducida de pérdida de la función del ovario,

pero **que no siempre es permanente** y de ahí que se obvie el término "menopausia" ya que ésta indica un cese permanente de las reglas. Así, **en la IOP es posible la reanudación de la función ovárica, generalmente de manera esporádica, incluso después de largos períodos sin función ovárica** (6).

En realidad, la causa última del síndrome reside en el agotamiento de los folículos del ovario, situación similar a la que acontece durante la menopausia natural que generalmente ocurre alrededor de los 50 años en las mujeres de los países occidentales, si bien esta edad puede variar dependiendo de la historia familiar, de factores ambientales o del estilo de vida. Se estima que el rango de edad en que la función del ovario cesa de forma natural estaría comprendido entre los 45 y los 55 años(7). **La elección de la edad de corte de 40 años para definir el síndrome de la IOP está basada precisamente en los datos demográficos de la edad de la menopausia natural, de forma que se obtiene el límite de 40 años como resultado de la aplicación de dos desviaciones estándar por debajo de la edad media de la menopausia.**

Al aplicar estos rangos de edad, nos encontraríamos con que las mujeres en las que cesa la función ovárica en el rango de edad comprendido entre los 45 y los 40 años no estaría incluido ni en el grupo de cese de la función ovárica de manera natural ni en el grupo definido como IOP. Para clasificar a estas situaciones se ha optado por el uso del término "**menopausia temprana**" con el propósito de diferenciarlo de la IOP y de la menopausia

natural (8). Un uso correcto de esta terminología resulta importante a la hora de manejar con precisión los datos en el campo de la investigación, pero probablemente desde el punto de vista de la práctica clínica, ambos grupos (<40 años y 40-45 años) deben de ser manejados de la misma forma, ya que los posibles efectos negativos que tiene el cese de la función ovárica antes de la edad normal de la menopausia sobre el aparato cardiovascular o sobre el sistema óseo, sean similares (2).

Finalmente, otro aspecto a considerar es el hecho de que en la IOP el cese de la función ovárica no suele ser tan abrupto como en el caso de una **menopausia prematura** inducida por la realización de una ooforectomía bilateral, sino que suele desarrollarse de forma progresiva, bien de manera espontánea o iatrogénica.

### 1.1.2. Terminología

Durante mucho tiempo ha existido una gran confusión respecto a la terminología de esta entidad (9), habiéndose utilizado diversos términos como los que se muestran en la tabla 2. Algunos de estos términos como "menopausia temprana" o "fallo ovárico prematuro" resultan confusos, no describen correctamente esta condición o producen un impacto psicológico negativo en la mujer por lo que no deberían de ser usados. Otros términos ambiguos como "disgenesia gonadal 46,XX", son empleados al explicar las etiologías de las alteraciones del desarrollo de la diferenciación sexual e indican que esas mujeres con un cariotipo normal, muestran un desarrollo ovárico anormal con disfunción ovárica, sugiriendo una potencial ambigüedad sexual que no está presente en la IOP. Finalmente, es también importante distinguir la IOP de las situaciones de "disminución de la reserva ovárica" o de las "pobres respondedoras" puesto que con estos términos se definen situaciones de bajo recuento de folículos antrales, bajos niveles de hormona

antiMülleriana o pobre respuesta a la estimulación ovárica con gonadotrofinas en los tratamientos de reproducción asistida, pero no se ha demostrado su asociación con la IOP.

Gran parte de la confusión semántica viene motivada por la confluencia de diversos especialistas en el manejo de esta condición médica. En este sentido, en el campo de la menopausia no suelen existir grandes diferencias en el manejo de estas pacientes que en ocasiones pueden reanudar su función ovárica respecto a las mujeres que padecen una menopausia temprana ya que en las primeras, la deficiencia de hormonas esteroideas suele prolongarse durante largos períodos de tiempo colocándolas en una situación de desventaja respecto a las mujeres que tienen la menopausia a la edad normal, similar a la menopausia temprana, y por ello, su manejo desde el punto de vista hormonal, no suele ser diferente.

No ocurre lo mismo en el campo de la anti-concepción o en el campo de la fertilidad ya que en estas situaciones resulta crítico realizar un correcto diagnóstico a la hora de elegir un método anticonceptivo adecuado o una técnica de reproducción asistida que garantice unas probabilidades de éxito razonables.

En definitiva, en el momento actual, la mayoría de las sociedades científicas están de acuerdo con el término IOP ya que con él se pretende evitar el impacto psicológico negativo que tienen otros términos empleados anteriormente, puesto que la palabra "insuficiencia" transmite la idea de una disfunción que no siempre es definitiva. Además, este término es el más apropiado a la hora de describir la variabilidad, reversibilidad y la naturaleza ovárica del síndrome.

A pesar del acuerdo de las distintas sociedades científicas sobre el concepto y la terminología a usar, cuyos aspectos más importantes se resumen en la tabla 1, en la actualidad persiste aún alguna diferencia en cuanto a los criterios a emplear para definirlo puesto que, si bien todas están de acuerdo en la edad menor

de 40 años y la existencia de oligomenorrea o amenorrea, los valores de corte de la FSH son diferentes. Algunas sociedades científicas recomiendan considerar un valor de FSH superior a 40 U<sub>i</sub>/L en 2 determinaciones separadas al menos 1 mes (1), (10), mientras que otras recomiendan un valor de FSH superior a 25 U<sub>i</sub>/L en 2 determinaciones separadas al menos 4 meses (3).

## 1.2. Epidemiología

Se considera que la IOP es una entidad poco frecuente, aunque los estudios sobre su incidencia son escasos. Clásicamente, se había estimado que la IOP afectaba al 1% de la población, pero esta prevalencia variaba según la edad de las mujeres, de modo que se pensaba que podía afectar a 1 de cada 10.000 mujeres antes de los 20 años, 1 de cada 1.000 mujeres entre 20 y 30 años, 1 o 2 de cada 100 mujeres entre 30 y 40 años (1), (3).

El estudio de Women's Health Across the Nation (SWAN) se encontró una prevalencia de IOP del 1.1%, observándose variaciones según la etnia: 1% en caucásicas, 1,4% en afroamericanas, 1,4% en hispanas, 0,5% en las chinas y 0,1% en las japonesas (11). Estas variaciones en la prevalencia según la etnia son acordes con los datos reportados en un metaanálisis reciente en donde se estudiaba la prevalencia de la IOP y de la menopausia temprana a nivel global encontrando una prevalencia más alta que en el estudio SWAN ya que registraba una prevalencia de IOP del 3,7% (95% IC 3,1-4,3), pero siendo más alta en los países con un índice de desarrollo medio o bajo. En este metaanálisis se incluyeron 31 estudios publicados entre 1986 y 2017 con un score de calidad alto para 26 estudios, aunque con un alto nivel de heterogeneidad entre estudios (12).

En otra revisión sistemática y metaanálisis publicado también recientemente en donde se incluían 13 estudios realizados en Suecia, Tailandia, Italia, Canadá, Irán, Estonia, USA,

Corea, Brasil y Noruega se encontró también una prevalencia global de la IOP del 3,5%, siendo la prevalencia más alta en la región de Norteamérica 11,3% (95% IC- 9.5-13.1), seguida de Sudamérica 5,4% (95% IC- 4.0-6.8), Asia 3,3% (95% IC- 2.1-4.5) y Europa 2,3% (95% IC- 1.9-2.8). Además, cuando se comparaban los países desarrollados con los países en vías de desarrollo, también se detectaba mayor prevalencia en estos últimos (3,1% en los países desarrollados vs 5,3% en los países en vías de desarrollo). La calidad de los estudios en este metaanálisis mostraba un score alto para 9 estudios y el nivel de heterogeneidad también era alto (13)

Otro aspecto para considerar es el probable incremento en la prevalencia de la IOP asociado con una mayor supervivencia en las enfermedades malignas diagnosticadas durante la infancia, que en la actualidad son manejadas con tratamientos de radioterapia y quimioterapia más efectivos, pero que pueden tener un efecto gonadotóxico sobre el ovario. Fármacos con efecto gonadotóxico son empleados también actualmente para el manejo de algunas enfermedades inmunológicas que no llegan a ser controladas con terapias menos agresivas. En ese marco, los datos recientes del registro sueco reportaban una prevalencia del 1,9% de IOP en la población general que incluía más de 1 millón de mujeres, siendo el 89,3% espontánea y el 10,7% iatrogénica, pero los datos se extrajeron principalmente de la dispensación de fármacos para el tratamiento de síntomas climatéricos y dentro del grupo de IOP iatrogénica estaban incluidas mujeres que habían sido sometidas a salpingooforectomía bilateral e incluso los autores reconocen que podrían estar incluidas mujeres que fueron sometidas a histerectomía por lo que la precisión de estos datos para valorar la prevalencia de la IOP iatrogénica es baja (14).

Finalmente, debe considerarse también que se ha señalado que la IOP es tres veces más frecuente en gemelos monocigóticos y dicigóticos que en la población general y que

su prevalencia puede llegar al 30% en los casos en que el origen de la IOP es familiar (10).

En definitiva, según los últimos datos publicados parece observarse un **incremento de la**

**prevalencia de la IOP, situándola alrededor del 2-3,7%**. Su incidencia podría diferir entre países, según la etnia y el nivel de desarrollo, aunque la precisión de los registros es baja.

**Tabla 1. Concepto de Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP)**

Situación de alteraciones menstruales (amenorrea u oligomenorrea), hipoestrogenismo y elevación de gonadotrofinas debido al declinar de la función ovárica antes de los 40 años.
Situación no permanente con posibilidad de una reactivación de la función ovárica intermitente.
El termino IOP evita el impacto psicológico negativo de otros términos y resalta la variabilidad, reversibilidad y la naturaleza ovárica del síndrome.

Aspectos claves asociados al concepto de IOP

**Tabla 2. Terminología**

Insuficiencia Ovárica Primaria
Menopausia prematura
Menopausia precoz
Fallo Ovárico prematuro espontáneo o inducido
Fallo Ovárico oculto
Disminución de la reserva ovárica
Hipogonadismo hipogonadotropo
Amenorrea hipergonadotropa
Anovulación Grupo III FIGO
Disgenesia gonadal, 46XX

Diversa terminología utilizada para describir la Insuficiencia Ovárica Prematura.

### 1.3. Bibliografía

- Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, et al. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas*. 2015 Feb 1;80(2):220–5.
- Hamoda H. The British Menopause Society and Women’s Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2017 Mar;23(1):22–35.
- ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926–37.
- Albright F, Smith P, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci*. 1942;204:625–48.
- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020 Oct;23(5):426–46.
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):606–14.
- Stewart J. Premature ovarian insufficiency is a lifelong condition. *Clinical Endocrinology*. 2017;86(2):168–9.
- Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, Bachelot A, Bidet M, Blanc JV, et al. Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Dec;82(6):555–71.
- Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Jan 1;35(1):17–23.
- Lopez Villaverde, Florez Aznar y Romeu Sarrio. Estudio de la Insuficiencia Ovarica Primaria (IOP) y de la Insuficiencia Ovarica Oculta (IOO) (2017). Guías Clínicas SEF-SEGO.
- Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):199–206.
- Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019 Aug;22(4):403–11.
- Li M, Zhu Y, Wei J, Chen L, Chen S, Lai D. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2023 Apr;26(2):95–102.
- Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health*. 2018 Oct 25;18(1):175.

## 2. Endocrinología del envejecimiento ovárico

*Aitana Monllor Tormos, Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
Rocío Belda Montesinos, Hospital General Universitario de Valencia.  
Amparo Carrasco Catena, Hospital Universitario La Fe de Valencia.  
Antonio Cano, Universidad de Valencia.*

### 2.1. Introducción

El ovario es una glándula con una capacidad funcional limitada en el tiempo y que concluye normalmente alrededor de los 50 años, la edad en la que la mayoría de las mujeres experimentan la menopausia natural.

La razón de este fenómeno es el agotamiento de las estructuras celulares que garantizan las dos funciones principales del ovario, la genésica y la hormonal. Estas estructuras, denominadas folículos, se encuentran en un estado básico e inmaduro desde la constitución del ovario como glándula en la vida fetal. Intermitentemente, algunos de estos folículos comienzan un proceso de crecimiento que les lleva a aumentar su volumen, gracias a la multiplicación de los componentes celulares que los integran. Se trata de las células somáticas, de la granulosa y de la teca, que son responsables de la producción de hormonas. Esta dinámica de gasto folicular se inicia ya antes del nacimiento, y prosigue a lo largo de toda la vida, también en la infancia, hasta su agotamiento con la menopausia. No es absolutamente descartable que exista una cierta capacidad regeneradora de folículos, descrita en roedores (1,2), y que se ha demostrado más recientemente a partir de células pluripotentes (3), pero, aunque existiera en el humano, es obvio que su efecto es muy escaso. El otro componente celular se constituye por una célula única, el ovocito u óvulo, que no

se multiplica, pero que experimenta un proceso de maduración a lo largo del proceso de crecimiento folicular. La activación folicular en grupo determina una serie de oleadas de folículos, denominadas las cohortes foliculares, que van reduciendo progresivamente su número de folículos a lo largo del crecimiento, de manera que cuando llega el momento de la ovulación, solo queda uno.

La edad impone una reducción progresiva de folículos en el ovario. Cuando la producción hormonal es deficiente, pueden producirse alteraciones en el ciclo que sufren algunas, aunque no todas, las mujeres. Cuando el proceso se acorta y el fallo ovárico es definitivo antes de los 40 años, hablamos de insuficiencia ovárica prematura (IOP) (4).

### 2.2. Efecto del envejecimiento ovárico

El envejecimiento ovárico condiciona una serie de disfunciones que surgen en las fases finales de la vida operativa del ovario. En mujeres de la población general con menopausia natural, alrededor de los 50 años, estas disfunciones empiezan a detectarse ya a partir de los 35-38 años. Hay cambios histológicos a nivel global de la glándula, tales como un incremento progresivo de la fibrosis y expansión del componente estromal, obliteración arteriolar, y cambios en el volumen medular y

del córtex (5). A nivel funcional hay un deterioro relativamente temprano, cuando todavía hay un número aparentemente suficiente de folículos en el ovario. Afecta asimétricamente a los dos componentes funcionales básicos del ovario, el potencial genésico y el hormonal, de forma que, a nivel clínico, hay un deterioro más rápido, alrededor de 10 años antes, en la fertilidad. Esa diferencia temporal se ha manifestado en estudios poblacionales clásicos, donde la mediana de la edad del último nacimiento se encuentra en una edad cercana a los 40 años, mientras que la de la menopausia lo hace en los 50 años (6).

### **Deterioro de la fertilidad**

Es llamativo que la fertilidad se deteriora a pesar de que no hay diferencias aparentes entre los folículos implicados en estos ciclos tardíos y los que lo hicieron 10 ó 15 años antes. Hay deficiencias post-ovulación que contribuyen a que el éxito reproductor se deteriore, pues hay un claro incremento de la tasa de pérdidas reproductivas con la edad, pero eso no lo explica todo, porque hay también dificultades previas, manifestadas en la dificultad para gestar. Por tanto, hay un menor éxito reproductor que se manifiesta en todos los pasos del proceso, es decir, en las fases previas que determinan el resultado de la fecundación, y también en las fases post-fecundación, desde la implantación al riesgo de aborto.

No están claras las razones que determinan esta reducción del éxito reproductor pero, a pesar del escaso conocimiento de los detalles implicados, los procesos de inicio de la activación de la cohorte, y las consecuencias del almacenamiento ovárico durante períodos largos, son factores candidatos.

### **Cambios en la producción hormonal**

El segundo aspecto se relaciona con las disfunciones hormonales, que pueden llegar,

en fases ya más avanzadas, a condicionar cambios en la producción endocrina por el folículo, que va más allá de los estrógenos y, cuando se instauran patrones anovulatorios, de progesterona, que desaparece.

El número de folículos que integra cada cohorte en crecimiento es proporcional al número de los que quedan aún inactivos en el ovario. Por tanto, a medida que pasan años, el número que integra cada cohorte se va reduciendo. Esa contracción progresiva se refleja en el descenso con la edad de los niveles circulantes de hormona anti-mulleriana (HAM) circulante. Esta hormona es producida por los folículos en crecimiento, y su expresión se reduce significativamente, y finalmente se anula, a partir del crecimiento de los folículos antrales pequeños. Actúa por tanto como un indicador de la reducción de la cohorte con la edad. Otras hormonas son las inhibinas A y B, producidas en la granulosa, y que se incluyen en otra sección.

Aunque la cohorte se reduzca, la producción estrogénica suele modificarse poco si el ciclo sigue siendo ovulatorio, pues la mayor parte de la producción estrogénica procede del folículo dominante, que está presente antes de la ovulación. De hecho, en aparente paradoja, hay incluso estados hiper-estrogénicos en los ciclos finales, como consecuencia de la sobreproducción de hormona folículo estimulante (FSH), que crece de forma palpable desde algunos años previos a la menopausia. Cuando la cohorte carece de capacidad para garantizar una ovulación, y no genera suficiente nivel estrogénico, se instaura una amenorrea. Pero éste es un hallazgo tardío, que incluso no llega a detectarse en algunas mujeres. Su duración puede variar hasta que otra cohorte folicular sea capaz de aportar el sustrato estrogénico para condicionar un sangrado, se acompañe o no de ovulación. Cuando los ciclos de rescate no se presentan en un período de un año, hablamos de menopausia, o IOP si las mujeres son de edad inferior a 40 años. El estado hipostrogénico persistente mantendrá o

agudizará los altos niveles de FSH, que a este nivel se acompañan ya de los de LH.

### 2.3. Determinantes operativos en IOP

El estado de IOP se instaura como consecuencia del agotamiento temprano de la masa folicular del ovario. Paralelamente, los sistemas implicados en el inicio y progresión de las cohortes foliculares pueden presentar deficiencias suficientes para fracasar en su propósito, de tal forma que a pesar de disponer de un ovario con una dotación folicular normal, ésta sea incapaz de generar cohortes sucesivas de folículos que maduren hasta conseguir la ovulación. Por tanto, depleción temprana y disfunción en los mecanismos responsables pueden conducir a IOP.

El capítulo de etiopatogenia en esta menogúa analiza con total claridad y detalle estas dos opciones y las principales formas descritas a nivel clínico. Por ello, nuestro propósito ahora va a ser realizar una actualización del estado de conocimiento, incluyendo a las hipótesis más consistentes sobre mecanismos de depleción, antes del advenimiento del cese funcional completo, escenificado clínicamente con la menopausia. Junto a ello, incluiremos las bases de la disfunción, donde no hay pérdida aparente de folículos y los niveles de FSH no siempre están elevados.

La información disponible procede de investigación con mamíferos, principalmente roedores o primates. El caso de los primates es interesante, puesto que comparten con nuestra especie diversos aspectos relacionados con el envejecimiento del ovario. Entre los rasgos compartidos están el sustrato endocrino de la transición menopáusica y la reducción de la fertilidad con la edad, pero también el incremento en la irregularidad del ciclo, aumentos en peso y contenido porcentual de grasa corporal (con tendencias hacia la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa), alteraciones en el lipidograma, con

aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), disminución de la dehidroepiandrosterona, síntomas vasomotores, o respuestas protectoras al reemplazo de estrógenos después de la ovariectomía en términos de metabolismo óseo, perfiles lipídicos y cambios cognitivos (7).

Puesto que la endocrinología del envejecimiento ovárico presenta abundantes lagunas de conocimiento, la agrupación en una opción u otra, depleción o disfunción, no siempre es posible. Igualmente, en algunos casos ambos mecanismos están operativos, tratándose entonces de procesos mixtos.

#### **Determinantes preferiblemente ligados a deterioro en el número de folículos (depleción)**

La puesta en marcha de una cohorte folicular requiere un sistema de señales hacia folículos concretos, para que inicien el crecimiento, mientras que todos los demás deben seguir quiescentes. Los detalles de todo ello requieren un conocimiento suficiente del diálogo entre ovocito y células somáticas adyacentes, principalmente, y muy posiblemente dada su cercanía, con la corona de células de granulosa primitiva que rodea al ovocito. La interactividad paracrina y autocrina es con toda probabilidad muy intensa.

Experiencias en ratones han confirmado que la HAM es un factor clave en la limitación del número de folículos que resultan activados en cada cohorte. En ratones modificados para que carezcan de HAM (*knock out* para el gen de HAM), el gasto folicular se acelera y el desarrollo del ovario resulta reducido, conduciendo a una IOP (8). Por tanto, la reducción en la disponibilidad de folículos puede deberse a una reducción inicial de partida, por causas aún no bien conocidas, o a un gasto acelerado, como demuestran las experiencias donde la HAM está ausente.

Es posible que éste segundo sea un mecanismo preferencial en la completa depleción, y desaparición parcial o completa de la gónada, que se encuentra en la monosomía X0 (síndrome de Turner y variantes). La carencia de un cromosoma completo supone la ausencia de una serie de genes cuya implicación en los mecanismos de reposo o puesta en marcha del crecimiento folicular determina que quienes lo padecen, mujeres puesto que presentan genitales externos e internos femeninos, sufran una insuficiencia folicular temprana, incluso previa al nacimiento. El propio ovario queda sin desarrollo normal, con una estructura acintada. La ausencia de folículos de partida, el gasto acelerado, o ambos, condiciona que, cuando llega el momento vital en el que debe presentarse la pubertad, ya no hay folículos disponibles y por tanto hay amenorrea primaria de causa ovárica. En algunos casos el perfil no es absoluto, sino que hay grupos de células con dotación cromosómica, XX o XY, constituyendo lo que se denomina mosaicos, o incluso hay pérdida de fragmentos del cromosoma, pero no el cromosoma completo. Dependiendo de la abundancia relativa de estas células cromosómicamente normales, y tratándose de la variante en que éstas son XX, puede haber ciclos durante un tiempo más o menos largo, que no suelen llegar a los 40 años, por lo que cumplen condiciones de IOP.

### **Determinantes preferiblemente ligados a deterioro en la respuesta folicular (disfunción)**

Entre las disfunciones concretas con capacidad para alterar la respuesta a FSH y restos de agentes estimulantes destacan las autoinmunes. Constituyen un campo ampliamente investigado, aunque su alcance, alrededor de 4%-5% de los casos de IOP, es menor a lo inicialmente propuesto (9). Suelen asociarse, al menos al inicio, con una reserva ovárica aceptable y FSH poco elevada. La anulación

funcional del ovario resulta de la aparición de auto-anticuerpos contra las células con responsabilidad hormonal, o contra enzimas implicadas en la esteroidogénesis, como la 21-hidroxilasa, 17-alfa-hidroxilasa y otras (10). Estas mujeres presentan niveles hormonales fluctuantes durante fases iniciales, con niveles más altos de HAM que otras formas de IOP.

Las formas clínicas han sido descritas en el capítulo de etiopatogenia de esta menografía. Esencialmente hay dos. Una de ellas incluye a otras glándulas, y por tanto se habla de poli-endocrinopatías, con fallo concomitante en el páncreas (diabetes tipo I), la suprarrenal (enfermedad de Addison), y la tiroides. La otra es la IOP por enfermedad autoinmune específica del ovario. Puede ocurrir aisladamente, o asociada a otras patologías inmunes, pero no endocrinas. Los mecanismos de baja, o nula, respuesta a los estímulos de selección de los folículos en la cohorte y su posterior crecimiento son desconocidos (9).

Finalmente, hay un grupo de casos en los que puede aparecer un patrón endocrino de hipogonadismo, por tanto, con FSH elevada, pero dotación folicular aparentemente normal. Junto a la mutación que inactiva al gen del receptor de FSH (FSHR), que impide una respuesta a la FSH a pesar de tratarse de ovarios con dotación folicular normal (11), hay otros casos, como defectos en las enzimas de la esteroidogénesis, que se describen con detalle en el capítulo de etiopatogenia.

### **Determinantes mixtos**

El desconocimiento de la mayoría de los mecanismos operativos en IOP hace que varios de los factores cuya implicación está bien contrastada emplean vías total o parcialmente desconocidas. Esto dificulta su adscripción al grupo de determinantes que actúan por depleción o por disfunción. Muy probablemente, en varios de los casos los determinantes son mixtos.



Entre los mecanismos mixtos o no bien tipificados se incluye a la premutación del gen FMR1, del inglés *fragile X messenger ribonucleoprotein 1*, que se asocia con el síndrome de X frágil. Presenta mayor riesgo de IOP, alrededor de 20% en portadores de la premutación (12). Los mecanismos moleculares no están claros, pero experiencias en ratones muestran que tanto depleción folicular como afectación en el crecimiento de folículos están presentes (13).

El número de genes implicados en IOP crece continuamente, como han ido desvelando los estudios de exoma o genoma completos en todas sus variantes. Los hay que están implicados en la génesis de los principales actores, gónada, ovocito o folículo, así como en acciones que implican a diversas funciones, tales como la apoptosis, el metabolismo, progresión del ciclo celular, meiosis, señalización hormonal, entre otras. (para revisión, ver (14,15)).

El conjunto de actores implicados incluye a la propia FSH y al complejo de mecanismos paracrinós e intracrinós que condicionan la activación del folículo. Entre ellos están el ligando Kit, también denominado *stem cell factor* (SCF) (16). Hay un abanico destacado de agentes procedentes de granulosa y ovocito que han demostrado capacidad para estimular el crecimiento de los folículos pre-antrales entre ellos el receptor de la tirosin-kinasa, el de la serín-kinasa, o el de *wingless*, mientras que la vía *Hippo*, limita el crecimiento folicular. Todos ellos actúan en diferentes momentos del proceso de foliculogénesis, pero resulta imposible adscribirles un papel de depleción acelerada o de disfunción (ver más detalles en 16).

En conjunto, los avances en este campo, absolutamente vedado a la investigación hasta hace pocos años, pueden conseguir mejoras en desafíos clínicos de tanta importancia como la baja respuesta a FSH en el tratamiento de la infertilidad o para un número indeterminado de pacientes con IOP.

## Estrés oxidativo y envejecimiento ovárico

La posibilidad reciente de analizar los cambios transcriptómicos que se producen en cada tipo de células ováricas ha concluido que, tanto a nivel ovocitario como de la granulosa, el deterioro funcional que aparece con el envejecimiento ovárico se asocia con daño oxidativo (17). Estos datos confirman la teoría propuesta por Tarín (18) y otros. De acuerdo con esta hipótesis, la acumulación de radicales libres de oxígeno (del inglés *reactive oxygen species*, ROS) se producen continuamente en las mitocondrias como consecuencia de la filtración de electrones de alta energía producidos en la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Hay suficiente evidencia molecular, cuyos detalles exceden al propósito de este artículo, para confirmar que la sobreproducción de ROS condicionaría una serie de efectos tales como la inactivación y/o mutación del ADN mitocondrial, así como la acumulación de proteínas anómalas y afectación del componente lipídico de las membranas celulares. El ovocito, que contrariamente a lo supuesto, no es metabólicamente inactivo mientras reside en el ovario antes de ser activado, acumularía este daño. Los ovocitos de los ciclos finales, que habrían estado más tiempo sometidos a este proceso en el ovario, serían fuertes candidatos a presentar anomalías funcionales. La menor tasa de fecundación o mayor tasa de abortos que se observan en la clínica tendrían así una explicación coherente (18).

## 2.4. Traducción clínica del proceso de progresión hacia la insuficiencia ovárica

Las cohortes foliculares presentan cierta heterogeneidad numérica entre ellas. Cuando la reserva ovárica es buena, en mujeres más jóvenes, el número de folículos reclutados suele ser suficiente para garantizar un ciclo ovulatorio normal. Se mantiene la regularidad

cíclica, aunque, cuando se trata de ciclos generados en los últimos años de funcionalidad ovárica, la fertilidad es ya baja. Cuando el número de folículos se reduce por debajo del umbral necesario, se resiente el conjunto del proceso de crecimiento y maduración, y aumenta la tasa de ciclos anovulatorios. Hay una tendencia progresivamente descendente en el número de folículos de la cohorte, en un proceso en formato de dientes de sierra, con ciertas diferencias entre unos ciclos y otros. Por eso, unas veces surgirá un ciclo normal, pero otras veces no se conseguirá que la maduración llegue hasta la ovulación. En el segundo caso, el ciclo es irregular, lo que se describe en todos los procesos de envejecimiento ovárico, sea natural, a la edad poblacional normalizada, o temprana, en el seno de una IOP.

Esto explica la anormalidad de los ciclos previos a la amenorrea definitiva en IOP. Puede tratarse de una duración anormal, larga o corta del ciclo, o anomalías en el sangrado. Y esto, además, con las posibles alternancias entre ciclos normales y anormales que se mencionan antes. Puede haber, incluso, una vuelta a ciclicidad normal tras algún período de amenorrea de meses. En la IOP, estos períodos de amenorrea pueden llegar a ser de más de un año, con retornos del ciclo una vez que ya se daba por perdido. La amenorrea está acompañada del patrón hormonal estándar de fallo ovárico, estrógenos bajos y FSH elevada.

## 2.5. Patrones endocrinos en el ovario senescente con posible reproducción en IOP

El estado de IOP implica que antes de los 40 años, el ovario carece de sustrato, en términos de dotación folicular, suficiente para mantener ciclos menstruales. Se trataría de una versión adelantada del estado natural de una mujer con 50 años. Aunque poco estudiado, es esperable por tanto que los fenómenos que se presentan sean similares a lo que ocurre, si

bien con una antelación de al menos 10 años, en el proceso de instauración de la menopausia natural.

La iniciativa STRAW, revisada en 2012 (19), pretendió llegar a un consenso sobre los diferentes estadios que acontecen a lo largo de la vida reproductora de la mujer. Para ello, los expertos propusieron una serie de cambios clínicos definidos y su correspondiente trasfondo hormonal. En el caso concreto de la IOP, además, puede presentarse con brusquedad una menopausia anormalmente temprana cuando surgen procesos que implican destrucción masiva de folículos, como tras quimioterapia o radioterapia, o un mecanismo autoinmune que se pone en marcha y acaba produciendo también una anulación más o menos rápida de la funcionalidad folicular.

En el caso de los últimos años de funcionalidad ovárica, las etapas clínicas se definieron a partir de la evidencia obtenida de estudios epidemiológicos consistentes, en concreto el *Study of Women Across the Nation* (SWAN) (20), el *Melbourne Women's Midlife Health Project* (21), el *Seattle Midlife Women's Health Project* (22) y el *TREMIN Research Program on Women's Health*, que constituye el estudio aún abierto más veterano sobre patrones menstruales (23). Es importante conocerlos porque pueden ser signos de alarma sobre la inminencia de IOP.

### Estadios del consenso STRAW

STRAW dividió la vida reproductiva de la mujer en 3 fases, la reproductora propiamente dicha, la transición menopáusica y la postmenopausia (Figura 1). Cada fase se sub-dividió en estadios. Con relación al tema que nos ocupa, resultan de interés el estadio final de la vida reproductiva y la transición menopáusica.

En el estadio final de la vida reproductora pueden detectarse pequeños cambios en el patrón menstrual, que pueden presentar ciclos más cortos y un sangrado más escaso. Hormonalmente hablando, la reducción del número

de folículos en la cohorte se traduce en niveles más bajos de HAM. A ello se añade una reducción de la inhibina B, que se puede acompañar de leves incrementos de FSH, principalmente al inicio del ciclo.

La inhibina B es un péptido bicatenario, cuyas sub-unidades,  $\alpha$  and  $\beta_B$ , están unidas por un único enlace di-sulfuro. Ambas cadenas de la inhibina proceden cada una de ellas

de un propéptido de mayor tamaño, del que solo una cadena de 18 kDa (sub-unidad  $\alpha$ ) o de 14 kDa (subunidad  $\beta$ ) quedarán disponibles para unirse por un puente disulfuro y generar la inhibina. La cadena  $\beta$  presenta a su vez dos isoformas, la A y la B, de forma que cuando la cadena que se une con la  $\alpha$  es la A resulta la inhibina A, y cuando la que se une es la B, resulta la inhibina B (figura 2).

Estadio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA			POSTMENOPAUSIA		
	Inicial	Pico	Tardía		Inicial	Tardía	Inicial			Tardía
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)		3-6 años	Resto de la vida
<b>CRITERIOS PRINCIPALES</b>										
Ciclo menstrual	Variable o regular	Regular	Regular	Cambios sutiles en duración o magnitud de la pérdida hemática	Duración variable que alcanza $\geq 7$ días diferencia en duración de ciclos consecutivos	Intervalo de amenorrea $\geq 60$ días				
<b>CRITERIOS DE APOYO</b>										
<i>Hormonal</i>										
FSH			Baja	Variable*	$\uparrow$ Variable*	$\uparrow >25$ IU/L**	$\uparrow$ Variable		Se estabiliza	
AMH			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja		Muy baja	
Inhibin B			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja		Muy baja	
Antral Follicle Count			Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Very low		Muy bajo	
<b>CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS</b>										
Síntomas						Síntomas vasomotores probables	Síntomas vasomotores muy probables			Síntomas crecientes de atrofia urogenital

$\uparrow$  = elevación  
 \*En sangre extraída en los días 2-5 del ciclo.  
 \*\*Nivel aproximado esperado en base a ensayos usando los actuales estándares internacionales

Figura 1. El esquema STRAW.

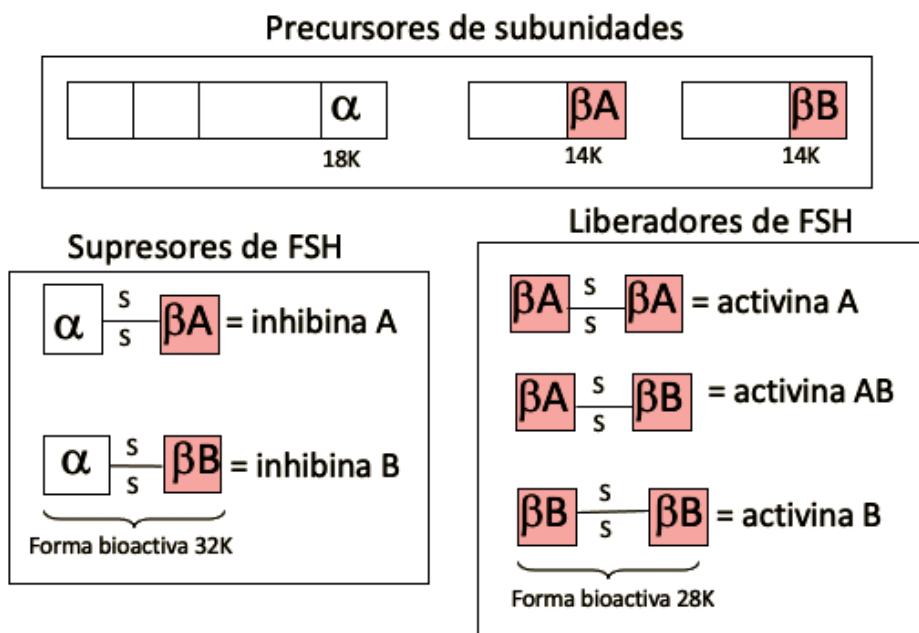


Figura 2. Estructura molecular de las inhibinas A y B. Cuando la combinación del dímero incluye dos cadenas  $\beta$ , resulta un péptido cuya función es estimulante a diversos niveles. Se trata de la activina, que puede ser A, B, o AB, dependiendo de la combinación, tal y como muestra la figura.

La inhibina B limita específicamente la síntesis y la liberación de FSH. Su reducida producción define un hecho endocrino, en principio característico, del final de la vida ovárica. No está claro si es un rasgo del envejecimiento de las células de la granulosa, sólo presente hacia los 8-10 años previos a la edad de 50 años, o del estado de depleción folicular previo al fallo ovárico definitivo. No hay datos al respecto, pero en el segundo de los casos sí sería un mecanismo operativo en IOP.

El incremento de FSH actúa promoviendo la síntesis de estradiol en las células de la granulosa. Este efecto está en la base del incremento de estradiol en ciclos esporádicos, que ha sido descrito por algunos autores en los ciclos menstruales del final de la actividad ovárica (24). A favor de ello operan otros factores, como el incremento de actividad de aromatasas (25), pero hay otros en contra, como el presumible descenso en la masa celular de células de la granulosa como consecuencia de la reducción del número de folículos de la cohorte, confirmado en parte por el descenso en HAM circulante. El impacto de esta variable, no obstante, es inseguro, puesto que es a partir de la selección y la dominancia foliculares, en que ya hay un solo folículo con potencial operativo evidente, cuando se produce la mayor parte del estradiol en cada ciclo.

Otro aspecto de interés es la reducción de la actividad del cuerpo lúteo, que se atribuye a un posible deterioro de la calidad folicular. Sería un actor adicional, contribuyente al incremento de FSH, que se inicia en los días finales del ciclo anterior, con un papel limitante por parte del cuerpo lúteo, papel que se reduciría si éste es deficiente (26).

Las alteraciones del ciclo, cuando aparecen, traducen diferentes formas, cambios en la frecuencia del sangrado, en la magnitud del sangrado, o en ambos. Algunas mujeres, alrededor de un tercio, no describen cambio alguno. La tendencia, más o menos pronunciada y rápida, es hacia un incremento de las tasas de anovulación y a la amenorrea definitiva (27). La anovulación puede presentarse en

el contexto de niveles estrogénicos aceptables, en cuyo caso estos ciclos se acompañan de alteraciones en el patrón de sangrado, o hipoestrogénicos, en cuyo caso se manifestarían como amenorrea.

Esta fase de transición puede presentar ya síntomas de hipoestrogenismo, como sofocos y, en los ciclos hiper-estrogénicos, sensación de tensión mamaria y abotargamiento.

## 2.6. Conclusión

Las condiciones específicas del ovario, en donde la incapacidad de una regeneración sustancial de la dotación folicular impone el fenómeno de la menopausia, obligan a explicar por qué esa dotación se agota antes en las mujeres con IOP. Hay una serie de factores que actúan como condicionantes de una dotación folicular reducida. Las fases finales del ciclo pueden reproducir fenómenos similares a los de la transición menopáusica de la menopausia poblacional. En algunas mujeres, los ciclos no llegan ni a presentarse, de forma que se habla de mujeres con amenorrea primaria, donde nunca llega a aparecer la pubertad, pues la dotación folicular es ya mínima o inexistente en la edad correspondiente a ese momento vital. Junto a este factor cuantitativo, el fallo ovárico puede presentarse también como consecuencia de una disfunción del sistema endocrino, en el que un correcto funcionamiento exige el mantenimiento del conjunto de pasos implicados en el ciclo normal. Sus detalles moleculares son en buena parte desconocidos, como lo son los de los componentes del ciclo menstrual (28).

Un mecanismo y otro implican un complejo sistema en el que hay determinantes del envejecimiento celular junto a otros específicos de envejecimiento del tejido ovárico. Es mucho lo que se desconoce, pero también mucho lo que se ha progresado, convirtiendo a éste en un tema de muy alto interés para clínicos y para biólogos de la reproducción.

## 2.7. Bibliografía

- Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Adams GB, Niikura Y, Tschudy KS, Tilly JC, Cortes ML, Forkert R, Spitzer T, Iacomini J, Scadden DT, Tilly JL. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell*. 2005 Jul 29;122(2):303-15. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.031.
- Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*. 2004 Mar 11;428(6979):145-50. doi: 10.1038/nature02316.
- Yoshino T, Suzuki T, Nagamatsu G, Yabukami H, Ikegaya M, Kishima M, Kita H, Imamura T, Nakashima K, Nishinakamura R, Tachibana M, Inoue M, Shima Y, Morohashi KI, Hayashi K. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells. *Science*. 2021 Jul 16;373(6552): eabe0237. doi: 10.1126/science.abe0237.
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 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, Liao L, Vlasisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027.
- Nicosia SV. The aging ovary. *Med Clin North Am*. 1987 Jan;71(1):1-9
- te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002 Mar-Apr;8(2):141-54. doi: 10.1093/humupd/8.2.141.
- Bellino FL, Wise PM. Nonhuman primate models of menopause workshop. *Biol Reprod*. 2003 Jan;68(1):10-8. doi: 10.1095/biolreprod.102.005215.
- Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999 Dec;140(12):5789-96. doi: 10.1210/endo.140.12.7204.
- Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMc2116488.
- Vogt EC, Real FG, Husebye ES, Björnsdóttir S, Benediksdóttir B, Bertelsen RJ, Demoly P, Franklin KA, de Aja Gallastegui LS, González FJC, Heinrich J, Holm M, Jogi NO, Leynaert B, Lindberg E, Malinowski A, Martínez-Moratalla J, Mayoral RG, Oudin A, Pereira-Vega A, Semjen CR, Schlünssen V, Triebner K, Øksnes M. Premature menopause and autoimmune primary ovarian insufficiency in two international multi-center cohorts. *Endocr Connect*. 2022 May 25;11(5):e220024. doi: 10.1530/EC-22-0024.
- Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila EM, Lehväsliho H, Engel AR, Nieschlag E, Huhtaniemi I, de la Chapelle A. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell*. 1995 Sep 22;82(6):959-68. doi: 10.1016/0092-8674(95)90275-9.
- Mila M, Alvarez-Mora MI, Madrigal I, Rodriguez-Revenga L. Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene. *Clin Genet*. 2018 Feb;93(2):197-205. doi: 10.1111/cge.13075.
- Alvarez-Mora MI, Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Garcia-Garcia F, Duran M, Dopazo J, Estivill X, Milà M. Deregulation of key signaling pathways involved in oocyte maturation in FMR1 premutation carriers with Fragile X-associated primary ovarian insufficiency. *Gene*. 2015 Oct 15;571(1):52-7. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.039.
- Podfigurna et al. Primary Ovarian Insufficiency, en Menopause. A comprehensive Approach, ed by A Cano, Springer 2017; pp 23-66; França MM, Mendonca BB. Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan;36(1):101594. doi: 10.1016/j.beem.2021.101594.
- Roca-Comella. Menografía .
- Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev*. 2015 Feb;36(1):1-24. doi: 10.1210/er.2014-1020.
- Wang S, Zheng Y, Li J, Yu Y, Zhang W, Song M, Liu Z, Min Z, Hu H, Jing Y, He X, Sun L, Ma L, Esteban CR, Chan P, Qiao J, Zhou Q, Izpisua Belmonte JC, Qu J, Tang F, Liu GH. Single-Cell Transcriptomic Atlas of Primate Ovarian Aging. *Cell*. 2020 Feb 6;180(3):585-600.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.009.
- Tarín JJ. Potential effects of age-associated oxidative stress on mammalian oocytes/embryos. *Mol Hum Reprod*. 1996 Oct;2(10):717-24. doi: 10.1093/molehr/2.10.717.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2012 Apr;97(4):843-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.128. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22341880; PMCID: PMC3340904.
- Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, Salomone L, Stellato R. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol*. 2000;152:463-73. doi: 10.1093/aje/152.5.463. PMID: 10981461.
- Mansfield PK, Carey M, Anderson A, Barsom SH, Koch PB. Staging the menopausal transition: data from the TREMIN Research Program on Women's Health. *Womens Health Issues*. 2004 Nov-Dec;14(6):220-6. doi: 10.1016/j.whi.2004.08.002. PMID: 15589772.
- <https://researchdata.edu.au/melbourne-womens-midlife-health-project/97876> (accessed on 26th November 2023).
- Woods NF, Mitchell ES. The Seattle Midlife Women's Health Study: a longitudinal prospective study of women during the menopausal transition and early postmenopause. *Womens Midlife Health*. 2016 Nov 9;2:6. doi: 10.1186/s40695-016-0019-x.
- Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion

- of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):105-11. doi: 10.1210/jcem.84.1.5381.
25. Shaw ND, Srouji SS, Welt CK, Cox KH, Fox JH, Adams JA, Sluss PM, Hall JE. Compensatory Increase in Ovarian Aromatase in Older Regularly Cycling Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):3539-47. doi: 10.1210/JC.2015-2191.
26. Santoro N, Crawford SL, Lasley WL, Luborsky JL, Matthews KA, McConnell D, Randolph JF Jr, Gold EB, Greendale GA, Korenman SG, Powell L, Sowers MF, Weiss G. Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1711-21. doi: 10.1210/jc.2007-2165.
27. Santoro N, Crawford SL, El Khoudary SR, Allshouse AA, Burnett-Bowie SA, Finkelstein J, Derby C, Matthews K, Kravitz HM, Harlow SD, Greendale GA, Gold EB, Kazlauskaitė R, McConnell D, Neal-Perry G, Pavlovic J, Randolph J, Weiss G, Chen HY, Lasley B. Menstrual Cycle Hormone Changes in Women Traversing Menopause: Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jul 1;102(7):2218-2229. doi: 10.1210/jc.2016-4017.
28. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:10-8. doi: 10.1196/annals.1429.018.

# 3. Etiopatogenia de la Insuficiencia Ovárica Prematura

Beatriz Roca Comella

Obstetricia y Ginecología

Hospital Consorci Sanitari de Terrassa

brocacomella@gmail.com

## 3.1. Introducción

La patogenia de la Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP) se explica mayoritariamente por una disminución congénita del número de folículos primordiales, por la incapacidad de su reclutamiento (falta de foliculogénesis) o por una acelerada atresia (apoptosis) folicular (pérdida de ovocitos). Estos mecanismos pueden presentarse como resultado de causas genéticas, autoinmunes y ambientales o tóxicas. Además, el número de sobrevivientes de cáncer cada vez mayor, ha incrementado el pool de mujeres candidatas a IOP iatrogénico, junto con pacientes que se han sometido a cirugía de ovario, especialmente cirugía laparoscópica.

Se desconoce la etiología en el 70-90% de las mujeres diagnosticadas (1). Las causas incluyen genéticas (relacionadas con el cromosoma X y autosómicas), autoinmunes, infecciosas, metabólicas, relacionadas con toxinas y causas iatrogénicas, posterior a quimioterapia, radioterapia o cirugía (2).

En los últimos años, la investigación en el ámbito de la genética ha permitido identificar muchos genes relacionados con la IOP. Se sabe que más de 50 genes están causalmente relacionados con la IOP, y en algunos casos se explica la etiopatogenia de la enfermedad, pero en la mayoría de los casos sigue sin demostrarse, lo que sugiere que es necesario descubrir más genes asociados con la etiología de la IOP (3).

Por otra parte, la infertilidad causada por la IOP ha motivado una inversión en investigación que ha permitido un avance en el conocimiento de la patogenia de la IOP. Se han descrito algunos enfoques nuevos para el tratamiento de la infertilidad en pacientes con IOP, junto con el desarrollo de marcadores más sensibles de folículos preantrales y diagnóstico genético (4).

## 3.2. IOP con deplección de folículos

### Factores etiológicos:

#### 1. Causas Genéticas

Hasta un 30% de las mujeres con IOP idiopático tienen antecedentes familiares de menopausia precoz o de IOP, lo que sugiere una etiología genética (5). Este dato es importante en pacientes con familiares de primer o segundo grado también afectados con IOP, ya que puede mejorar su asesoramiento reproductivo y genético (6). Cuando ocurre la amenorrea primaria, el 21% tendrá una anomalía en el cariotipo, en comparación con un 11% cuando la amenorrea es secundaria (7). Recientemente se han descubierto más mutaciones genéticas mediante secuenciación del genoma completo (8). Los genes responsables que se han identificado afectan principalmente al cromosoma X o, con menos frecuencia, a variaciones

genéticas autosómicas. Estos pueden afectar el desarrollo y la función gonadales a través de la replicación y reparación del ADN, la meiosis, las vías hormonales, inmunes o metabólicas (9-10).

Actualmente no se recomiendan pruebas genéticas en la práctica clínica más allá del cariotipo. Los motivos son el coste de la secuenciación del exoma completo, y el hecho de que la mayoría de los genes representan solo una pequeña parte de los pacientes con IOP. Cada vez hay más pruebas de que la causa genética de la IOP es heterogénea (11). La secuenciación del exoma completo puede identificar la causa de la IOP en aproximadamente entre el 30 y el 35 % de los pacientes (12-14).

Se siguen identificando causas genéticas adicionales, pero no se han desarrollado terapias. Los paneles de genes disponibles comercialmente no incluyen todos los genes que probablemente sean importantes y, hasta el momento, no hay terapias disponibles basadas en pruebas genéticas. Si se utilizara la secuenciación del exoma completo en el estudio de pacientes con sospecha de IOP que todavía no han completado sus deseos reproductivos, podría permitir prever las posibilidades de tratamientos de fertilidad en el futuro (9).

### **Relacionadas con el cromosoma X**

En pacientes con amenorrea primaria, la tasa de **cariotipo anormal** es mayor que en aquellas con amenorrea secundaria.

Entre las mujeres con **cariotipos anormales** y amenorrea secundaria, una proporción significativa de pacientes tenía más de 35 años al inicio de la amenorrea, por lo que no se debe establecer un límite de edad para el estudio cromosómico en el diagnóstico.

La mayoría son **anomalías del cromosoma X**, aunque también se observado algunas anomalías autosómicas. Tanto las anomalías numéricas como la ausencia parcial del cromosoma X pueden causar IOP.

### **1.1. Anomalías del cromosoma X**

**Síndrome de Turner:** la falta total o parcial o la anomalía estructural de un segundo cromosoma X es el defecto cromosómico más común en los seres humanos y ocurre en hasta el 1,5 % de las concepciones, el 10 % de los abortos espontáneos y 1 de cada 2500 nacidos vivos (15). También es una de las causas más comunes de IOP.

Los ovarios en el síndrome de Turner característicamente consisten en pequeñas cintillas de tejido conectivo y ningún folículo o sólo unos pocos folículos atrésicos (cintillas gonadales).

Si bien la mayoría de las mujeres afectadas no tienen desarrollo puberal, el grado de disfunción ovárica y la extensión de los defectos son variables. Las pacientes con monosomía X (45XO) en su mayoría muestran ausencia de desarrollo puberal, amenorrea primaria y defectos morfológicos del síndrome de Turner. Los casos con mosaicismo con 46XX no muestran el curso típico de IOP, y la edad de inicio de la amenorrea tiende a ser mayor a los 45XO y la proporción con amenorrea primaria disminuye (16). Se han descrito algunos casos de monosomía X con amenorrea primaria que desarrollan un embarazo espontáneo (17).

### **Otras deleciones/translocaciones del cromosoma X.**

Las deleciones, inversiones y duplicaciones del cromosoma X y las translocaciones equilibradas del cromosoma X a autosoma son las causas más comunes de IOP. Pequeñas deleciones y puntos de interrupción en los cromosomas X translocados conducen a la identificación de una región del cromosoma X crítica para el desarrollo y la función ovárica: Xq13 a Xq26 con la excepción de Xq22. Desafortunadamente, mapear la ubicación precisa de estos puntos de interrupción no ha dilucidado los genes involucrados en la función ovárica, por no detectar un gen interrumpido o el gen interrumpido no tenía vínculo con la función ovárica. La excepción es el diáfano



(DIAPH2), en una mujer con amenorrea secundaria, se identificó un punto de interrupción en una translocación del cromosoma X al autosoma. Las mutaciones en el homólogo diáfano de DIAPH2 en *Drosophila melanogaster* alteran la ovogénesis y la espermatogénesis, lo que apoya el papel de DIAPH2 en la función ovárica (18).

**Portadores de premutaciones del Síndrome de X Frágil:** existe una fuerte relación entre la edad de la menopausia, incluido el IOP, y las premutaciones para el síndrome de X Frágil, el gen de la ribonucleoproteína 1 mensajera (FMR1) del X Frágil (19,20). El síndrome de X Frágil es una forma de discapacidad intelectual ligada al cromosoma X y es una de las causas más comunes de retraso mental en todo el mundo (21).

La genética del síndrome es compleja. Los sujetos afectados tienen más de 200 repeticiones CGG en la región 5' no traducida del gen FMR1; como resultado, una mutación completa se refiere a un alelo con más de 200 repeticiones. Los alelos con menos de 40 CGG son normales, las longitudes de repetición de 40 a 55 son intermedias o "zona gris" y las longitudes de repetición de 55 a 200 son relativamente inestables y se denominan "premutaciones". Las premutaciones pueden expandirse hasta convertirse en una mutación completa cuando las transmiten mujeres con una tasa que depende del número de repeticiones. En los hombres, la premutación puede permanecer igual, expandirse a menos de una mutación completa o incluso retroceder cuando se transmite. Es de destacar que el término premutación se define en función de la capacidad de expandirse hasta convertirse en una mutación completa en una generación. Algunos estudios sugieren que la "zona gris" o los alelos repetidos intermedios, que pueden expandirse hasta una mutación completa en dos o más generaciones, también pueden estar asociados con IOP (22,23).

Las mujeres portadoras de la premutación (55-200 repeticiones) no tienen un mayor

riesgo de discapacidad intelectual, pero tienen un mayor riesgo del 13 al 26 % de desarrollar IOP (24). El riesgo de desarrollar IOP no aumenta en mujeres con la mutación completa o repeticiones CGG de tamaño intermedio (45 – 54 repeticiones) (25).

Se desconoce el mecanismo por el cual una premutación causa insuficiencia ovárica. Los sujetos con premutaciones parecen tener una mayor expresión de ARNm de FMR1 y una disminución, pero no ausencia, de la proteína FMR1 (26,27). En comparación, las mutaciones completas en sujetos con discapacidad intelectual se asocian con la metilación del gen FMR1 y la falta de transcripción y producción de proteínas. No existe asociación entre IOP y mutaciones completas en FMR1. Por lo tanto, dado que los portadores de premutaciones tienen una cantidad normal de proteínas, se postula que serían los niveles elevados de ARNm causan un efecto tóxico (28).

Los estudios sobre la premutación X Frágil en mujeres con IOP han encontrado una prevalencia del 0,8 al 7,5% en mujeres con IOP esporádico (es decir, mujeres sin otros familiares con IOP) y hasta el 13% en mujeres con antecedentes familiares positivos de IOP (24,29,30). Esta asociación entre la premutación X Frágil y IOP no se encontró en un metaanálisis de 4 artículos sobre IOP en una población asiática (31).

El análisis de X Frágil está indicado en todas las mujeres con IOP, no sólo para establecer la causa de la IOP, sino también porque la presencia de la mutación podría tener implicaciones importantes para ella y su familia. Los miembros de la familia también pueden ser portadores y, por lo tanto, tienen riesgo de desarrollar IOP y de tener (nietos) hijos con síndrome de X Frágil. Además, es posible que la propia paciente ya tenga hijas, que pueden ser portadoras. Esto requiere un asesoramiento cuidadoso antes de realizar la prueba, incluido el consentimiento del paciente para realizarla. Una razón adicional para aconsejar sobre la prueba X Frágil es el riesgo de Síndrome de ataxia/temblor asociado al X Frágil (FXTAS),

un problema neurológico de aparición tardía predominantemente en hombres portadores de la mutación X Frágil. Las características clínicas de FXTAS incluyen ataxia cerebelosa progresiva de la marcha y temblor intencional. La penetrancia del temblor y la ataxia entre los adultos portadores de premutaciones aumentó con la edad, superando el 50% en los hombres de entre 70 y 90 años. Las mujeres también se ven afectadas, pero la gravedad y la penetrancia son menores (32,33).

## 1.2. Defectos cromosómicos somáticos

**Galactosemia:** la IOP es común en mujeres con galactosemia. Debido a que el hipogonadismo no puede eliminarse mediante un control metabólico precoz, se cree que es causado por los efectos tóxicos de los metabolitos de la galactosa (34), más que por anomalías en la composición de carbohidratos de las gonadotropinas que reducen su bioactividad (35).

Incluso defectos sutiles en el metabolismo de la galactosa pueden tener un impacto en la función ovárica. En un estudio de 104 mujeres posmenopáusicas normales, 15 tenían una actividad disminuida de galactosa-1-fosfato uridil transferasa y un alelo de transferasa anormal mediante electroforesis en gel; estas mujeres tenían una edad media más baja en el momento de la menopausia (45 frente a 49 años) (36).

Por el contrario, en un segundo estudio de 58 mujeres pre y posmenopáusicas que eran heterocigotas para la mutación clásica de galactosemia, en las 42 portadoras premenopáusicas en comparación con una cohorte de mujeres fértiles comprobadas no hubo diferencias en los marcadores séricos del envejecimiento ovárico (FSH, inhibina B, hormona antimülleriana), ni en el recuento de folículos antrales en la ecografía. Además, la edad media de la menopausia en las portadoras posmenopáusicas fue de 49,7 años, no diferente de la observada en la población general (37).

**Genes asociados con la disgenesia gonadal 46XX:** se han descubierto varios genes nuevos mediante la secuenciación del exoma completo en familias consanguíneas. Estas mutaciones, que parecen ser raras, causan amenorrea primaria asociada con IOP (disgenesia gonadal XX). La mayoría de las mutaciones identificadas en estas familias consanguíneas en ausencia de otras características sindrómicas, se han encontrado en genes importantes para la meiosis, la recombinación homóloga y el daño y reparación del ADN (38-42). Curiosamente, algunos de los genes implicados se superponen con regiones del genoma con variantes comunes que se asocian con la edad de la menopausia en la población general (38-43). Éstas incluyen:

- **STAG3.** Una deleción homocigótica recesiva de un par de bases en STAG3, una subunidad específica de la meiosis del anillo de cohesión, que es responsable de la sinapsis adecuada de las cromátidas hermanas. Los ovocitos en ratones con deleciones de STAG3 se detienen en la etapa de profase I, incapaces de completar la meiosis, lo que resulta en la pérdida de ovocitos.
- **SYCE1, MCM8, MCM9, SPIDR, MARF1 y PSMC3IP.** Estos genes también desempeñan un papel en la recombinación durante la meiosis I mediante roturas y reparación del ADN.
- **BRCA2.** Se identificaron mutaciones compuestas heterocigotas de proteína truncaada en BRCA2, que resultan en niveles reducidos de proteína, en hermanas con disgenesia gonadal XX, microcefalia y leucemia de aparición temprana en una hermana. La mutación da como resultado una reparación deteriorada del daño del ADN de doble hebra.
- **ESR2.** Se identificó una mutación heterocigótica sin sentido con pérdida de función en el gen  $\beta$  del receptor de estrógeno (ESR $\beta$ ) en una mujer de 16 años con

disgenesia gonadal XX y osteoporosis. La mutación (en un dominio de unión de cofactor) interrumpió la señalización del estradiol y demostró un efecto negativo dominante, lo que sugiere un papel fundamental para ESR $\beta$  en el desarrollo ovárico.

### Otros genes

Los estudios genéticos en IOP se han centrado en genes que ya se sabe que desempeñan un papel en la foliculogénesis (**NR5A1, NOBOX, FIGLA, FOXL2, eIF4ENIF1**), como factores de crecimiento de la foliculogénesis (**inhibina A, GDF9 y BMP15**) o en la génesis de esteroides ováricos (**FSHR, FSH, LHR y LH**) (44).

Se sabe que la mutación del gen FSHR causa el llamado síndrome de ovario resistente a las gonadotropinas (ROS). Hay pocos genes para los que se haya determinado una asociación entre la mutación específica y sus consecuencias fenotípicas. FSHR es uno de esos pocos genes, y su mutación generalmente causa amenorrea primaria y deterioro del crecimiento del folículo, como se observa en la población finlandesa (45).

**Otros defectos sindrómicos raros:** varios trastornos neurológicos, cancerosos y otros trastornos sindrómicos se presentan con IOP, lo que apunta a los efectos pleiotrópicos de los genes involucrados. Incluyen:

- Mutaciones en el gen FOXL2, que están asociadas con el síndrome de blefarofimosis/ptosis/epicanthus inversus (BPES) (46-48).
- El BPES tipo I, pero no el tipo II, se asocia con IOP. Además, se han descrito mutaciones en FOXL2 en pacientes con IOP aislada (49). Meduri et al. informaron dos pacientes con mutación FOXL2; una tenía un bloqueo de la maduración del folículo similar al observado en el modelo de ratón, y la otra tenía una histología ovárica aparentemente normal pero una proporción alterada de folículos primordiales a primarios y una tendencia a desarrollar quistes ováricos. Las pacientes con BPES y presunta mutación FOXL2 también pueden tener cintillas ováricas (50). Estos informes indican que la mutación FOXL2 puede causar diferentes fenotipos ováricos (51).
- La ataxia telangiectasia se presenta clínicamente con marcha inestable, degeneración motora progresiva, vasos sanguíneos dilatados (telangiectasias) e insuficiencia de las células germinales. Las responsables son las mutaciones en la ataxia telangiectasia mutada (ATM), una proteína quinasa que desempeña un papel en la respuesta celular al daño genómico. Los modelos de ratón sugieren que la ATM monitoriza la progresión normal de la meiosis (52).
- El síndrome de Bloom (BLM) se caracteriza por deficiencia de crecimiento, predisposición a la malignidad, inestabilidad cromosómica y IOP (53). El síndrome de Bloom es el resultado de mutaciones en la proteína RecQ similar a 3 en el cromosoma 15, una ADN helicasa que desempeña un papel en la respuesta al daño genómico.
- Las anomalías de la sustancia blanca en las imágenes por resonancia magnética asociadas con déficits neurológicos e insuficiencia ovárica se deben a mutaciones en el factor de iniciación de la traducción eucariota 2B (EIF2B) (54). Se han identificado mutaciones en tres factores EIF2B distintos: EIF2B2 (14q), EIF2B4 (2p) y EIF2B5 (3q).
- Las mujeres con oftalmoplejía externa progresiva, un trastorno mitocondrial, tienen un mayor riesgo de sufrir IOP. Informes recientes demostraron la segregación de una mutación en la ADN polimerasa gamma (POLG) con IOP que ocurre en este trastorno (55).
- El síndrome de Perrault es un trastorno de sordera neurosensorial y diversas manifestaciones neurológicas adicionales (56). Las mujeres con síndrome de Perrault tienen amenorrea primaria causada por IOP. La

hipoacusia puede ir desde una discapacidad menor hasta una enfermedad grave si se presenta antes de la adquisición del lenguaje, mientras que la disfunción ovárica puede ser un problema grave que se presenta como amenorrea primaria. Varios defectos genéticos que causan el síndrome de Perrault afectan la función mitocondrial. Se han identificado cuatro tipos de genes responsables: C10ORF2, CLPP, HARS2 y LARS2, en los cuatro casos de IOP con sospecha de síndrome de Perrault.

## 2. Insuficiencia ovárica autoinmune

La autoinmunidad se postuló por primera vez como una causa de IOP cuando se observó que algunas mujeres con insuficiencia suprarrenal (Enfermedad de Addison) también tenían insuficiencia ovárica. Entre estas mujeres se incluyen muchas con síndromes de insuficiencia poliglandular autoinmune (SPA) tipo I (mutación AIRE) y tipo II, que se asocian con autoanticuerpos contra múltiples órganos endocrinos y otros órganos. También se ha informado de una posible asociación entre la miastenia gravis y la IOP (57,58).

El síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I suele presentarse en la infancia con candidiasis mucocutánea, enfermedad de Addison e hipoparatiroidismo. Es causada por mutaciones en el gen regulador autoinmune AIRE en el cromosoma 21. La IOP relacionada con autoanticuerpos de células esteroidogénicas contra múltiples órganos endocrinos y otros órganos, puede resultar en ooforitis linfocítica ovárica en el 60% de las personas afectadas. El tipo II produce insuficiencia suprarrenal, diabetes tipo I, hipotiroidismo o enfermedad de Graves y, con menos frecuencia, IOP (59).

Las mujeres con IOP autoinmune pueden tener autoanticuerpos suprarrenales o anti-21-hidroxilasa (aproximadamente el 4% de todas las mujeres con POI). Estos

autoanticuerpos inician una respuesta inmune contra el tejido ovárico que involucra citoquinas, células B y T que se han asociado con infiltración linfocítica y destrucción de folículos que resulta en ooforitis (60) y, al comienzo de la enfermedad, ovarios quísticos agrandados. La IOP puede ocurrir antes del desarrollo de insuficiencia suprarrenal y, por lo tanto, se recomienda la derivación a un endocrinólogo si hay anticuerpos suprarrenales presentes (61,62). En teoría, la función ovárica podría restablecerse si se pudiera utilizar una pauta inmunosupresora segura y eficaz en las primeras etapas del curso.

Aunque la autoinmunidad y los trastornos autoinmunes se asocian con frecuencia a IOP, Hoek et al. informaron que, histológicamente, la ooforitis puede detectarse solo en pacientes con autoanticuerpos ováricos o suprarrenales circulatorios. En una serie, el 4 % de las mujeres con IOP tenían ooforitis autoinmune linfocítica y anticuerpos antipararrenales positivos.

Si bien se desconoce la frecuencia de ooforitis autoinmune entre mujeres con insuficiencia ovárica SIN insuficiencia suprarrenal coexistente, sabemos que la IOP es más frecuente en las pacientes con trastornos autoinmunes que en la población general, y los trastornos autoinmunes son más frecuente en pacientes con IOP que en la población general (60,63).

El trastorno autoinmune asociado con mayor frecuencia a IOP es la disfunción tiroidea (14–27%) cuando la autoinmunidad suprarrenal está ausente (60,64). Welt y sus colegas han resaltado la asociación común entre la enfermedad tiroidea y la IOP y, por lo tanto, propusieron que los autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO-Ac) también deberían analizarse en todos los pacientes con IOP. Aconsejaron que los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) se deben examinar anualmente si los anticuerpos TPO-Ac son positivos, pero la detección podría realizarse a intervalos de cinco años si son negativos (65). Otro estudio también mostró que la frecuencia

de TPO-Ac (24%) así como de disfunción tiroidea (20,6%) es mayor en comparación con los controles sanos (66). Sin embargo, cabe recordar que la frecuencia esperada de TPO-Ac en la población general de mujeres ronda el 12-15%.

Por lo tanto, se debe realizar una detección de anticuerpos tiroideos antioperoxidasa (TPO-Ac) en mujeres con IOP. En todas las pacientes y en especial aquellas con una prueba TPO-Ac positiva, se debe medir la TSH cada año. Se debe considerar la derivación a un endocrinólogo.

En caso de resultado negativo para TPO-Ac, en ausencia de signos o síntomas clínicos de hipo o hipertiroidismo, se debe realizar un seguimiento de la función tiroidea como para la población general de mujeres. No hay consenso en planificar análisis periódicos de TPO-Ac o TSH en mujeres con IOP, si el análisis inicial fue negativo.

Enfermedades autoinmunes relacionadas con IOP:

- Síndrome poliglandular autoinmune tipo I
- Síndrome poliglandular autoinmune tipo II
- Hipotiroidismo
- Diabetes mellitus tipo I
- Miastenia grave
- Lupus eritematoso sistémico
- Insuficiencia suprarrenal (Addison)
- Púrpura trombocitopénica
- Vitíligo
- Alopecia
- Anemia autoinmune
- Anemia perniciosa
- Artritis reumatoide
- Enfermedad de Crohn
- Síndrome de Sjögren
- Cirrosis biliar primaria

### 3. IOP iatrogénicas

Los tratamientos del cáncer en las mujeres jóvenes se asocian frecuentemente con la IOP.

Los cánceres más comunes en las mujeres en edad reproductiva son los de mama, melanomas, cérvix, linfomas no-Hodgkin y leucemias. El avance de la medicina ha elevado el porcentaje de supervivientes al cáncer, muchas veces a expensas de pérdida de fertilidad y calidad de vida.

La patogenia de esta IOP tiene su base en una disminución de los folículos primordiales más intensa cuanto mayor es la exposición al tratamiento de quimio y/o radioterapia. El riesgo de desarrollar IOP después de la radioterapia depende del campo de la radioterapia (radiación pélvica abdominal, irradiación corporal total), la dosis y la edad. Además, el efecto gonadotóxico de la quimioterapia depende en gran medida del fármaco, la dosis y está relacionado con la edad (67,68).

Las quimioterapias responsables más comunes incluyen ciclofosfamida, cisplatino y doxorubicina (69). Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) pueden proporcionar cierta protección a los ovarios durante la quimioterapia, pero los resultados suelen ser contradictorios (70). Las mujeres que han recibido antraciclinas y agentes alquilantes tienen un alto riesgo, y las que se someten a trasplantes alogénicos de células madre tienen un riesgo muy alto de IOP (> 90%) (71). La radiación en dosis tan bajas como 1 Gy que se usan para algunas neoplasias malignas infantiles ya sea de haz local o externo, también puede causar IOP (72).

Por lo tanto, la posibilidad de que la IOP sea consecuencia del tratamiento quirúrgico y médico debe discutirse con las mujeres en edad reproductiva o más jóvenes como parte del proceso de obtención del consentimiento informado para el tratamiento (73).

Por lo que respecta a la IOP postquirúrgica, la salpingooforectomía bilateral profiláctica se considera una opción de tratamiento para las pacientes portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. El momento de realizarla podría posponerse hasta que la paciente cumpliera el deseo reproductivo, considerando

que el riesgo aumenta después de los 35 años o 10 años antes de la edad de aparición del cáncer de ovario familiar.

Otra causa de IOP iatrogénica es la endometriosis, que disminuye el número de folículos por sí sola o por los efectos de la cirugía. Diversos estudios avalan que la cirugía de los quistes endometriósicos es un factor de riesgo potencial de insuficiencia ovárica después de la cirugía y, a veces, la aparición de IOP se presenta mucho tiempo después de la cistectomía. Algunas pacientes pueden no saber que su trastorno menstrual está relacionado causalmente con la cirugía de ovario. Por lo tanto, es importante controlar la reserva ovárica durante un período prolongado después de la cirugía ovárica. Es particularmente importante monitorizar la reserva ovárica a largo plazo en pacientes que desean concebir en el futuro y sugerir una variedad de tratamientos de infertilidad apropiados para su reserva ovárica (74).

#### 4. Toxinas ováricas

Aunque es difícil establecer relaciones causales concluyentes entre los tóxicos ambientales y la IOP, existen sustancias que se comportan como disruptores hormonales y deterioran la función ovárica, al provocar efectos tóxicos sobre los ovocitos y las células de la granulosa. Entre ellos se encuentran el tabaco, los metales pesados, los disolventes, los pesticidas, los productos químicos industriales y los plásticos. Disponemos de estudios epidemiológicos que asocian el tabaco (hidrocarburos aromáticos policíclicos) con un avance de la edad de la menopausia (75); otros estudios muestran que las dioxinas y los derivados del plástico (ftalatos y bisfenol-A) reducen el número de folículos antrales (76).

#### 5. Causas Infecciosas

Pese a no disponer de evidencias suficientes, las infecciones virales (parotiditis, herpes

zóster, VIH) o sus tratamientos podrían ocasionar ooforitis, y secundariamente una IOP. También se han descrito IOP después de procesos infecciosos no virales como tuberculosis, malaria, citomegalovirus, varicela y shigelosis (77).

Se han publicado informes de casos de infecciones víricas como las paperas, en que se han asociado con la orquitis y la insuficiencia testicular en los hombres y, por lo tanto, se presume que causan ooforitis e insuficiencia ovárica en las mujeres. Sin embargo, la ooforitis aguda es mucho más difícil de diagnosticar en las mujeres que la orquitis en los hombres, y la mayor parte de la evidencia de que las infecciones virales pueden causar hipogonadismo primario en las mujeres es circunstancial (78). Aunque se ha inducido experimentalmente ooforitis viral en vacas (79), se han documentado histológicamente pocos casos de infección viral de los ovarios en mujeres.

#### 6. Causas metabólicas: defectos genéticos en las vías enzimáticas asociados a IOP.

- Déficit de Galactosa 1 fosfato-uridil-transferasa (galactosemia), asociado con retraso mental por acumulación de galactosa si no se trata a tiempo durante la infancia, por lo que es poco frecuente que debute como IOP (80).
- Déficit de carbohydrate-deficiente-glycoprotein: produce acumulación de manosa 6-fosfato y se asocia a manifestaciones neurológicas.
- Déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa / 17, 20 desmolasa (CYP17A1): ausencia de la conversión de la pregnenolona 17 $\alpha$ -pregnenolona. Existen genitales externos femeninos, pero no desarrollo de caracteres sexuales secundarios ni respuesta del ovario a las gonadotrofinas.
- Mutaciones del gen de la aromatasa.

## 7. Otras causas

Un reciente estudio epidemiológico revela diferencias sociales en los niveles de la hormona antimülleriana (AMH), lo que podría implicar una mayor predisposición a la IOP en mujeres de raza china o hispánica.

### 3.3. Hipogonadismo primario sin deplección de folículos

Algunos trastornos que no están asociados con el agotamiento folicular pueden presentarse clínicamente como hipogonadismo primario. Estos trastornos son trastornos genéticos de la producción de precursores de estradiol o de la función de la aromataza, que dan como resultado una disminución del estradiol y la ausencia de retroalimentación negativa normal de la FSH.

Hay dos mecanismos principales de hipogonadismo primario SIN agotamiento folicular: mediadores endógenos de la activación del receptor de gonadotropina, y defectos de las enzimas esteroideogénicas que inhiben la producción de estradiol. La secreción de gonadotropinas biológicamente inactivas, una causa de hipogonadismo secundario se presenta de manera similar a la IOP, en que las concentraciones séricas de gonadotropinas inmunorreactivas son altas.

**Moduladores intraováricos:** se han identificado muchas sustancias que pueden servir como reguladores paracrinos de la capacidad de respuesta ovárica. La producción ovárica anormal de cualquiera de estos moduladores podría causar hipogonadismo primario, ya sea directamente o disminuyendo las respuestas celulares a las gonadotropinas. Sin embargo, sólo los polimorfismos en la subunidad  $\alpha$  de la inhibina han sido implicados en la insuficiencia ovárica (81).

**Defectos de las enzimas esteroideogénicas:** algunas de las causas poco comunes

de hiperplasia suprarrenal congénita se deben a defectos genéticos en las enzimas involucradas en la biosíntesis de androstendiona y estradiol, además de la biosíntesis de cortisol. Estos defectos dan como resultado niveles bajos de estrógeno y, por lo tanto, concentraciones séricas altas de FSH. Aunque estos trastornos no se asocian con deplección folicular, los pacientes presentan hipogonadismo hipergonadotrópico.

### 3.4. Bibliografía

1. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14.
2. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113:1355–63.
3. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72–5.
4. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* (2015) 21:787–808. doi: 10.1093/humupd/dmv036
5. Ishizuka B (2021) Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front. Endocrinol.* 12:626924. doi: 10.3389/fendo.2021.626924
6. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999;14:2455–9.
7. Barros, F.; Carvalho, F.; Barros, A.; Dória, S. Premature ovarian insufficiency: Clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed. J.* **2020**, 5, e62. [CrossRef] [PubMed].
8. Jiao X, Qin C, Li J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7.
9. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics* 2019;294:1527–34.
10. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine Rev* 2016;37:609–35.
11. Tang, R.; Yu, Q. Novel variants in women with premature ovarian function decline identified via whole-exome sequencing. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2020**, 37, 2487–2502. [CrossRef]
12. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017; 91:183.
13. Eskenazi S, Bachelot A, Hugon-Rodin J, et al. Next Generation Sequencing Should Be Proposed to Every Woman With "Idiopathic" Primary Ovarian Insufficiency. *J Endocr Soc* 2021; 5:bvab032.

13. Gorski B, Hernandez E, Moore MB, et al. Causal and Candidate Gene Variants in a Large Cohort of Women With Primary Ovarian Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107:685.
14. Heddar A, Ogur C, Da Costa S, et al. Genetic landscape of a large cohort of Primary Ovarian Insufficiency: New genes and pathways and implications for personalized medicine. *EBioMedicine* 2022; 84:104246.
15. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983; 64:24.
16. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966; 155:369.
17. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al. Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002; 111:328.
18. Bione S, Sala C, Manzini C, et al. A human homologue of the *Drosophila melanogaster* diaphanous gene is disrupted in a patient with premature ovarian failure: evidence for conserved function in oogenesis and implications for human sterility. *Am J Hum Genet* 1998; 62:533.
19. Fryns JP. The female and the fragile X. A study of 144 obligate female carriers. *Am J Med Genet* 1986; 23:157.
20. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83:322.
21. de Vries BB, Halley DJ, Oostra BA, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet* 1998; 35:579.
22. Bodega B, Bione S, Dalprà L, et al. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Reprod* 2006; 21:952.
23. Bretherick KL, Fluker MR, Robinson WP. FMR1 repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Hum Genet* 2005; 117:376.
24. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007;87: 456-465.
25. Bennett CE, Conway GS, Macpherson JN, Jacobs PA, Murray A. Intermediate sized CGG repeats are not a common cause of idiopathic premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2010;25: 1335-1338.
26. Kenneson A, Zhang F, Hagedorn CH, Warren ST. Reduced FMRP and increased FMR1 transcription is proportionally associated with CGG repeat number in intermediate-length and premutation carriers. *Hum Mol Genet* 2001; 10:1449.
27. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet* 2000; 91:144.
28. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, et al. Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66:6.
29. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998;13: 1184-1187.
30. Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S, Macpherson JN, Jones M, Morris DH, Orr N, Ashworth A, Jacobs PA, Swerdlow AJ. Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. *Genet Med* 2014;16: 19-24.
31. Tosh D, Rao KL, Rani HS, Deenadayal DA, Murty US, Grover P. Association between fragile X premutation and premature ovarian failure: a case-control study and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014.
32. Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. *Lancet Neurol* 2007;6: 45-55.
33. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol* 2013;12: 786-798.
34. Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum L, et al. Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science* 1981; 214:1145.
35. Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, et al. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med* 1981; 304:994.
36. Cramer DW, Harlow BL, Barbieri RL, Ng WG. Galactose-1-phosphate uridyl transferase activity associated with age at menopause and reproductive history. *Fertil Steril* 1989; 51:609.
37. Knauff EA, Richardus R, Eijkemans MJ, et al. Heterozygosity for the classical galactosemia mutation does not affect ovarian reserve and menopausal age. *Reprod Sci* 2007; 14:780.
38. Caburet S, Arboleda VA, Llano E, et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med* 2014; 370:943.
39. AlAsiri S, Basit S, Wood-Trageser MA, et al. Exome sequencing reveals MCM8 mutation underlies ovarian failure and chromosomal instability. *J Clin Invest* 2015; 125:258.
40. de Vries L, Behar DM, Smirin-Yosef P, et al. Exome sequencing reveals SYCE1 mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E2129.
41. Wood-Trageser MA, Gurbuz F, Yatsenko SA, et al. MCM9 mutations are associated with ovarian failure, short stature, and chromosomal instability. *Am J Hum Genet* 2014; 95:754.
42. Smirin-Yosef P, Zuckerman-Levin N, Tzur S, et al. A Biallelic Mutation in the Homologous Recombination Repair Gene SPIDR Is Associated With Human Gonadal Dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:681.
43. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015; 47:1294.



44. Chapman C, Cree L, Shelling AN. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. *Int J Womens Health* (2015) 7:799–810. doi: 10.2147/IJWH.S64024
45. Aittomki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* (1995) 82:959–68. doi: 10.1016/0092-8674(95)90275-9
46. Crisponi L, Deiana M, Loi A, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 2001; 27:159.
47. Raile K, Stobbe H, Tröbs RB, et al. A new heterozygous mutation of the FOXL2 gene is associated with a large ovarian cyst and ovarian dysfunction in an adolescent girl with blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:353.
48. Settas N, Anapliotou M, Kanavakis E, et al. A novel FOXL2 gene mutation and BMP15 variants in a woman with primary ovarian insufficiency and blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *Menopause* 2015; 22:1264.
49. Beysen D, De Paepe A, De Baere E. FOXL2 mutations and genomic rearrangements in BPES. *Hum Mutat* 2009; 30:158.
50. Meduri G, Bachelot A, Duflos C, Bstandig B, Poirot C, Genestie C, et al. FOXL2 mutations lead to different ovarian phenotypes in BPES patients: Case Report. *Hum Reprod* (2010) 25:235–43. doi: 10.1093/humrep/dep355 23.
51. Fraser IS, Shearman RP, Smith A, Russell P. An association among blepharophimosis, resistant ovary syndrome, and true premature menopause. *Fertil Steril* (1988) 50:747–51. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60309-6.
52. Barlow C, Liyanage M, Moens PB, et al. Atm deficiency results in severe meiotic disruption as early as leptotema of prophase I. *Development* 1998; 125:4007.
53. Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. *Hum Mol Genet* 1996; 5 Spec No:1457.
54. Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E, et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1544.
55. Pagnamenta AT, Taanman JW, Wilson CJ, et al. Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma. *Hum Reprod* 2006; 21:2467.
56. Jenkinson EM, Clayton-Smith J, Mehta S, et al. Perault syndrome: further evidence for genetic heterogeneity. *J Neurol* 2012; 259:974.
57. Li Y, Xiao B, Xiao L, et al. Myasthenia gravis accompanied by premature ovarian failure and aggravation by estrogen. *Intern Med* 2010; 49:611.
58. Ryan MM, Jones HR Jr. Myasthenia gravis and premature ovarian failure. *Muscle Nerve* 2004; 30:231.
59. Chlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al. Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328–33.
60. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* (1997) 18:107–34. doi: 10.1210/edrv.18.1.029140.
61. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;84:958–6
62. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427–30.
63. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfa E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* (2014) 13:427–30. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.003.
64. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997;89: 777-779.
65. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135: 118-122.
66. Goswami R, Marwaha RK, Goswami D, Gupta N, Ray D, Tomar N, Singh S. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type I diabetes and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4256-4259.
67. Gracia CR, Oktem O, Okay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9.
68. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–93
69. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod* 2019;25:433–44
70. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD008018.
71. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72.
72. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6.
73. ESHRE POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. *Guideline Eur Soc Hum Reprod Embryol* (2015) p. 42.
74. Takae S, Kawamura K, Sato Y, Nishijima C, Yoshioka N, Sugishita Y, et al. Analysis of Late-Onset Ovarian Insufficiency after Ovarian Surgery: Retrospective Study with 75 Patients of Post-Surgical Ovarian Insufficiency. *PLoS One* (2014) 9:e98174. doi: 10.1371/journal.pone.0098174.
75. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5:54–65. 32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651–8.

76. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37.
77. ESHRE POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline Eur Soc Hum Reprod Embryol (2015) p. 41.
78. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9.
79. Smith PC, Nusbaum KE, Kwapien RP, *et al.* Necrotic oophoritis in heifers vaccinated intravenously with infectious bovine rhinotracheitis virus vaccine during estrus. *Am J Vet Res* 1990; 51:969.
80. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *Assist Reprod Genet* 2018;35:3–16.
81. Shelling AN, Burton KA, Chand AL, *et al.* Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2000; 15:2644.

---

### IOP CON DEPLECCIÓN DE FOLÍCULOS

#### Idiopática

##### Causas Genéticas

Relacionadas con el cromosoma X:

- Síndrome de Turner
- Otras deleciones/translocaciones
- Portadoras premutación del Sd X Frágil

Defectos cromosómicos somáticos:

Galactosemia

Genes asociados con la disgenesia gonadal 46XX

- STAG3
- SYCE1, MCM8, MCM9, SPIDR, MARF1 y PSMC3IP
- BRCA2
- ESR2

Otros genes:

- NR5A1, NOBOX, FIGLA, FOXL2, eIF4ENIF1
- Inhibina A, GDF9 y BMP15
- FSHR, FSH, LHR y LH

Otros defectos sindrómicos raros:

- Varios trastornos neurológicos, cancerosos y otros trastornos sindrómicos:
- Mutaciones en el gen FOXL2
- BPES tipo I
- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Bloom
- Mutaciones en tres factores EIF2B distintos
- Oftalmoplejía externa progresiva: mutación en la ADN polimerasa gamma (POLG)
- Síndrome de Perrault

##### Causa autoinmune

- Enfermedad de Addison
- Síndromes de insuficiencia poliglandular autoinmune (SPA) tipo I (mutación AIRE) y tipo II
- Miastenia gravis
- Disfunción tiroidea

##### Causa iatrogénica

- Radioterapia
- Quimioterapia
- Salpingooforectomía en mutaciones BRCA 1 y BRCA2
- Cirugía de la endometriosis

##### Toxinas ováricas

- Tabaco, metales pesados, disolventes, pesticidas, productos químicos industriales y plásticos

##### Causas infecciosas

- Virales: Parotiditis, herpes zóster, VIH, CMV
- No virales: TBC, malaria, varicela, shigelosis

##### Causas metabólicas

- Galactosemia
- Déficit de carbohidrate-deficiente-glycoprotein
- Déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa / 17, 20 desmolasa (CYP17A1)
- Mutaciones del gen de la aromatasa

### HIPOGONADISMO PRIMARIO SIN DEPLECCIÓN DE FOLÍCULOS

Moduladores intraováricos:

- Polimorfismos en la subunidad  $\alpha$  de la inhibina

Defectos de las enzimas esteroidogénicas

---

## 4. Clínica: síndrome climatérico, síntomas psicológicos y disfunción sexual en Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP)

*Dra. Irene Perelson*

### **IOP:**

Se define como el cese de la actividad ovárica en un tiempo prematuro, es decir antes del tiempo esperado para la menopausia. A pesar de que no existe consenso en el diagnóstico, se determina como fallo en la función ovárica en mujeres antes de los 40 años. A consecuencia de ello existe un déficit de las hormonas producidas a nivel ovárico, principalmente estrógenos, que producen una serie de síntomas y acontecimientos con gran repercusión en estas mujeres.

Los signos y síntomas de la IOP son similares a los de la menopausia provocados por la deficiencia de estrógeno, pero hay que tener un punto de vista diferente en estas mujeres, debido a su pronta edad para sufrir este hipostrogenismo y a sus consecuencias.

Las causas de la IOP pueden ser varias, desde factores genéticos, trastornos autoinmunes, hasta tratamientos médicos como quimioterapia o cirugía ovárica. Esto puede tener un impacto significativo en la salud y calidad de vida de las mujeres que lo padecen. (1)

El primer signo de insuficiencia ovárica prematura suele ser períodos menstruales irregulares o ausencia de ellos. Los síntomas posteriores pueden ser similares a los de la menopausia natural, pero los más frecuentes en la mujer con IOP son:

- 1º cambios de humor, irritabilidad
- 2º insomnio

3º problemas sexuales (disminución de la libido, sequedad vaginal, dolor con las relaciones)

4º fatiga

5º sofocos y sudoración

Aunque la principal razón por la que las mujeres con insuficiencia ovárica prematura acuden a su ginecólogo principalmente es la infertilidad o problemas para quedar embarazadas. (2) o por amenorrea

### **4.1. Síndrome climatérico**

El síndrome climatérico se produce directamente por el déficit de estrógenos producidos a nivel ovárico y consiste en una serie de síntomas y cambios físicos y emocionales que le ocurren a las mujeres.

La insuficiencia de la función ovárica endocrina en la mujer provoca un estado de hipostrogenismo con aumento de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias ( FSH, LH). Los síntomas del síndrome climatérico (SC) son la expresión de estos cambios neuroendocrinos.

En la IOP estos signos y síntomas ocurren de la misma manera que en la transición menopausia y menopausia establecida.

El síntoma principal del síndrome climatérico es el cese del sangrado menstrual o amenorrea, esto a su vez conlleva el fin de la vida fértil de la mujer. teniendo en cuenta que puede haber una reanudación intermitente de la actividad en >20% mujeres.

La posibilidad de gestación espontánea en las mujeres diagnosticadas de IOP con cariotipo normal está entorno al 5-10%.

Los trastornos menstruales consisten en:

- Modificaciones en la periodicidad (ciclos más largos o más cortos)
- Modificaciones en la cantidad (hiper o hipomenorrea)
- Modificaciones en la duración (poli u oligomenorrea).

En la IOP las alteraciones menstruales suelen comenzar con ciclos irregulares, más largos, y con menor sangrado, que evoluciona hacia un estado de amenorrea (falta de menstruación), aunque en algunas ocasiones, aunque no es lo habitual el cese menstrual, suele darse de una forma brusca.

A continuación, detallamos algunos de los síntomas más comunes, aunque su intensidad y duración puede ser muy variante de unas mujeres a otras.

### Síntomas vasomotores o sofocos

Estas irregularidades menstruales se acompañan la mayoría de las veces con los denominados sofocos o síntomas vasomotores.

Es la manifestación clínica más característica y consiste en una sensación subjetiva y repentina de calor intenso en la cara el cuello y el pecho. Suele ir asociada a una vasodilatación cutánea y sudoración que se sigue de un descenso de la temperatura corporal y aceleración transitoria de la frecuencia cardíaca. Es decir, la paciente nota un calor repentino con sudoración, y enrojecimiento normalmente facial asociado a una sensación de taquicardia o aceleración del pulso.

La duración oscila entre unos pocos segundos hasta varios minutos. La intensidad y la frecuencia es variable comenzando aún antes de que cesen los periodos menstruales por completo y la frecuencia de entre 2.5-3.2 al día

con una duración de seis meses a cinco años.

Este proceso es debido al descenso de estrógenos que tenemos. Este da lugar a un desequilibrio en los neurotransmisores del SNC.

Las neuronas que segregan la GnRH están situadas en el hipotálamo anterior y en el núcleo arcuato y se encuentran muy próximas a los centros de termorregulación, situados también en el área anterior de tálamo. Se supone que probablemente los mismos neurotransmisores regulan simultáneamente los pulsos de GnRH y las sofocaciones.

Otros síntomas asociados al Sd. climatérico son:

- la sudoración nocturna: es una sudoración excesiva que suele ocurrir por la noche y llega incluso a mojar la ropa de cama.
- Problemas para dormir: el insomnio o la dificultad para conciliar el sueño o mantenerlo durante la noche.
- Cambios en el estado de ánimo: irritabilidad, ansiedad, depresión, cambios repentinos de humor, baja autoestima y estados de rabia e impotencia. Cansancio o debilidad.
- cambios en la piel y en el cabello: la piel se vuelve más seca y menos elástica, el cabello se vuelve más delgado y frágil.
- Sequedad vaginal: disminución de la lubricación vaginal lo que puede llevar a dispareunia o dolor durante las relaciones sexuales y por consiguiente y la disminución de la libido o del deseo sexual. (3)

## 4.2. Síntomas psicológicos

La IOP puede tener un impacto significativo en la salud mental y emocional de las mujeres que la padecen.

Algunos síntomas psicológicos comunes asociados a IOP son:

- Cambios de humor: las fluctuaciones hormonales pueden provocar cambios repentinos en el estado de ánimo y presentar

irritabilidad, ansiedad, depresión. Además, la mayoría de las pacientes experimentan angustia y confusión en el momento de realizar el diagnóstico, por falta de conocimiento, estigmatización y falta de apoyo psicosocial.

- **Ansiedad:** la principal causa de los niveles elevados de ansiedad es producida por la incertidumbre reproductiva que presentan estas mujeres, ya que no podemos olvidar que son mujeres jóvenes y muchas no ha cumplido sus deseos genésicos y de repente son conscientes del paso del tiempo, y de que su diagnóstico significa la imposibilidad de concebir de manera espontánea. Por tanto, en estas mujeres con diagnóstico de IOP, debemos estar muy pendientes de los síntomas psicológicos que les provoca el diagnóstico subyacente de infertilidad. Sin embargo, el impacto psicológico no siempre depende de la planificación de hijos o del número de hijos que tenían previamente, para algunas mujeres lo más importante es la pérdida de la capacidad potencial de procrear, este se ha visto que es un factor determinante en el aspecto psicológico de estas pacientes.
- **Depresión:** el impacto en la autoestima y la identidad femenina puede llevar a un estado de depresión en estas mujeres. Además, los síntomas vasomotores intensos empeoran a su vez la depresión. Las mujeres con depresión moderada a intensa son casi dos veces más propensas a reportar bochornos, sudoraciones nocturnas, o ambos, que las mujeres con síntomas depresivos leves o sin ellos.
- **Problemas de sueño:** la dificultades para mantener o conciliar el sueño, no ayudan al estado psicológico de estas mujeres
- **Dificultad para concentrarse:** los cambios hormonales junto con el estrés emocional que presentan las mujeres con diagnóstico de IOP, provocan también dificultades para mantener la concentración e incluso problemas de memoria.

Todos estos síntomas del sd climatérico pueden afectar la calidad de vida de la mujer afectada, y ser incompatibles con actividades de su vida diaria. Es recomendable ofrecerles apoyo médico, farmacológico y psicológico como parte de su tratamiento. (6)

Las mujeres con diagnóstico de IOP a edades más tempranas, antes de los 40 años, tienen más dificultad para enfrentarse a los síntomas menopáusicos, ya que el estigma de la menopausia suele ser más importante en pacientes más jóvenes.

Es importante que los médicos que realizan el diagnóstico, tanto médico de atención primaria como ginecólogo, dediquen el tiempo necesario informarlas sobre la patología, las consecuencias, el pronóstico y los posibles tratamientos. Se ha demostrado que la información adecuada puede reducir la angustia, del diagnóstico sumada a la que provoca la enfermedad.

### 4.3. Disfunción sexual

Se entiende como disfunción sexual femenina a problemas que afectan a la capacidad de una mujer para experimentar satisfacción sexual.

En las mujeres con IOP, de nuevo la disfunción sexual es un factor sumamente importante, son mujeres jóvenes, en general con una vida sexual activa, que de pronto presentan una disminución brusca del deseo sexual, más alteraciones físicas que le provocan dolor con las relaciones. Todo esto acompañado de la carga psicológica de la infertilidad. Por tanto, la sexualidad en las mujeres con IOP merece una mención especial y un tratamiento específico y multidisciplinar. Se ha visto que la disfunción sexual asociada a la IOP se presenta de una manera más aguda y compleja cuanto más joven es la mujer al diagnóstico. (4)

La disfunción sexual en el ámbito de la IOP se debe principalmente a los síntomas derivados de la situación de hipoestrogenismo que

presentan estas mujeres. El déficit de estrógenos conlleva a problemas como:

- sequedad vaginal: la disminución de los estrógenos puede causar disminución en la lubricación vaginal que a su vez provoca dolor y molestias durante las relaciones sexuales.
- Disminución del deseo sexual: los niveles bajos de estrógenos hacen que haya una disminución del deseo sexual.
- Disminución de la sensibilidad genital: esto dificulta la excitación sexual y la capacidad de alcanzar el orgasmo o que sea menos satisfactorio.
- Dispareunia: dolor persistente o recurrente durante las relaciones sexuales.
- Otros síntomas como: Irritación, disuria y urgencia miccional. Dando todo ello lugar al síndrome genitourinario

La mayoría de estos síntomas son consecuencia del déficit estrogénico que a nivel local provoca sequedad vaginal, pero también influyen los factores psicológicos que afectan el ámbito de la sexualidad y excitación.

Se ha visto en diversos estudios, que la disfunción sexual, principalmente la disminución del deseo sexual en las mujeres con IOP, está íntimamente ligada a la depresión, a los cambios en la imagen corporal o la baja autoestima de estas pacientes, lo cual afecta directamente en su intimidad y la confianza sexual. (5)

En conjunto, todos los síntomas que padecen las mujeres con diagnóstico de IOP, están relacionados entre sí, y se comportan como factores determinantes en el bienestar físico y mental de estas pacientes. Por tanto, se debe hacer un manejo completo y multifactorial para mejorar su calidad de vida, en el ámbito biopsicosocial, más allá del simple tratamiento de síntomas físicos.

#### 4.4. Bibliografía

1. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, Meczekalski B. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest.* 2016 Sep;39(9):983-90.
2. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond).* 2015 Mar;11(2):169-82.
3. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llanaza P, Sánchez-Borrego R. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas.* 2015 Feb;80(2):220-5.
4. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, van Santbrink EJ, Apperloo MJ, Weijmar Schultz WC, Hoek A. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008 Jan-Feb;15(1):23-31.
5. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2011 Mar;18(3):262-6.
6. Bleil ME, Bromberger JT, Latham MD, Adler NE, Pasch LA, Gregorich SE, Rosen MP, Cedars MI. Disruptions in ovarian function are related to depression and cardiometabolic risk during premenopause. *Menopause.* 2013 Jun;20(6):631-9.

## 5. Consecuencias a largo plazo: riesgo cardiovascular, riesgo de osteoporosis, riesgos cognitivos, enfermedades autoinmunes, mortalidad

Pablo Romero Duarte

### Introducción: consecuencias a largo plazo de la Insuficiencia Ovárica Prematura

La IOP conlleva una serie de cambios en todo el organismo que predisponen a complicaciones más precoces que en las mujeres que tienen la menopausia a una edad fisiológica. Entre ellas estarían: pérdida de calidad de vida, eventos cardiovasculares, procesos neurodegenerativos (demencia, parkinsonismo, enfermedad de Alzheimer), osteoporosis, sarcopenia, alteraciones del estado de ánimo, alteraciones sexuales e incremento de la mortalidad por cualquier causa entre otras (1).

Dentro de todas ellas, el impacto emocional que conlleva el diagnóstico debe de ser el principal objetivo para el tratamiento, brindar un apoyo psicológico que permita que la salud mental y social de la paciente no se vea afectada, reconozca la enfermedad y pueda adherirse de una manera más eficaz al tratamiento tanto hormonal sustitutivo (THS) como no farmacológico indicado (2, 3).

El seguimiento coordinado y multidisciplinar de las pacientes con IOP puede permitirle mantener una calidad de vida satisfactoria (4). En estas pacientes se observa un aumento de los síntomas depresivos, una función sexual disminuida y una imagen corporal/autoconcepto alterado. El diagnóstico en muchos casos tiene un alto impacto emocional; los

aspectos más relevantes tras el diagnóstico serían: 'odisea de diagnóstico', 'aislamiento y estigma' y 'integridad del ego' deteriorada (5).

### 5.1. Riesgo cardiovascular

El IOP constituye un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares (6, 7). La incidencia de estos eventos tanto a nivel cardiaco, a nivel de los grandes vasos o en la microcirculación va a influir en gran medida en la esperanza de vida las pacientes con IOP(8). Las alteraciones en el endotelio que se pueden producir de manera precoz desencadenando una **arteriosclerosis** junto con un ambiente proinflamatorio, pueden favorecer la aparición de estados hipertensivos, todo ellos agravado en ocasiones por la coexistencia de un síndrome metabólico (8).

Las pacientes diagnosticadas de IOP tienen un 53 % más de probabilidad de sufrir un evento coronario que las que tiene la menopausia a una edad fisiológica (9). El impacto de la THS sobre los vasos sanos hace que disminuya la aparición de eventos cardiovasculares, no ocurre así si el daño endotelial ya se ha producido, es decir no tiene un beneficio sobre el vaso arteriosclerótico, por lo que parece que tanto la edad como el momento de inicio de la THS, tienen un papel modulador muy importante frente a la aparición de

estos eventos, aspectos ya conocidos desde hace años a través de estudios clásicos como el HERS y el WHI (10, 11).

Los **eventos cardiovasculares** según se recogen en el metaanálisis publicado por Zhu Du et al en 2019 (6) son mayores en pacientes con IOP que las que tienen la menopausia por encima de los 50 años (HR 1,55, 95% CI: 1,38 – 1,73;  $p < 0.0001$ ). El riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa un 2% por cada año en el que se adelanta la menopausia desde los 50 años (12).

La asociación americana de cardiología ha reconocido que la IOP es un factor de riesgo de arteriosclerosis secundario a los cambios metabólicos que ocurren en estas mujeres de forma precoz (13) aunque esta información no es respaldada del todo por la europea.

El **riesgo de insuficiencia cardiaca** aumenta del mismo modo en mujeres con IOP en un 66 %, disminuyendo un 4% el riesgo con cada año más de permanencia de la función ovárica(14).

La relación entre IOP y la aparición de **eventos isquémicos cerebrales** resulta inconsistente y no se puede establecer a día de hoy, una relación clara (6, 15).

La alteración vascular también ocurre en la **microcirculación**, ejemplo de ello es la revisión publicada por Hwang S et al, a nivel de la arteria y vena retiniana presentando una razón de riesgo mayor de trombosis en ambos vasos que las pacientes sin IOP (16).

Las **alteraciones en la coagulación** también se producen en el IOP en comparación con la menopausia por encima de los 50 años, asociando alteraciones en los factores hemostáticos, plaquetarios y marcadores de función endotelial, observándose además que las mujeres con IOP tienen alteraciones leves en la coagulación y activación fibrinolítica (17)

La **hipertensión arterial** está directamente relacionada con el IOP aumentando su prevalencia en estas pacientes(18), (OR 1,10, IC 95 % 1,01-1,19,  $p=0,03$ ;  $I^2$  79 %). Estudios

fisiopatológicos sugieren que el aumento de hipertensión estaría relacionado no solamente con los estrógenos si no con la alteración del ratio estrógenos-andrógenos que a su vez podría estar relacionado con la vasoconstricción (alteraciones en el endotelio y el angiotensinógeno, y la posterior repercusión sobre el eje renina-angiotensina)(19). Otros factores como el consumo de tabaco, la etnia, la edad modularían la aparición de hipertensión(18)

La incidencia del **síndrome metabólico** parece ser mayor en mujeres con IOP quirúrgica frente a una menopausia fisiológica con una prevalencia 1,5 veces mayor (14).

Existen cambios en la **composición corporal** relacionados con la distribución de la grasa corporal, con la acumulación de adiposidad central y visceral. Varios estudios han demostrado como existe un aumento la circunferencia de la cintura así como en el cociente cintura/cadera con respecto a la población sin IOP, a pesar de un menor índice de masa corporal (8, 20).

A **nivel lipídico**, en modelos ajustados por edad, etnia, IMC, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 (DMII), tanto las mujeres con IOP espontáneo como IOP quirúrgico presentan un riesgo aumentado de dislipemia; IOP espontáneo (hazard ratio [HR] 2.36, 95% [IC] 1,16-1,61;  $p < 0,001$ ), IOP quirúrgico (HR 2,13, IC del 95 % 1,50–3,04;  $p < 0,001$ ) ambas situaciones fueron asociadas con un mayor riesgo de hiperlipidemia en comparación con mujeres posmenopáusicas con menopausia de edad normal (21).

El grupo de trabajo de Anagnostis P et al, publica un metaanálisis sobre la asociación del IOP con la **diabetes mellitus tipo 2**(DMII); las paciente con IOP tienen un mayor riesgo de DMII en comparación con las de edad en la menopausia de 45-55 años (OR: 1,15, IC 95%: 1,04-1,26,  $p=0,003$ ;  $I^2$ : 61%,  $p < 0,002$  y OR: 1,50, IC 95%:1,03-2,19,  $p=0,033$ ;  $I^2$ : 75,2%,  $p < 0,003$ ), respectivamente)(22).



## 5.2. Riesgo alteraciones osteo-musculares

Las consecuencias a largo plazo del IOP sobre el sistema musculoesquelético van a estar relacionada con la falta de acción estrogénica, tanto sobre los receptores a nivel muscular, como óseos, aumentando la prevalencia de osteoporosis, de fracturas de cualquier localización, de sarcopenia y de osteoartritis.

La modificación de los estilos de vida hacia saludables y el inicio precoz de la THS puede mejorar la incidencia de estos eventos, aunque la indicación de THS para prevenir estos eventos así como los cardiovasculares todavía está en entredicho (9, 23).

La **masa muscular** presenta un descenso progresivo desde los 30 años a razón de entre 3-8% por década el cual se acelera a partir de los 60 años (24), este proceso de pérdida tiene un impacto mayor en pacientes con IOP dado el precoz cese de estímulo estrogénico, dejando de activar tanto los receptores tipo alfa como beta (25). Divaris et al han publicado una revisión sistemática en 2023 sobre la asociación entre IOP y la **sarcopenia** con una muestra de 18.291 mujeres donde ha recogido diversos estudios que comparan la menopausia por encima de los 45 años con pacientes afectas de IOP, concluyen que en estas últimas se observa una reducción mayor de la masa muscular, de la fuerza muscular y del rendimiento muscular en comparación con la menopausia a una edad fisiológica. (26), lo que les confiere en términos generales un aumento de la fragilidad global empeorando su calidad de vida, analizada por escalas específicas como la SarQoL (27). Es el corto periodo de exposición estrogénica que tienen las pacientes afectadas de IOP lo que se relaciona con los efectos en el sistema músculo-esquelético (24) además, acentuado por el efecto sobre el catabolismo muscular de moléculas proinflamatorias como citoquinas (TNF-alfa e IL-6) las cuales aumentan su concentración tras el cese protector estrogénico.

La incidencia de **alteraciones de la densidad mineral ósea** como osteopenia y osteoporosis, es mayor en la población con IOP, así como la incidencia de fracturas de cualquier localización (1)

La acción que ejercen los estrógenos tanto sobre receptores alfa y beta, a nivel cortical y trabecular, va modular entre otros factores el remodelado óseo, tras su acción secundaria al IOP se producirá un desequilibrio entre la acción resorptiva mediada por osteoclastos y células proinflamatorias y la formación principalmente a través de los osteoblastos y la síntesis de proteínas óseas como el colágeno tipo I y la osteocalcina(28).

Según el momento de ocurrencia del IOP podrá afectar al pico de masa ósea que en las mujeres se produce sobre los 30-35 años. Si el IOP es anterior a los 30 años, el impacto sobre la densidad mineral ósea será aún mayor (9, 28).

La pérdida de masa ósea tras la menopausia es más acelerada en pacientes con IOP, un aumento significativo en N-telopéptido (NTx) y una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) dentro de los 12 meses tras la ooforectomía bilateral en comparación con mujeres de la misma edad con ovarios intactos(29) tanto en columna lumbar como en cadera.

La aparición de **fracturas osteoporóticas**, de cualquier localización, es mayor en mujeres con menopausia por debajo de los 40 años en comparación con las mujeres con menopausia por encima de los 50 años (HR=1,21, IC 95%: 1,02, 1,44; p=0,03)(30). La DMO es de media entre un 2-3 % menor más baja en mujeres con IOP que en aquellas con menopausia fisiológica, analizada mediante test multivariantes(9, 30).

## 5.3. Riesgos cognitivos

Los estrógenos ejercen un efecto neuroprotector y antienvjecimiento neuronal, parecen prevenir los trastornos cognitivos derivados

de un déficit colinérgico; al aumentar los niveles colinérgicos, producirían un beneficio tanto de forma transitoria como a largo plazo. Las regiones que son necesarias para el aprendizaje y la memoria, incluida la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el corteza cingular posterior, contienen importantes receptores de estrógenos (4, 15, 31).

El uso de terapia hormonal para la menopausia desde el momento de aparición hasta los 50 años, parece disminuir la aparición de deterioros cognitivos leves y la **enfermedad de Alzheimer** (EA) (1, 4). Dentro de estos últimos, la falta de atención, las deficiencias en el uso del lenguaje verbal con el vocabulario y el tiempo de reacción son las más frecuentes según recoge Schaafsma et al (32) y deben de considerarse como posibles estadios precoces de la demencia.

Los estrógenos pueden mejorar el flujo sanguíneo cerebral y aumentar el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica, además de mediar en la inhibición del proceso de formación de depósitos de amiloide- $\beta$  de la EA (33).

Parece existir una relación directa inversa entre la edad de la menopausia y el riesgo de EA, a menor edad de la menopausia mayor riesgo de EA (34). Observándose un efecto protector de la THS para la aparición de la EA y siendo está más eficaz cuanto más cerca del diagnóstico se comience a usar.

Dentro de las demencias pero con un origen diferente de la EA, la **demencia vascular** ocupa un lugar destacado dentro de las posibles complicaciones a largo plazo de las pacientes con IOP(35, 36). Esta alteración vascular puede ocurrir de forma sincrónica con otras patologías vasculares como hipertensión, eventos coronarios y alteraciones en la microcirculación existiendo en algunas series hasta un 50% de morbilidad conjunta (15, 37).

La **enfermedad de Parkinson** (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa en el mundo, caracteriza por una pérdida de neuronas dopaminérgicas y presencia de cuerpos

de Lewy. La prevalencia en mujeres es menor que en hombres, ocurre después y con mejor evolución, pero aunque sin consenso general, el estudio de la evidencia existente sugiere que la EP podría estar acelerada en mujeres con menopausia quirúrgica precoz, al perder de forma adelantada el papel protector de los estrógenos sobre la vía nigroestriada de la dopamina (38, 39). El grupo de trabajo de Canonico M et al, establece incluso un riesgo de EP relacionado con la anexectomía bilateral quirúrgica en la paciente premenopáusica de (OR=3.55, 95%CI=1.75-7.20), aunque destaca también la necesidad de más estudios al respecto (40).

Esta degeneración neurológica acelerada en los casos de ooforectomía bilateral antes de la menopausia natural parece aumentar también a la incidencia del **síndrome de piernas inquietas**, de por sí más frecuente en mujeres que en hombres (41)

Por todo ello, se debe de considerar la derivación a neurología con la aparición de alguno de los signos descritos previamente en las pacientes con IOP.

Las **alteraciones en el sueño** es uno de los síntomas más frecuentes durante la menopausia y la transición a la menopausia (42, 43). La revisión de Hachul H. et al sobre las diferencias entre pacientes IOP y menopausia a una edad fisiológica concluye que estas últimas tienen una mayor somnolencia y falta de concentración que las pacientes con IOP pero un menor deterioro de la memoria asociada al descanso(44), parece existir una relación directa con la edad. Procesos relacionados con el sueño como la **apnea obstructiva del sueño** son también más frecuentes en paciente con IOP hasta en un 26 % (45).

#### 5.4. Alteración de la función sexual

La esfera sexual puede verse afectada derivada de una disminución de la libido, escasa satisfacción sexual, pérdida de identidad sexual

o la dispareunia secundaria al **síndrome genitourinario** (2, 46). La caída estrogénica junto a aspectos sociales y psicológicos puede modular la alteración de este dominio de la calidad de vida(1). Un apoyo psicoterapéutico, rehabilitación de suelo pélvico y el tratamiento con preparados hormonales y no hormonales, tanto orales como vaginales pueden ser unos de los primeros tratamientos.

El impacto que la IOP puede tener sobre la **función sexual** también puede verse modulada por el origen de la misma, ya sea quirúrgico, genético, infeccioso, ... Se preconiza de que pudiera existir una asociación entre la alteración sexual y los eventos cardiovasculares por alteración de la microcirculación y un menor aporte sanguíneo a los genitales femeninos (47).

La función sexual de la mujer está modulada por los estrógenos y andrógenos, con el estrógeno mediando la congestión vaginal y lubricación y la testosterona que promueve el deseo y la excitación centralmente a través de los efectos sobre la dopamina y contribuyendo a la respuesta periférica a través de un efecto sobre el óxido nítrico (2).

Los signos y síntomas de la deficiencia de estrógeno incluyen adelgazamiento vaginal, sequedad, pérdida de elasticidad, así como dificultad con excitación sexual, interés y dolor sexual (2).

Dentro de la esfera sexual, hay que informar a la paciente de la **posibilidad de una gestación no planificada**. Aunque con una probabilidad baja, el embarazo espontáneo es posible entre un 5-10 % de las pacientes con IOP(48), dado que la THS no protege frente a una posible gestación (1).

## 5.5. Enfermedades autoinmunes

La presencia de una IOP puede resultar un factor de riesgo para la artritis reumatoide, esclerosis sistémica y arteritis de células gigantes entre otras(49), si la causa del IOP es

autoinmune además, puede modular la comorbilidad de eventos cardiovasculares y osteoporosis. La aparición de autoanticuerpos antiaxiales o antitiroideos pueden desencadenar poliendocrinopatías, como las relacionadas con el síndrome de Addison, donde aproximadamente un 10 % pueden tener un IOP(50).

## 5.6. Mortalidad y otras morbilidades

La IOP, cese de la función ovárica antes de los 40 años, constituye un factor independiente para un **aumento de muerte por cualquier causa** y en especial las de origen cardiovascular(26, 51). El meta-análisis realizado por Huan L et al en 2021, concluye que **el riesgo de mortalidad por cualquier causa** en pacientes con IOP es (HR ajustado = 1:08, 95% CI: 1.03 a 1.14, P = 0:002; RR ajustado = 1:05, 95% CI 1.01 a 1.08, p = 0:005)(51) y **la asociada a eventos cardiovasculares** (tras establecer grupos de riesgo) es de (HR = 1:09; 95% CI: 1.00-1.19; P = 0:045) según el mismo grupo de revisores.

Meta-análisis anteriores como el de Gong et al en 2016, no encontraron asociación con eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares(52).

En 2015 Tao XY et al, si publican un aumento de mortalidad asociado al IOP de cualquier causa con un riesgo (riesgo relativo combinado [RR] 1,39, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,10-1,77) y cardiopatía isquémica (RR combinado 1,48, 95 % % IC 1,02-2,16) en comparación con mujeres de edad normal en la menopausia natural. No detectaron una asociación significativa entre la mortalidad por accidente cerebrovascular y todo tipo de cáncer entre las mujeres IOP y las mujeres con menopausia a edad fisiológica. Solo se encontró un riesgo ligeramente mayor de muerte por cardiopatía isquémica (RR agrupado 1,09, IC del 95 % 1,00-1,18) cuando se compararon los dos grupos de mujeres.

El análisis de la cohorte del estudio

NHANES (1999-2014)(53), evidencia un riesgo mayor de **patologías crónicas renales** en mujeres con IOP con un riesgo aumentado de [OR = 1.26 (1.01–1.56)]. Esta misma revisión estable un mayor riesgo de mortalidad para las pacientes IOP no asociado a patología crónicas renales de [HR = 1.62 (1.06–2.49),  $p = 0.027$ ](53).

La cirugía de reducción de riesgo en **pacientes con BRCA-1** positivo, se ha visto que aumenta la morbilidad y disminuye la calidad de vida, si no se indica una THS, en estas pacientes no se ha visto aumentado el riesgo de cáncer de mama al instaurar la THS(54).

Dentro de las diferentes hipótesis para justificar el aumento de mortalidad por cualquier causa, la ausencia de acción estrogénica relacionada con: su papel como remodelador endotelial, regulador homeostasis inflamatoria, regulador de los niveles de calcio con un efecto directo sobre la contracción del miocito parece la más consistente(52)

## 5.7. Síndrome de Turner

El **Síndrome de Turner (ST)** puede ser una causa de IOP, este se caracteriza por una pérdida total o parcial de un cromosoma X, a menudo cariotipo en mosaico(55), teniendo que individualizar en cada caso y beneficiándose las pacientes por el diagnóstico precoz. Generalmente se asocia con baja estatura, pubertad retrasada, disgenesia ovárica, hipogonadismo hipergonadotrópico, infertilidad, malformaciones congénitas del corazón, trastornos endocrinos como diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, osteoporosis y trastornos autoinmunes(56). Presentan una mortalidad 2-5 veces mayor que el resto de la población, y su seguimiento debería de realizarse de manera multidisciplinar, ya que además de lo citado presentan mayor riesgo de hipotiroidismo e hipertensión que responden de manera favorable tras la instauración de THS(57) (58).

El tratamiento con THS se prefiere vía transdérmica por la menor producción de metabolitos de degradación de los estrógenos, ya que entre un 50-80% de las pacientes con ST presentan elevación de las transaminasas(59). Las dosis óptimas de THS que se recomiendan son 2 mg vía oral de forma diaria o 100 mcgr vía transdérmica dos veces por semana, ambas con un tratamiento continuo o secuencial de gestágenos (idealmente progesterona natural micronizada) para evitar una proliferación excesiva endometrial que pudiera conllevar efectos displásicos en el endometrio (59).

Dentro de las **patologías cardíacas** son frecuentes las malformaciones cardiovasculares congénitas, como las válvulas aórticas bicúspides y la coartación aórtica, que afectan al 20-30% y al 7-18% de la población con ST, respectivamente. La morbimortalidad de estos pacientes es alta y está relacionada con la presencia de hipertensión y/o dilatación aórtica (40%), induciendo disección aórtica; el diagnóstico precoz y seguimiento de estas pacientes resulta fundamental (60).

El beneficio sobre el **metabolismo óseo** en pacientes con ST de la THS también está demostrado. Resultados como el estudio de Kyung-A Son et al en 2019(61), aunque con un bajo tamaño muestral, exponen como la DMO en columna lumbar (desde L2-L4) y la del cuello femoral en pacientes con ST e IOP tras THS fueron significativamente mayores (L 2-4, 0,956 g/cm<sup>2</sup>; cuello femoral, 0,746 g/cm<sup>2</sup>) que los valores previos al tratamiento THS (L 2-4, 0,738 g/cm<sup>2</sup>; cuello femoral, 0,612 g/cm<sup>2</sup>), ( $p = 0.032$ )(61).

El **apoyo psicológico**, junto a THS y la hormona del crecimiento en algunos casos, son los pilares centrales del tratamiento para estas pacientes, la utilización de betabloqueantes o inhibidores de la angiotensina II se podrían utilizar dependiendo de la situación cardiovascular de la paciente, no como tratamiento estándar (60).

La **esfera sexual** en pacientes con ST

comparada con IOP en general puede tener diferencias que estriban en el momento de aparición de la pubertad, ya que el retraso o su ausencia se ha visto relacionada con un retraso también en el inicio de las relaciones y experiencias sexuales de las pacientes con ST (62).

La **fertilidad** de las pacientes con ST vendrá modulada por diferentes aspectos hormonales y genéticos: como el valor de la FSH, el de la hormona antimülleriana y su cariotipo. La derivación precoz a unidades de reproducción asistida deberá de estar dentro del manejo precoz de estas pacientes para valorar la preservación de la fertilidad (63).

## 5.8. Bibliografía

- Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18(4):483-91.
- Nappi RE, Cucinella L, Martini E, Rossi M, Tiranini L, Martella S, et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2019;22(3):289-95.
- Hammond J, Marczak M. Women's experiences of premature ovarian insufficiency: a thematic synthesis. 2023:1-25.
- Sochocka M, Karska J, Pszczółowska M, Ochnik M, Fułek M, Fułek K, et al. Cognitive Decline in Early and Premature Menopause. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(7):6566.
- McDonald IR, Welt CK. Health-related quality of life in women with primary ovarian insufficiency: a scoping review of the literature and implications for targeted interventions. 2022;37(12):2817-30.
- Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553-e64.
- Stevenson J, Collins P, Hamoda H, Lambrinoudaki I, Maas A, Maclaran K, et al. Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2021;24(5):474-80.
- Stevenson JC, Collins P, Hamoda H, Lambrinoudaki I, Maas A, Maclaran K, et al. Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency. 2021;24(5):474-80.
- Nash Z, Al-Wattar BH, Davies M. Bone and heart health in menopause. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2022;81:61-8.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *Jama*. 2003;289(20):2673-84.
- Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Brunner EJ, Kuh D, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Human Reproduction*. 2020;35(8):1933-43.
- Torbati T, Shufelt C, Wei J, Noel Bairey Merz C. Premature menopause and cardiovascular disease: can we blame estrogen? *European Heart Journal*. 2022.
- Ebong IA, Watson KE, Goff Jr DC, Bluemke DA, Srikanthan P, Horwich T, et al. Age at menopause and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause (new york, ny)*. 2014;21(6):585.
- Raz L. Estrogen and cerebrovascular regulation in menopause. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014;389(1-2):22-30.
- Hwang S, Kang SW, Choi KJ, Son KY, Lim DH, Shin DW, et al. Early menopause is associated with increased risk of retinal vascular occlusions: a nationwide cohort study. *Scientific reports*. 2022;12(1):6068.
- Kebapcilar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Korkmaz H, Kebapcilar L, Akyurek F, et al. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288:207-12.
- Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK, et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;135:74-9.
- Salpeter S, Walsh J, Ormiston T, Greyber E, Buckley N, Salpeter E. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(5):538-54.
- Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, Maas AH, Benschop L, Franx A, et al. Coronary artery calcification in middle-aged women with premature ovarian insufficiency. *Clinical endocrinology*. 2019;91(2):314-22.
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *Jama*. 2019;322(24):2411-21.
- Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi A-M, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2019;180(1):41-50.
- Lobo RA, Gompel A. Management of menopause: a view towards prevention. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022.
- Buckinx F, Aubertin-Leheudre M. Sarcopenia in menopausal women: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2022:805-19.
- La Colla A, Pronsato L, Milanesi L, Vasconsuelo A. 17β-Estradiol and testosterone in sarcopenia: Role of

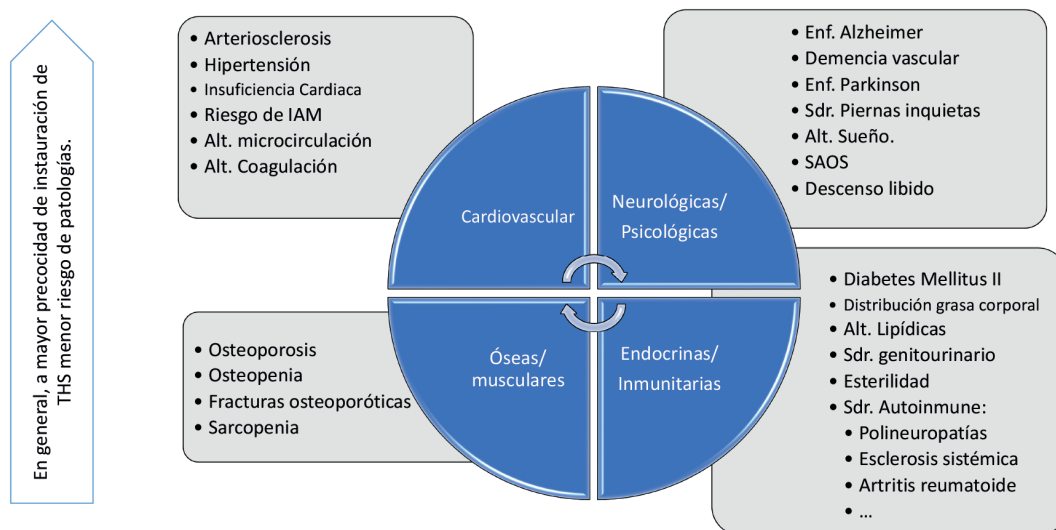
- satellite cells. *Ageing research reviews*. 2015;24:166-77.
26. Divaris E, Anagnostis P, Gkekas NK, Kouidi E, Goulis DG. Early menopause and premature ovarian insufficiency may increase the risk of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2023.
  27. Beaudart C, Biver E, Reginster JY, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, et al. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017;8(2):238-44.
  28. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*. 2017;97(1):135-87.
  29. Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, Takata K, Kurachi H. Impact of surgical menopause on lipid and bone metabolism. *Climacteric*. 2011;14(4):445-52.
  30. Sullivan SD, Lehman A, Thomas F, Johnson KC, Jackson R, Wactawski-Wende J, et al. Effect of age of self-reported, non-surgical menopause on time to first fracture and bone mineral density in the women's health initiative observational study. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(10):1035.
  31. McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL, Milner TA, Waters EM. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behavioral neuroscience*. 2012;126(1):4.
  32. Schaafsma M, Homewood J, Taylor A. Subjective cognitive complaints at menopause associated with declines in performance of verbal memory and attentional processes. *Climacteric*. 2010;13(1):84-98.
  33. Simpkins JW, Perez E, Wang X, Yang S, Wen Y, Singh M. The potential for estrogens in preventing Alzheimer's disease and vascular dementia. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2009;2(1):31-49.
  34. Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology*. 2014;82(3):222-9.
  35. Rocca WA, Lohse CM, Smith CY, Fields JA, Machulda MM, Mielke MM. Association of premenopausal bilateral oophorectomy with cognitive performance and risk of mild cognitive impairment. *JAMA Network Open*. 2021;4(11):e2131448-e.
  36. Georgakis MK, Petridou ET. Long-term Risk of Cognitive Impairment and Dementia Following Bilateral Oophorectomy in Premenopausal Women—Time to Rethink Policies? *JAMA Network Open*. 2021;4(11):e2133016-e.
  37. Lloret A, Esteve D, Lloret M-A, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M, et al. When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(22):5536.
  38. Unda SR, Marciano S, Milner TA, Marongiu R. State-of-the-art review of the clinical research on menopause and hormone replacement therapy association with Parkinson's disease: What meta-analysis studies cannot tell us. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:971007.
  39. Rocca WA, Smith CY, Rocca LG, Savica R, Mielke MM. Association of Premenopausal Bilateral Oophorectomy With Parkinsonism and Parkinson Disease. *JAMA Network Open*. 2022;5(10):e2238663-e.
  40. Canonico M, Pesce G, Bonaventure A, Le Noan-Lainé M, Benatru I, Ranoux D, et al. Increased risk of Parkinson's disease in women after bilateral oophorectomy. *Movement Disorders*. 2021;36(7):1696-700.
  41. Huo N, Smith CY, Rocca LG, Rocca WA, Mielke MM. Association of premenopausal bilateral oophorectomy with restless legs syndrome. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e2036058-e.
  42. Lee J, Han Y, Cho HH, Kim M-R. Sleep disorders and menopause. *Journal of Menopausal Medicine*. 2019;25(2):83-7.
  43. Zolfaghari S, Yao C, Thompson C, Gosselin N, Desautels A, Dang-Vu TT, et al. Effects of menopause on sleep quality and sleep disorders: Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2020;27(3):295-304.
  44. Hachul H, Bittencourt LRA, Soares Jr JM, Tufik S, Baracat EC. Sleep in post-menopausal women: differences between early and late post-menopause. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;145(1):81-4.
  45. Perger E, Mattaliano P, Lombardi C. Menopause and sleep apnea. *Maturitas*. 2019;124:35-8.
  46. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1205(1):254-61.
  47. Cipriani S, Simon JA. Sexual Dysfunction as a Harbinger of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women: How Far Are We? *The journal of sexual medicine*. 2022;19(9):1321-32.
  48. Daan NM, Hoek A, Corpeleijn E, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Fauser BC, et al. Reproductive characteristics of women diagnosed with premature ovarian insufficiency. *Reproductive biomedicine online*. 2016;32(2):225-32.
  49. Tao X, Zuo A, Wang J, Tao F. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(1):27-36.
  50. Hernández-Angeles C, Castelo-Branco C. Early menopause: A hazard to a woman's health. *The Indian journal of medical research*. 2016;143(4):420.
  51. Huan L, Deng X, He M, Chen S, Niu W. Meta-analysis: early age at natural menopause and risk for all-cause and cardiovascular mortality. *BioMed Research International*. 2021;2021.
  52. Gong D, Sun J, Zhou Y, Zou C, Fan Y. Early age at natural menopause and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective observational studies. *International journal of cardiology*. 2016;203:115-9.
  53. Qian D, Wang Z-f, Cheng Y-c, Luo R, Ge S-W, Xu G. Early menopause may associate with a higher risk of CKD and all-cause mortality in postmenopausal women: an analysis of NHANES, 1999–2014. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
  54. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk

among BRCA1 mutation carriers. JAMA oncology. 2018;4(8):1059-65.

55. Tang R, Lin L, Guo Z, Hou H, Yu Q. Ovarian reserve evaluation in a woman with 45,X/47,XXX mosaicism: A case report and a review of literature. 2019;7(7):e00732.
56. Brun S.
57. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). Frontiers in endocrinology. 2021;12:626924.
58. Viuff MH, Berglund A, Juul S, Andersen NH, Stochholm K, Gravholt CH. Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;105(2):468-78.
59. Viuff MH, Gravholt CH. Endocrine and Metabolic Consequences of Turner Syndrome. Turner Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. 2020:157-74.
60. Donadille B, Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. Annales d'endocrinologie. 2021;82(3-4):135-40.
61. Son KA, Lee DY, Yoon BK, Choi D. The Efficacy of Long-Term Estrogen Replacement Therapy in Turner Syndrome Women with Premature Ovarian Insufficiency. Journal of pediatric and adolescent gynecology. 2019;32(5):530-4.
62. Cardona Attard C, Cameron-Pimblett A, Puri D, La Rosa C, Talaulikar VS, Davies MC, et al. Relationship and sexual experiences in women with early-onset oestrogen deficiency: Comparison between women with Turner syndrome and premature ovarian insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;93(4):473-81.
63. Vergier J, Bottin P, Saias J, Reynaud R, Guillemain C, Courbiere B. Fertility preservation in Turner syndrome: Karyotype does not predict ovarian response to stimulation. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;91(5):646-51.

- Síndrome de Turner (XO o mosaico) mayor riesgo de:**
- **Patologías cardiovasculares:**
    - Válvula aórtica bicúspide
    - Coartación de aorta
    - Hipertensión
  - **Alteraciones en el metabolismo óseo:**
    - Osteoporosis
    - Fracturas
  - **Trastornos autoinmunes**
  - **Trastornos endocrinos:**
    - Diabetes mellitus I y II
    - Hipotiroidismo
  - **Alteraciones en la esfera sexual:**
    - Retraso de la pubertad
    - Retraso en el inicio de las relaciones sexuales
  - **Alteraciones en la fertilidad**

Consecuencias a largo plazo de la Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP) en pacientes con Síndrome de Turner.



Consecuencias a largo plazo de la Insuficiencia ovárica Prematura (IOP)

IAM: Infarto Agudo de Miocardio, Alt: Alteraciones, Enf: enfermedad, Sdr: síndrome, SAOS: Síndrome apnea-hipoapnea del sueño, THS: Terapia Hormonal Sustitutiva





## 6. Diagnóstico y estudio de la Insuficiencia Ovárica Prematura

Dr. Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara  
Universidad de Granada

Aunque la mayoría de las IOP de presentación espontánea sean idiopáticas y no dispongamos de unos marcadores específicos para su diagnóstico, seguimos basándonos en la clínica y en determinaciones analíticas inespecíficas para definirla y evaluar sus posibles complicaciones y repercusiones reproductivas. Con este preámbulo, se aconseja iniciar

el diagnóstico de IOP en una mujer menor de 40 años que presenta una amenorrea/oligomenorrea secundaria de al menos tres meses de evolución, siguiendo las pautas resumidas en la Tabla 1, modificadas del consenso publicado en 2015 (1) y que serán descritas con detalle en este capítulo.

Tabla 1. Diagnóstico de la IOP

Criterios diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mujer menor de 40 años</li><li>• Oligo/amenorrea de al menos cuatro meses</li><li>• Estudio hormonal inicial: FSH, LH, E2, Prolactina, TSH, BHCG.</li><li>• Dos determinaciones de FSH en rangos &gt;40 mUI/ml separados al menos un mes</li></ul>
Pruebas complementarias	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cariotipo y premutación del gen <i>FMR1</i></li><li>• Anticuerpos adrenales y antitiroideos (anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa)</li><li>• anti- transglutaminasa Ig A.</li><li>• anti islotes de páncreas (en casos de enfermedad endocrina múltiple)</li><li>• Ecografía pélvica</li><li>• Densitometría ósea</li><li>• Homona antimülleriana (en deseo genésico no completo)</li><li>• ACTH, TSH, fT4 (según sospecha clínica)</li><li>• Bioquímica básica (Glicemia, perfil lipídico,)</li><li>• PTH, Ca, P, Fosfatasa Alcalina, Vitamina D (salud ósea)</li></ul>
Pruebas ocasionales en función de la clínica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticuerpos enfermedades autoinmunes asociadas a IOP (antiDNA, anti microsomales, antinucleares anti Ro, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-beta 2 microglobulina ,...)</li><li>• Anticuerpos ooforitis (Acs antiovario, Acs frente al receptor de FSH y LH, autoanticuerpos antizona pelúcida, Acs antiADN, Acs antinucleares)</li></ul>

## 6.1. Criterios diagnósticos

Clásicamente, el diagnóstico de la IOP se ha confirmado por la elevación de la FSH por encima de 40 UI / l en dos determinaciones separadas entre 4 y 6 semanas; si bien algunas sociedades científicas han propuesto valores inferiores a estos, incluso la de 25 UI/l (2). Independientemente del nivel que se establezca, esta determinación debe programarse para cualquier momento en las mujeres sin regla o para los primeros días del ciclo en las que todavía presentan alguna menstruación.

Aunque se haya sugerido la medida de la hormona antimülleriana (AMH) para el diagnóstico de la IOP, no ha fraguado aún en ninguna de las guías estudiadas, y su valor parece quedar relegado para la evaluación del pronóstico reproductivo (ver a continuación).

## 6.2. Evaluación clínica inicial

### 6.2.1. Anamnesis y antecedentes familiares.

Una historia clínica completa y cuidadosa es de obligado comienzo para cualquier diagnóstico médico, cobrando especial importancia en el IOP a la luz de lo expuesto en el apartado de etiología.

Según un documento de la EMAS (3), se debe prestar especial atención a la presencia de anomalías genéticas, a la menarquia temprana, al antecedente familiar de IOP, al embarazo múltiple, a la nuliparidad y al bajo peso.

Aunque el origen de la IOP sea mayoritariamente desconocido y espontáneo, hay antecedentes médicos que puede predisponer a esta enfermedad, como el padecimiento de otras enfermedades autoinmunes, los tratamientos quirúrgicos, la radioterapia (RT) o la quimioterapia (QT). También la endometriosis es una de las principales enfermedades que la justifican. Además, la IOP se ha relacionado con la exposición a disruptores endocrinos, al tabaquismo

y al padecimiento de infecciones generales o del propio ovario (parotiditis, herpes zóster, VIH o tuberculosis).

Por otra parte, la posible vinculación entre el antecedente de maltrato de cualquier tipo y la IOP (4) nos debería incluir el despistaje de cualquier tipo de violencia contra la mujer en la anamnesis ginecológica.

### 6.2.2. Clínica

La clínica más común de la IOP es la amenorrea, aunque en ocasiones se diagnostica en mujeres con menstruaciones irregulares o como parte de un estudio de esterilidad en mujeres con dificultad reproductiva. Como ocurre en la menopausia natural, la IOP también se presenta con una gran heterogeneidad sintomática, variando entre las que sufren una sintomatología vasomotora intensa y las que se muestran completamente asintomáticas. Todo ello como reflejo de la producción hormonal intermitente de las primeras etapas de la IOP.

En el examen físico y ginecológico se deben analizar los efectos vulvovaginales de la IOP y sus consecuencias psicosexuales.

### 6.2.3. Pruebas hormonales

Niveles elevados de FSH y LH, niveles bajos de estradiol, valores normales de TSH, y prolactina.

Con todo, se han dirigido esfuerzos para usar la AMH como medida predictora de la aparición de la edad de la menopausia que podrían ser útiles para predecir una IOP, sobre todo la iatrogénica, si bien, ni se ha podido demostrar esta asociación, ni se ha establecido cuál es el valor que pudiera permitir la definición de una IOP. A lo que se suma su todavía poca disponibilidad en la atención primaria. En casos de sospecha de enfermedad endocrina múltiple ACTH, PTH, glicemia

#### 6.2.4. Ecografía pélvica

La ausencia o número bajo de folículos de cualquier tamaño en ambos ovarios, junto con endometrios finos o lineales es el signo que pudiera sugerir el diagnóstico de la IOP. El recuento folicular y el volumen ovárico se han correlacionado con los niveles de AMH, por lo que la ecografía podría reemplazar la medición de esta hormona en situaciones donde no se disponga de su medición o no exista deseo gestacional futuro

### 6.3. Evaluación etiológica

En función de cada caso, se recomendará la evaluación detallada de la etiología de la IOP, realizando estudios genéticos, inmunológicos o infecciosos.

#### 6.3.1. Pruebas genéticas

Aunque la investigación genética con microarrays de ADN y los estudios de genoma completo han propuesto una gran cantidad de genes candidatos a la IOP, su determinación no está aún justificada en todos los casos. Así, las pruebas genéticas recomendadas son el cariotipo y la detección de las premutaciones del gen FMR1 (X frágil) en sangre periférica. Su medida rutinaria sería ideal, aunque solo se fundamenten si se sospechan causas genéticas (fenotipo susceptible, retraso intelectual, antecedentes familiares de IOP o en mujeres menores de 30 años). El cariotipo nos permitirá descartar el síndrome de Turner, mientras que se necesitan entre 55 y 200 repeticiones del triplete CGG de la región 5' del gen FMR1 para sugerir una causa genética del IOP.

#### 6.3.2. Pruebas autoinmunes

La determinación de anticuerpos se solicitará si existen antecedentes personales o familiares, o si se sospecha el padecimiento de

otra enfermedad autoinmune, principalmente sobre las glándulas suprarrenales o el tiroides. Como ya se ha explicado en otras partes de esta Menoguía, la falta de especificidad de los anticuerpos antiovarios y su alta tasa de falsos positivos desaconseja su determinación sistemática en mujeres con IOP (solo han demostrado un valor diagnóstico en casos de ooforitis). Por consiguiente, como base diagnóstica para la IOP recomendamos solo la petición de anticuerpos antitiroideos y antisuprarrenales. Hay patologías autoinmunes que se relacionan con IOP, solo en ellas está justificado el uso diagnóstico de autoanticuerpos específicos

#### 6.3.3. Estudios para descartar causa infecciosa

La realización de cultivos o serologías estaría indicada cuando el contexto clínico haga sospechar una etiología infecciosa como causa de la IOP.

### 6.4. Evaluación de posibles complicaciones y pronóstico reproductivo

#### 6.4.1. Complicaciones

Dado el impacto endocrino, cardio-metabólico y óseo característico de la IOP, se recomiendan estudios de la función tiroidea, suprarrenal, así como el perfil lipídico, la resistencia a la insulina y la densitometría ósea. La frecuencia en cómo se repitan estas pruebas dependerá de los factores particulares de cada mujer afectada por IOP y de los recursos locales para solicitarlas.

En todo caso se requerirá una valoración precisa de la afectación psicosexual y de la calidad de vida de las mujeres con IOP. En otras secciones de esta Menoguía se exponen las complicaciones psicosexuales derivadas del envejecimiento prematuro, por lo que nos parece trascendente la valoración de aspectos acompañantes como el estigma social que

sufren estas mujeres, su baja autoestima, el estrés sufrido y el estado de ánimo en cada momento, que deben reflejarse en toda historia clínica de mujer con IOP.

Si bien no existen escalas precisas para medir la calidad de vida de la IOP, pueden aplicarse las habituales en la menopausia, siendo la Escala Cervantes (en su versión reducida) la más estandarizada en nuestro ámbito.

### 6.4.2. Estudio de la reserva ovárica

Entre los parámetros que valoran la reserva folicular se han usado marcadores hormonales diversos, como la FSH, el E2, las inhibinas A y B. Además, se han diseñado algunos test dinámicos que pretenden mejorar el pronóstico de aquellos usando fármacos habituales en la estimulación ovárica (el clomifeno, la FSH exógena o los análogos de la GnRH), midiendo la variación de la FSH endógena, el estradiol y la inhibina. Si bien con ellos se ha conseguido mejorar la sensibilidad de la prueba, el incremento es poco importante como para justificar el gasto y la exposición al fármaco establecido.

Sin embargo, desde hace tiempo se ha universalizado la medida de la AMH. Su nivel es reflejo de la actividad folicular y, comoquiera

que sus valores en sangre periférica no fluctúan tanto como otras hormonas, se utiliza como un excelente marcador de la reserva ovárica.

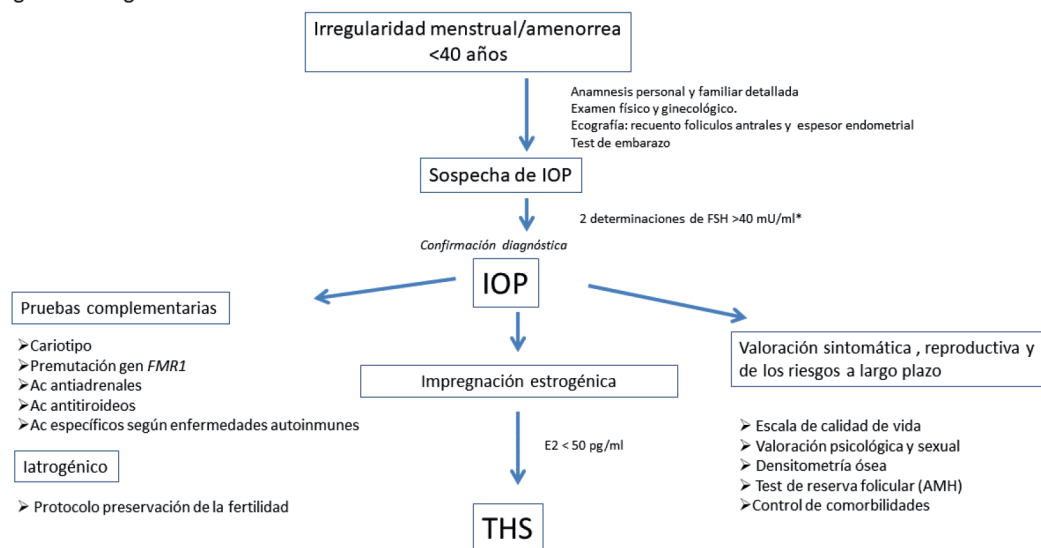
También disponemos de marcadores ecográficos como el volumen ovárico, el número de folículos antrales o el flujo de la arteria uterina.

A modo de resumen, podemos decir de todos ellos que:

- Los más exactos son el recuento ecográfico de folículos antrales y la medida de la AMH.
- Los más baratos son el recuento ecográfico de folículos antrales y el valor basal de FSH y E2 (entre 1º y 3º día del ciclo).
- Se deben abandonar los test dinámicos dado que no son coste-efectivos y además, no aportan beneficios respecto a los anteriores.
- En ningún caso, estas determinaciones nos predicen la edad de presentación de la menopausia y sólo tienen utilidad para ofrecer un pronóstico reproductivo.

### 6.5. Algoritmo diagnóstico

Algoritmo diagnóstico de la IOP



\*Algunas guías sugieren valores más bajos de FSH para el diagnóstico (ESHRE lo cifra en 25)

## 6.6. Bibliografía

1. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llana P, Sánchez-Borrego R. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas*. 2015 Feb;80(2):220-5.
2. 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
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. Mendoza-Huertas L, Mendoza N, Godoy-Izquierdo D. Impact of violence against women on quality of life and menopause-related disorders. *Maturitas*. 2024 Feb;180:107899. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.107899.



## 7. Manejo de la paciente sin deseo reproductivo (THS y contracepción) y seguimiento

Dra. Laura Baquedano Mainar  
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

### 7.1. Objetivos del tratamiento

El tratamiento hormonal en las mujeres diagnosticadas de insuficiencia ovárica prematura (IOP) es un tratamiento de sustitución o reemplazo, por eso es esta condición, y sólo en ésta, sí se debe hablar de THS (terapia hormonal sustitutiva).

La THS se recomienda en todas las mujeres, lo antes posible desde el diagnóstico de IOP y hasta la edad fisiológica del cese de la función ovárica (entorno a los 50 años). En este contexto, los beneficios superan a los riesgos en la gran mayoría de estas pacientes (1-4). Esta recomendación se basa en el hecho de intentar aumentar el tiempo de protección que ejercen las hormonas sexuales en determinadas condiciones médicas; dicho de otra manera, con el tratamiento hormonal, se pretende evitar las consecuencias tardías del hipoestronismo. Periodos cortos de tratamientos o el comienzo tardío del mismo, no ha mostrado beneficios a largo plazo, por lo que es de gran importancia iniciarlo cuanto antes y con una duración adecuada. En este sentido, la amenorrea de un año no es requisito necesario para comenzar con el tratamiento. Será necesario tener en cuenta otros factores como la presencia y gravedad de los síntomas climatéricos o los factores de riesgo o enfermedades concurrentes que puedan aparecer para ajustar la duración del tratamiento.

La THS no pretende restaurar la función ovárica. Busca conseguir un reemplazo de los estrógenos para reestablecer las concentraciones séricas de hormonas al estado premenopáusico, sin detrimento de otras recomendaciones generales en salud, que incluyen hábitos de vida saludables, especialmente para la prevención de la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis (1,6).

En los casos de amenorrea primaria, el THS facilita el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Además, en muchas ocasiones es necesario un apoyo psicológico paralelo al diagnóstico de IOP. Hay que ser cuidadosos, empáticos y delicados en la información, a la par que claros y honestos. Muchas mujeres presentan ansiedad y depresión y bajos niveles de autoestima tras el diagnóstico, algo que hay que tener en cuenta de cara a plantear un abordaje terapéutico integral.

#### **Balance beneficios-riesgos del tratamiento hormonal en las mujeres con IOP**

#### ***Beneficios del tratamiento hormonal***

Los beneficios más importantes de la THS que han sido demostrados y justifican la indicación del tratamiento en las mujeres con IOP son:

- Salud cardiovascular: La THS previene la arteriosclerosis y los eventos cardiovasculares y ha mostrado restaurar la correcta función endotelial tras 6 meses de tratamiento (7). En varios metaanálisis se concluye que la THS en mujeres jóvenes con IOP reduce el riesgo de enfermedad coronaria y los eventos cardiovasculares (8-10).
- Salud ósea: la THS es el tratamiento de primera línea para la prevención de las fracturas y la pérdida de masa ósea en las mujeres con IOP. Además, puede restaurar la masa ósea a niveles normales si ya ha habido pérdida (11). No hay recomendaciones dietéticas específicas en este sentido para las mujeres con IOP, siendo éstas comunes a las de las mujeres postmenopáusicas con menopausia a edad normal: aporte de 1.200 a 1.500 mg de calcio diarios y mantener los niveles de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/mL.
- Demencia: estudios recientes apuntan a una relación directa entre la edad precoz de la menopausia y el deterioro cognitivo. Las mujeres que no han utilizado THS son las de mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, por lo que el tratamiento parece ejercer un papel protector en este sentido (12).
- Mortalidad: el uso de THS en mujeres con IOP se ha relacionado con menor riesgo de mortalidad por todas las causas, especialmente por causa cardiovascular (13,14).
- Tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia: cínica vasomotora, insomnio, astenia, dolores articulares, sequedad de piel y mucosas, disfunción sexual, síndrome genitourinario de la menopausia entre otros. La THS ha demostrado ser eficaz para el alivio de los síntomas derivados del déficit hormonal.

### **Riesgos del tratamiento hormonal**

Se recomienda valoración de la seguridad de la THS siguiendo el documento de los criterios de elegibilidad de la terapia hormonal de la AEEM (15). Como se refleja en el documento, en ausencia de factores de riesgo o condiciones médicas que lo desaconsejen, el beneficio del uso de la THS supera notablemente a los riesgos en las mujeres con IOP siendo el balance claramente favorable en este grupo de mujeres. En este sentido es importante destacar que la evidencia en este subgrupo de pacientes es limitada y que los riesgos de la THS en pacientes con IOP, no se deben extrapolar a partir de las publicaciones que hacen referencia al uso del mismo en mujeres tras la menopausia en la edad normal.

### **Elección del tratamiento hormonal**

La decisión del THS siempre debe ser compartida con la paciente en base a una información veraz y en términos sencillos. Se ha de explicar el objetivo del tratamiento, el beneficio y los posibles riesgos asociados, teniendo en cuenta que el riesgo relativo de los mismos depende del riesgo absoluto de la afección en la población de la misma edad, que en caso de las pacientes con IOP, al tratarse de población joven, suele ser baja.

En cuanto a los beneficios esperados, no hay un consenso claro acerca de cuáles con las formulaciones más adecuadas para el tratamiento de las pacientes con IOP en términos de beneficio de DMO o disminución del riesgo cardiovascular. Clásicamente se ha considerado que la THS conteniendo estrógeno similar al endógeno, es más eficaz para el mantenimiento de la masa ósea que el etinil estradiol, estrógeno sintético que suelen incluir la mayoría de los anticonceptivos, especialmente si lo comparamos con preparados de dosis bajas. Sin embargo, trabajos recientes no llegan a conclusiones claras en este sentido (16),



siendo necesarios más estudios que aclaren si las diferencias observadas en parámetros indirectos tienen repercusión clínica o no. Por eso, se deben considerar otros aspectos como la posibilidad de anticoncepción en determinados subgrupos de pacientes, el coste económico, la seguridad y tolerabilidad o la preferencia o no de deprivaciones de cara a la elección del tratamiento.

En global, se han de tener en cuenta las preferencias y expectativas de las pacientes y valorar de forma conjunta cuál es el tratamiento que se adapta mejor a ellas.

La tibolona, no está estudiada en las pacientes con IOP y por ello, no se recomienda su uso hasta la edad fisiológica de menopausia.

## 7.2 Tratamiento con anticoncepción hormonal

La posibilidad de gestación espontánea en las mujeres diagnosticadas de IOP con cariotipo normal está entorno al 5-10%. En la mayoría de los casos no hay un fallo total de la función del ovario, sino que ésta es intermitente e impredecible, especialmente en los primeros años (17). El uso de THS podría teóricamente aumentar la posibilidad de ovulación, debido a la disminución de los niveles de LH y FSH, que pueden producir luteinización precoz de los folículos antrales por un lado y regulación a la baja de los receptores ováricos por otra (18). Por eso, si una mujer no tiene deseos genésicos, es importante realizar un correcto asesoramiento contraceptivo en este sentido.

Los anticonceptivos hormonales tienen un efecto estrogénico y gestagénico suprafisiológico para suprimir la ovulación en mujeres con ciclos hormonales normales. Se ha asociado a mayores índices de tromboembolismo y eventos cardiovasculares, incluyendo el incremento de la tensión arterial y un perfil lipídico desfavorable. Además, muchos anticonceptivos

tienen un periodo de descanso semanal, que dejan desprovistas de tratamiento hormonal a las mujeres, con la aparición de clínica y la posible repercusión en el metabolismo óseo y cardiovascular.

En ese sentido, regímenes con intervalos libres de hormonas cortos (4 días) y, sobre todo, que contienen estradiol, estrógeno idéntico al endógeno, parecen las opciones más adecuadas como anticoncepción hormonal oral en las mujeres con IOP (19). Finalmente, en cualquiera de los esquemas cíclicos podría ser conveniente "rellenar" los días de descanso o placebo con estrógenos (20) \*\*

Otra opción de anticoncepción hormonal es la utilización de estradiol transdérmico o vía oral asociado al sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel. Aunque existen varias dosis disponibles, las dosis bajas de 13,5 y 19,5 mg por el momento no se han estudiado con fines de protección endometrial en la menopausia (21). Para la dosis de 52mg, la duración para la protección endometrial es de 5 años de acuerdo con su ficha técnica.

Del mismo modo que en población general, será necesaria una anamnesis detallada y toma de TA antes de iniciar el tratamiento contraceptivo y realizar un adecuado asesoramiento. El manejo de la anticoncepción se basará en los mismos criterios de seguridad que rige el uso de anticonceptivos en general (22).

El cambio a THS se podrá realizar cuando la posibilidad de gestación espontánea sea altamente improbable, lo cual se valorará de forma individual con cada paciente o en todo caso, cuando se alcance la edad fisiológica de menopausia. En general, se puede valorar un cambio de tratamiento a partir de los 2 años del diagnóstico de IOP, teniendo en cuenta la etiología, forma de presentación e historia clínica de cada paciente (19) La decisión del cambio a THS ha de ser compartida y consensuada con la paciente después de una adecuada información.

### 7.3. Tratamiento hormonal: THS

#### a. Estrogenos

Los conceptos importantes que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el estrógeno como THS son:

- En general, se prefieren preparados con estradiol, que es similar al de producción endógena.
- La vía de administración de elección es la transdérmica por motivos de seguridad al evitar el primer paso hepático y con ello, el riesgo de enfermedad tromboembólica.
- Las dosis que se recomienda utilizar son de "sustitución"; es decir, en este caso no rige el concepto de "la menor dosis eficaz el menor tiempo posible".
- Se administran en monoterapia en mujeres hysterectomizadas y en terapia combinada con gestágenos en mujeres con útero, o en algunos casos de mujeres con antecedente de endometriosis grave o cáncer de endometrio.

Se consideran dosis de sustitución la que obtiene cifras de estrógeno equivalentes biológicamente a 50 -100 pg/ml (= 200-400 mmol /ml) de 17-β-estradiol circulante. A pesar de que existen variaciones individuales en función de la farmacocinética, ello se suele obtener con la administración vía oral de 2-4 mg / día de estradiol ó 0,625-1,25 mg de estrógenos conjugados equinos vía oral, con parches transdérmicos que liberen 50-100 µg diarios de estradiol, o la aplicación 1-2mg de gel de estradiol transdérmico (Tabla 1).

Para evitar efectos adversos como la mastodinia o la migraña, se aconseja comenzar por dosis más bajas e ir aumentando gradualmente monitorizando la tolerabilidad hasta llegar a las dosis de sustitución (19).

En la mayoría de las pacientes el tratamiento indicado es combinado, con estrógenos y gestágenos. Dicho tratamiento puede administrarse de forma cíclica, continua o secuencial. La recomendación general es que el estrógeno se de en pauta continua y el gestágeno puede administrarse también continuo si se pretende mantener la amenorrea o secuencial para inducir sangrados regulares. (Gráfico 1)

Tabla 1. Tipos de estrógenos y dosis utilizadas

	Alta	Convencional	Baja	Ultra baja
Estrógenos conjugados (mg)	1.25	0.625	0.45	0.30
Estradiol vía oral (mg)	4	2	1	0.5
Estradiol transdérmico (µg)	100	50	25	14,10
Estradiol transdérmico pulverizador (mg)		3 (4,59)	2 (3,06)	3 (1,53)
Estradiol transdérmico gel (mg)	1,2	0,6	0,3	0,2

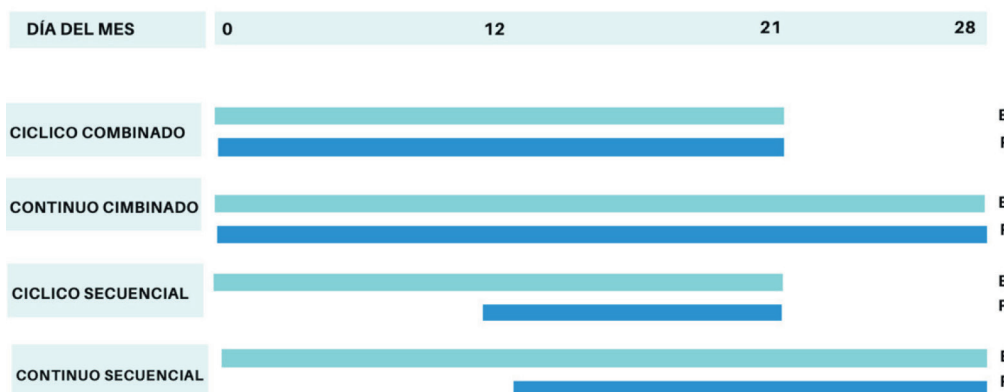


Gráfico 1. Posibles fórmulas de THS

## b. Gestagenos

El gestágeno se incluye en la THS con la finalidad de antagonizar la acción estimulante endometrial del estrógeno, evitando así el riesgo de patología endometrial (23). Los progestágenos se distinguen en progesterona natural y progestágenos sintéticos o progestinas, que incluyen sustancias estructuralmente relacionadas con la progesterona (dydrogesterona, medroxiprogesterona, acetato de ciproterona, acetato de megestrol, acetato de nomegestrol) y aquellos relacionados estructuralmente con la testosterona (acetato de noretisterona, levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, drospirenona, norgestimato, dienogest).

La mayoría de los progestágenos se administran por vía oral; sin embargo, la progesterona se puede administrar también por vía vaginal. Otras vías de administración incluyen la endouterina, transdérmica y los implantes. De ellas, solo la intrauterina mediante sistemas de liberación diaria de 14-20  $\mu\text{g}$  de levonorgestrel tiene aplicación en el THS (24). Su uso puede ser particularmente interesante en las mujeres en la transición a la menopausia con sangrado menstrual abundante. (Tabla 2)

Los gestágenos más potentes, como la noretisterona, controlan mejor el sangrado anómalo que las menos potentes, como puede ser la progesterona natural. Cuando se utilizan pautas continuas, las dosis requeridas de gestágeno como protección endometrial son más

bajas, teniendo en cuenta que, al tratarse de mujeres jóvenes, aun utilizando pauta continua, es más frecuente la aparición de sangrado irregular que en mujeres de mayor edad.

Los diferentes progestágenos muestran distintos efectos no sólo sobre el endometrio, sino en la mama, en el sistema cardiovascular y el mineralcorticoide. La progesterona natural y la didrogesterona se asocian con mejores índices glucémicos y perfiles de seguridad metabólica, cardiovascular y mamaria. Además, en un estudio de cohortes, las pautas de estrógenos y progesterona natural micronizada no se asociaron a incremento de riesgo de cáncer de mama a largo plazo (25). Por estas razones en el momento actual parece ser la alternativa más segura.

## 7.4. Seguimiento

Se aconseja una visita de reevaluación a los 3 meses tras el inicio de la THS para monitorizar el cumplimiento, la eficacia en el alivio de síntomas, la resolución de posibles dudas y la valoración de posibles efectos adversos que hayan podido aparecer. Dichos efectos adversos, generalmente están relacionados con la dosis del estrógeno administrado y/o el tipo de progestágeno y suelen incluir hinchazón, retención de líquidos, sensibilidad mamaria, cambios de humor o dolores de cabeza (26). Estos efectos adversos suelen ser leves y

**Tabla 2. Gestágenos más utilizados en la THS, dosis en mg y vías de administración**

	Vía oral	Vía vaginal	Intrauterina
Progesterona natural micronizada	200	100	-
Noretisterona	0.5-1	-	-
Acetato de ciproterona	1	-	-
Drospirenona	1- 2	-	-
Dienogest	2	-	-
Acetato de medroxiprogesterona	2,5-10	-	-
Norgestrel	0,5	-	-
Didrogesterona	5-10	-	-
Levonorgestrel	-	-	14-20 $\mu\text{g}$

transitorios, pero es importante monitorizarlos para evitar el abandono del tratamiento.

Si persisten o son muy molestos de entrada, la disminución de dosis de estrógeno y/ o el cambio de gestágeno suele hacer que desaparezcan. En otras ocasiones la clínica cede con el cambio de vía de administración (de oral a transdérmica). Para las mujeres con mala tolerabilidad a los gestágenos, el uso de bazedoxifeno como protección endometrial, podría ser una alternativa.

Otro aspecto a tener en cuenta de cara a la información que se debe dar a las pacientes es que todos los tratamientos hormonales pueden asociarse a sangrado genital en los 3 primeros meses tras el inicio. Si la clínica persiste, dicho sangrado, ha de estudiarse.

Posteriormente a la primera visita de reevaluación, los controles se irán espaciando siguiendo el criterio del clínico y las eventuales incidencias que puedan surgir. En dichas visitas, es importante realizar una adecuada anamnesis dirigida y un balance de beneficio-riesgo de acuerdo con la misma.

## 7.5. Tratamiento con androgenos

Cada vez hay más datos que indican que las mujeres con IOP tienen niveles de andrógenos más bajos en comparación con los controles de la misma edad. Esto podría tener un efecto adverso sobre el deseo sexual, la excitación y el orgasmo y puede contribuir a otros problemas de salud problemas como cansancio, pérdida de resistencia, osteopenia y sarcopenia (19, 27).

La investigación en este sentido es escasa en población general y residual en las mujeres con IOP, lo cual es un problema importante de cara a plantear un óptimo abordaje terapéutico. El reciente consenso global para el uso de testosterona concluyó que las mujeres menopáusicas que reciben dosis fisiológicas de testosterona podrían lograr una mejora significativa en la sexualidad en global y el deseo

con escasos efectos adversos, como el exceso de vello (28).

Sin embargo las opciones reales de tratamiento para alcanzar dosis fisiológicas (5 mg/día) en la práctica clínica diaria son muy escasas y fuera de ficha técnica, por lo que hoy por hoy el uso de testosterona en estas pacientes es complejo.

## 7.6. Estilos de vida

La primera y más importante medida que se debe fomentar entre todas las mujeres con IOP es la de la promoción de un estilo de vida saludable. La educación sanitaria en este sentido cobra una posición relevante. Adoptar un estilo de vida saludable, puede mejorar la salud física y mental de las pacientes, así como evitar consecuencias a largo plazo del déficit hormonal e incluso contribuir a aumentar la supervivencia global.

En este sentido, el abandono del tabaco, minimizar el consumo de alcohol, las mejoras en la dieta, así como la prevención de la obesidad son medidas de primera línea que deben integrarse como parte fundamental del asesoramiento inicial y continuo de las pacientes con IOP (29)

El ejercicio físico ha mostrado grandes beneficios en la salud general y la percepción de la imagen corporal, a veces tan comprometida en estas mujeres, y lo sitúan como una medida de primer nivel en este subgrupo de pacientes. Tiene un papel beneficioso e innegable en la disminución de los dolores articulares, la fatiga y mejora la salud ósea y cardiovascular, así como ayuda al bienestar psíquico y emocional (30).

Existen otras intervenciones en el estilo de vida además de las anteriores, que podrían favorecer el alivio de los síntomas vasomotores. Así, además del abandono de tóxicos y la dieta saludable, podría recomendarse evitar comidas picantes o bebidas muy calientes, controlar la temperatura ambiente cuando sea

posible, usar ropa de vestir y de cama de algodón, que mejora la transpiración, y mantener una correcta higiene del sueño para favorecer el descanso. Además, respecto a la sexualidad y la atrofia genital, el mantenimiento de la actividad sexual es una medida de primer nivel para minimizar la sintomatología ocasionada por el déficit hormonal.

## 7.7. Tratamientos alternativos no hormonales

La THS es el tratamiento de elección para las pacientes con IOP. Sin embargo, en determinadas circunstancias, como en las mujeres con antecedente de un cáncer hormonodependiente como el de mama o de enfermedad tromboembólica, el balance beneficio-riesgo no es tan favorable. Además, algunas pacientes no quieren utilizar THS a pesar de un adecuado asesoramiento. En esos casos, se recomiendan otras opciones para el tratamiento de los síntomas como fármacos antidepresivos, fitoterapia o terapias naturales alternativas. La eficacia para el alivio de la clínica vasomotora es extrapolable al de la población general, no obtenido en estos casos el beneficio a largo plazo de la corrección del hipoes-tronismo ni reduciendo los riesgos vitales que implica la IOP no tratada convenientemente

con el adecuado tratamiento de sustitución hormonal.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) son fármacos no hormonales que pueden jugar un papel importante en el manejo de los síntomas vasomotores, ya que mantienen una relación serotonina-norepinefrina óptima en el centro termorregulador hipotalámico. Como se verá posteriormente, es un pilar fundamental en el manejo de los síntomas con IOP asociada a algunos cánceres, como el de mama.

La fitoterapia también puede jugar un papel importante en el tratamiento de algunos síntomas derivados del déficit hormonal en pacientes que no puedan o no deseen THS. Los principales medicamentos a base de plantas con uso bien establecido, cuya evidencia está sustentada por ensayos clínicos se recogen en la tabla 3 (24,31).

Otros tratamientos alternativos, como la acupuntura, la hipnosis o el yoga no poseen una evidencia suficiente para recomendarlos en primera línea en las pacientes con IOP. Pueden plantearse en pacientes con contraindicación de la THS o de forma complementaria a ésta, sobre todo por la mejoría que pueden suponer en el bienestar emocional (32).

**Tabla 3. Tratamientos fitoterápicos para el tratamiento de los sofocos más estudiados**

	Dosis diaria	Mecanismo de acción principal
<b>Cimicifuga racemosa</b>	40-140 mg de extracto alcohólico normalizado	Modulación de receptores de neurotransmisores en SNC (serotonina, dopamina., GABA..)
<b>Isoflavonas de soja</b>	35-80 mg; al menos 15mg de genisteína	Unión receptores estrogénicos, sobre todo $\beta$
<b>Lúpulo</b>	100 $\mu$ g 8-PN*	Unión receptores estrogénicos $\alpha$ y $\beta$
<b>Extracto citoplasmático de polen</b>	160 mg los 2 primeros meses. Mantenimiento 80mg/ día	Inhibidor de la recaptación de serotonina
<b>Salvia</b>	300-400 mg	Unión receptores estrogénicos y modulación de transporte y receptores de serotonina

\* 8-prenilnaringenina

Los fármacos moduladores del metabolismo óseo (antiresortivos y osteoformadores) para prevenir y tratar la pérdida ósea, deben evitarse en esta población joven en primera instancia ya que el uso prolongado de anti-resortivos se asocia con una reducción del recambio óseo, algo que a la larga es perjudicial para la salud osteoarticular y los osteoformadores tienen una limitación temporal. Sin embargo, pueden ser necesarios si la THS está contraindicada o cuando la DMO no mejora con el tratamiento hormonal.

## 7.8. Tratamiento del Síndrome Genitourinario de la Menopausia

Faltan estudios que evalúen la eficacia y la seguridad de las diferentes opciones de tratamiento para el síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) en pacientes con IOP. Los

estudios pivotaes de las diferentes opciones farmacológicas no suelen incluir pacientes jóvenes, por eso, a falta de evidencia específica, las recomendaciones en este sentido serán las mismas que para la población general (33).

A pesar de que la mayoría de las pacientes utilizan THS, algunas mujeres refieren síntomas como dispareunia y/o sequedad vaginal propios del declive hormonal que en las mujeres jóvenes es especialmente relevante. En ese caso, se recomienda un apoyo terapéutico adicional con lubricantes-hidratantes vulvares o vaginales, estrógenos locales, prasterona o incluso terapias regenerativas, siguiendo las recomendaciones de tratamiento del SGM en población general (33). No se recomienda el uso de ospemifeno de forma conjunta con la THS u otros SERMs, por la interacción en su mecanismo de acción. (Tabla 4)

**Tabla 4. Tratamientos locales para el SGM, dosis en mg y formas galénicas**

Estriol óvulos: 0'5-1 mg:

- 1/día x 1-4 semanas
- 1 cada/2-3 días

Comprimidos/tabletas vaginales de 17 $\beta$ -estradiol de 10mgr:

- 1/día x 2 semanas
- 1-2/ setmana

Crema de promestrieno 10 mg/gr

- 1/día x 2 semanas
- 1 cada/2-3 días

Crema de estriol 0,005%

- 1/día x 2 semanas
- 1 cada/2-3 días

Anillo de hemidrato de estradiol 7,5mg /24h. liberación continuada (dura 90 días).

Prasterona: 6,5 mg/día Doble efecto: estrogénica y androgénica.

## 7.9. Tratamiento en mujeres con antecedente de cáncer de mama

Las mujeres que han sido diagnosticadas de cáncer de mama constituyen el mayor grupo de mujeres sobrevivientes a un cáncer, ya que su prevalencia es la mayor en la población femenina y gracias a los avances en el diagnóstico precoz y los tratamientos administrados, la gran mayoría hoy en día, superan la enfermedad. En las últimas décadas, se ha incrementado la incidencia de casos diagnosticados de cáncer de mama en mujeres jóvenes (< 40 años), muchos de ellos, hormonodependientes, por lo que los tratamientos adyuvantes con pautas cada vez más extendidas, buscan la reducción al máximo de los niveles hormonales séricos y en ocasiones provocan una IOP.

El impacto en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama puede afectar al bienestar físico, psicológico y social de la paciente y su entorno. Las consecuencias derivadas de la enfermedad y de sus tratamientos impactan en gran medida su calidad de vida, y concretamente a los aspectos relacionados con la sintomatología menopáusica y la esfera sexual de estas mujeres. A todo esto, hay que añadir en ocasiones la condición de IOP. Por todo ello, las pacientes más jóvenes diagnosticadas de un cáncer de mama, parecen ser las que muestran mayor impacto en su calidad de vida (34).

Los ISRS y los IRSN son fármacos no hormonales que juegan un papel muy importante en el manejo de los síntomas vasomotores de las supervivientes de cáncer de mama. En varios ensayos clínicos, han demostrado reducir la intensidad y frecuencia de los sofocos en porcentajes que van del 20% al 65% con un alto nivel de evidencia (35,36). Entre todos ellos, paroxetina, venlafaxina, citalopram y escitalopram son los más estudiados y tienen los mejores perfiles de seguridad. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, astenia, mareos, xerostomía, estreñimiento y

disfunción sexual. Los IRSN además, pueden aumentar la presión arterial, algo que habrá que tener en cuenta en la práctica clínica.

Los ISRS se deben utilizar con precaución en mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante con tamoxifeno ya que pueden reducir su metabolismo a su metabolito más activo, el endoxifeno, mediante la inhibición de la enzima citocromo P450, CYP2D6. La paroxetina y la fluoxetina son fuertes inhibidores del CYP2D6, la sertralina y la duloxetina son inhibidores moderados, y el citalopram y el escitalopram lo son de forma débil. Los IRSN no presentan esta peculiaridad en el metabolismo y por lo tanto, no interactúan con el tamoxifeno.

La gabapentina y la pregabalina son fármacos anticonvulsivantes que actúan en el metabolismo del neurotransmisor GABA y que son capaces de disminuir la frecuencia de los sofocos al unirse a los canales de calcio ubicados en el hipotálamo. Para pacientes con cáncer de mama, una revisión Cochrane incluyó a la gabapentina entre los fármacos eficaces para reducir con un efecto de leve a moderado los sofocos (37). Sin embargo, en comparación con los ISRS/IRSN, la gabapentina es igual de eficaz, pero con más efectos secundarios, por lo que en general, se considera de segunda línea.

En el campo de la fitoterapia, las opciones con mayor evidencia en cuanto a su seguridad y eficacia en el tratamiento de los síntomas vasomotores entre las pacientes con cáncer de mama son la cimicífuga racemosa y el extracto citoplasmático de polen purificado. Ambos tienen un mecanismo de acción central y no interactúan con el receptor esrogénico.

Las dudas acerca del tratamiento hormonal de la menopausia en las mujeres supervivientes de cáncer de mama, surgen del miedo a la recurrencia y el posible efecto negativo en la supervivencia de estas pacientes. Esto se basa en la idea de que los estrógenos pueden ser un factor importante en la carcinogénesis del cáncer de mama y que la THS puede estimular

las micrometástasis que de otro modo estarían ocultas, lo cual, lleva a la recurrencia local o a distancia.

El análisis combinado de los datos de recurrencia de los dos ensayos más importantes que valoraron este aspecto, no mostró diferencias significativas, ni tras el seguimiento a los 4 años, ni a los 10 años. Por todo ello, existe controversia en la actualidad acerca de la seguridad real de la THS en las mujeres supervivientes en cáncer de mama, y cada vez son más los artículos que ponen de manifiesto que tal vez sus riesgos se han sobredimensionado, abriendo la posibilidad de su administración en casos seleccionados, no sólo en las mujeres con tumores con receptores negativos, en las que seguridad es mayor (38). Además, hay que tener en cuenta en el balance de riesgos beneficios, que éstos últimos son mucho mayores en las mujeres con IOP que en la población general. La decisión final será siempre consensuada con la paciente y con el oncólogo.

## 7.10. IOP en mujeres con otros cánceres

La tasa de supervivencia de las mujeres jóvenes, < 40 años, diagnosticadas de un cáncer es alta en la actualidad y la repercusión de la enfermedad en su calidad de vida, muy elevada. Una de las consecuencias más importantes de los tratamientos administrados, es la IOP. La quimioterapia, la cirugía y /o radioterapia pélvica son los principales factores etiológicos que influyen directamente en el fracaso en la función ovárica. La gonadotoxicidad, las dosis empleadas y la edad de la paciente influyen en la reversibilidad de esta condición (39). Los cánceres más asociados a IOP son: leucemia, linfoma, tiroides y dentro de los ginecológicos, el de cérvix.

El objetivo del tratamiento, es como en el resto de las pacientes con IOP, doble: por un lado, se trata de aliviar los síntomas derivados

del déficit hormonal y por otro, evitar las consecuencias a largo plazo del hipoestronismo. En este sentido, hay que tener en cuenta que tanto lo uno como lo otro a veces puede confundirse con los efectos propios de los tratamientos anticancerígenos administrados, especialmente la quimioterapia.

La THS es para las pacientes con IOP tras cáncer no hormonodependiente, el tratamiento de primera elección por los indudables beneficios demostrados. Sin embargo, la evidencia limitada sobre su seguridad en algunos cánceres, y, sobre todo, la falta de conocimiento y experiencia entre los profesionales de la salud, pueden conducir a una tasa de recomendación subóptima en estas pacientes, con la importante pérdida de los beneficios que ello conlleva.

En el documento de criterios de elegibilidad de la terapia hormonal de la menopausia, se hace referencia a la seguridad de la misma en las supervivientes de cáncer epitelial de ovario, cérvix, endometrio, colon, pulmón y melanoma. Aunque no hay sugerencias específicas para las mujeres con IOP, se recomienda seguir las directrices dadas en dicho documento, que no contraindican el uso de la THS en las supervivientes de estos tumores en ausencia de otras condiciones médicas. Tal y como se refleja en el capítulo de interacciones, durante el tratamiento con quimioterapia, no debe administrarse THS por cuestiones de seguridad (15).

### 7.10.1. Tumores hematológicos

Los estudios que valoran la seguridad de la THS después de los tratamientos oncológicos por leucemias y/ linfomas, no encontraron disminución en el intervalo libre de enfermedad ni la supervivencia global, mientras que, por el contrario, sí se demostró un alivio significativo de los síntomas de la menopausia (40). En general, a la THS se le confiere un efecto neutro de la sobre la evolución de las enfermedades



hematológicas malignas, pero parece plausible biológicamente que la suplementación con estrógenos incluso ejerza un efecto positivo sobre estas enfermedades (41). En cualquier caso, los beneficios en la mortalidad general y la morbilidad tal y como se expone en la presente menoguía, hacen que las mujeres jóvenes con antecedente de enfermedad hematológica maligna sean buenas candidatas al tratamiento de sustitución hormonal.

## 7.11. Bibliografía

- Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926e37.
- Hamoda H, Panay N, Pedder H, et al. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health* 2020;26:181e209.
- Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations on management. *Climacteric* 2015;18:483e91.
- Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67:91e3
- Juliá MD, Díaz B, Fontes J, Galliano D, Gallo JL, García A, Llana P, Munnamy M, Sosa M, Roca B, Tomás J, Guinot M, Mendoza N, Pellicer A, Sánchez Borrego R. Menopausia Precoz. *MenoGuía AEEM*. Primera edición: mayo 2014. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2014. ISBN: 978-84-940319-9-1
- Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol* 2017;129(05): e134–e141
- Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(08):3907–3913
- Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Jan 18; 22:123-131
- Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Avis NE, Gold EB, Derby CA, Matthews KA, Cade JE, Greenwood DC, Demakakos P, Brown DE, Sievert LL, Anderson D, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Tillin T, Simonsen MK, Adami HO, Weiderpass E, Mishra GD. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11):e553-e564
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006 Apr;21(4):363-6. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00389. x. Erratum in: *J Gen Intern Med*. 2008 Oct;23(10):1728. PMID: 16686814; PMCID: PMC1484709.
- 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(09):3418–3426
- Coughlan GT, Betthausen TJ, Boyle R, Kosciak RL, Klinger HM, Chibnik LB, Jonaitis EM, Yau WW, Wenzel A, Christian BT, Gleason CE, Saelzler UG, Properzi MJ, Schultz AP, Hanseeuw BJ, Manson JE, Rentz DM, Johnson KA, Sperling R, Johnson SC, Buckley RF. Association of Age at Menopause and Hormone Therapy Use With Tau and  $\beta$ -Amyloid Positron Emission Tomography. *JAMA Neurol*. 2023 May 1;80(5):462-473.
- Xu Z, Chung HF, Dobson AJ, Wilson LF, Hickey M, Mishra GD. Menopause, hysterectomy, menopausal hormone therapy and cause-specific mortality: cohort study of UK Biobank participants. *Hum Reprod*. 2022 Aug 25;37(9):2175-2185.
- Stute P, Stadler A, Heufelder A. The impact of menopausal hormone therapy on overall mortality - a comprehensive review. *Climacteric*. 2020 oct;23(5):447-459.
- Ramírez I., De la Viuda E., Calaf J., Baquedano L., Coronado P., Llana P., Nieto V., Otero B., Sánchez S., Mendoza N. Universidad de granada Criterios de elegibilidad de la terapia hormonal de la menopausia Consorcio de sociedades científicas para el uso de la THM ISBN: 978-84-338-6947-0. Depósito legal: Gr./1757-2021
- Fine A, Busza A, Allen LM, Kelly C, Wolfman W, Jacobson M, Lega IC. Comparing estrogen-based hormonal contraceptives and hormone therapy on bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Menopause*. 2022 Feb 14;29(3):351-359.
- Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, Ndubizu O, Johnson D, Mao E, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46, XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2010; 94:1769–74.
- Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1588-1599
- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Wolfman W. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020 Oct;23(5):426-446.
- Blümel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Aparicio R, Mamani L. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause*. 2001 Jul-Aug;8(4):286-9.
- Joo JK, Shin JH, Lee JR, Kim MR. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Use in Perimenopausal Women. *J Menopausal Med*. 2021 Aug;27(2):49-57.

22. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2016.
23. 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.
24. Fasero M, Sánchez M, Baquedano L, Gippini I, Fuentes D, Navarro C, Beltrán E, Lilue M, Porcel I, Pingarrón C, Herrero M, Romero P, Ortega T, Carretero E, Palacios S, Mendoza N, Coronado PJ. Sofocos, MenoGuía AEEM. Primera edición 2023.
25. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005; 114(3):448-54.
26. Rees M, Goulis D, Lopes P. EMAS care online: the essential guide to women's health in midlife and beyond. European Menopause and Andropause Society; 2020.
27. Janse F, Tanahatoo SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:405-19
28. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019;22:429-34
29. Shelling AN, Ahmed Nasef N. The Role of Lifestyle and Dietary Factors in the Development of Premature Ovarian Insufficiency. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Aug 11;12(8):1601.
30. Mendoza N, de Teresa C, Cano A, Hita F, Lapotka M, Manonelles P, Martínez Amat A, Ocón O, Rodríguez Alcalá L, Vélez M, Llanaez P, Sánchez Borrego R. El ejercicio físico en la mujer durante la perimenopausia y la posmenopausia. MenoGuía AEEM. Primera edición: Junio 2016. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2016.
31. Navarro M.<sup>a</sup>C, Losa F, Beltrán E, Ortega M.<sup>a</sup>T, Carretero M.<sup>a</sup>E, Cañigüeral S, Bachiller I, Vila R, Alonso M.<sup>a</sup>J, López-Larramendi JL, Allué J, Martín M, Cornellana M.<sup>a</sup>J, Mendoza N, Castelo-Branco, C. Productos naturales en la mujer madura, MenoGuía AEEM. Primera edición 2022.
32. Fu Y, Ding DN, Shen Y, Jia LY, Yan MY, Wei W, Song CH, Han FJ. Complementary and Alternative Medicine for Premature Ovarian Insufficiency: A Review of Utilization and Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Apr 1;2022:9053930
33. Baquedano L, Sánchez S, Aznar T, Cancelo MJ, Escribano JJ, González S, Iglesias E, Jaimes J, Manubens M, Puy J, Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Palacios S. Síndrome genitourinario de la menopausia, MenoGuía AEE. Primera edición 2020
34. Tompkins C, Scanlon K, Scott E, Ream E, Harding S, Armes J. Survivorship care and support following treatment for breast cancer: a multi-ethnic comparative qualitative study of women's experiences. *BMC Health Serv Res*. 2016 Aug 18;16(1):401
35. Handley AP and Williams M (2015) The efficacy and tolerability of SSRI/SNRI in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review *J Am Assoc Nurse Pract* 27 54-61
36. Menoguía cáncer de mama. Menoguías AEEM. Junio 2012. ISBN: 978-84-940319-4-6
37. Rada G, Capurro D, and Pantoja T, et al (2010) Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer *Cochrane Database Syst Rev* (9) CD004923
38. Ramírez I, De la viuda E, Calaf J, Baquedano L, Coronado P, Llanaez P et al. Universidad de Granada criterios de elegibilidad de la terapia hormonal de la menopausia consorcio de sociedades científicas para el uso de la THM ISBN: 978-84-338-6947-0. 2021
39. Su HI, Kwan B, Whitcomb BW, Shliakhsitsava K, Dietz AC, Stark SS, et al. Modeling variation in the reproductive lifespan of female adolescent and young adult cancer survivors using AMH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2740-51.
40. Yang X, Wang C, He X, Wei J, Wang Y, Li X, Xu LP. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. *Climacteric*. 2017 jun;20(3):268-273.
41. Sassarini J, Lumsden MA. Post cancer care in women with an increased risk of malignancy or previous malignancy: The use of hormone replacement therapy and alternative treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan;38(1):101854. doi: 10.1016/j.beem.2023.101854. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38160182.

## 8. Situaciones especiales. Manejo de la paciente con deseo reproductivo

Dras. Sonia Lobo y Elisa Gil  
(Grupo de la SEF)

El diagnóstico de una Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP) es devastador para una mujer, sobre todo en aquellas pacientes que no han completado aún sus deseos genésicos. Se ven de manera repentina condenadas a realizar tratamientos con escasísimas posibilidades de éxito con sus propios gametos o a renunciar a la genética propia y acceder los programas de ovodonación o de adopción.

Es prioritario ofrecer una información veraz, concreta y realista de sus posibilidades reproductivas, explicando detenidamente las técnicas disponibles y los resultados de cada una de las mismas.

No debemos olvidar que la posibilidad de gestación espontánea en estas pacientes, aunque baja (5-10%), existe. Es algo debemos tener en cuenta en el caso de pacientes con IOP sin deseos reproductivos, recomendándoles un tratamiento anticonceptivo eficaz pero que cumpla con los estándares de aporte hormonal necesarios para estas pacientes.

### 8.1. Preservación de fertilidad. Mitos y realidades en pacientes con IOP

Es prioritario informar a nuestras pacientes de que una vez que se ha establecido la IOP, la preservación de fertilidad, entendida como congelación de ovocitos para un futuro, pierde su efectividad. En sus guías de recomendaciones, tanto la Sociedad Europea de Reproducción (ESHRE) en 2020 como la Sociedad

Española de Fertilidad (SEF) en 2022, dejan claro que **NO debemos recomendar la preservación de fertilidad a mujeres con insuficiencia ovárica** primaria establecida.

Por ello es de suma importancia valorar el riesgo de IOP en la mujer; especialmente en aquellas con antecedentes personales o familiares de riesgo de fallo ovárico precoz:

- hijas de mujeres con IOP o que tienen una hermana con IOP
- portadoras de un cromosoma X frágil,
- pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner,
- mujeres con un síndrome poliglandular autoinmune.
- también en pacientes que van a ser requerir a tratamientos que afecten la función del ovario (quimioterapia, cirugías sobre los ovarios sobre todo si son bilaterales o recurrentes, radioterapia pélvica...) y que puedan comprometer su fertilidad futura.

En todas ellas deberíamos, siempre que fuera posible, ofrecer la posibilidad de vitrificar ovocitos antes **de que la reserva ovárica se vea francamente comprometida**. Es importante informar de que, para optimizar las posibilidades de embarazo posterior, lo ideal sería vitrificar un mínimo de 10 a 15 ovocitos antes de los 35 años. Esta cifra es prácticamente imposible de alcanzar en mujeres en las que el declive de la función ovárica ya ha comenzado.

## 8.2. Tratamientos de fertilidad

Pese a que alrededor del 75% de las mujeres con IOP poseen aún folículos residuales en el ovario, éstos son en su mayoría afuncionales.

### 8.2.1. Opciones con ovocitos propios

Lo ideal sería disponer de **ovocitos propios de la paciente vitrificados** antes de los 35 años, obtenidos de estimulaciones previas a la instauración de la IOP.

La recomendación de indicar un tratamiento farmacológico de estimulación ovárica controlada en pacientes con IOP para realizar un ciclo de **Fecundación In Vitro con ovocitos propios** debe ser cuidadosamente sopesada por la paciente, con la adecuada asesoría de los profesionales. La estimulación con gonadotropinas o inductores de la ovulación en pacientes con IOP **no ha demostrado aumentar las tasas de nacido vivo**. En ocasiones, si se detecta la presencia de actividad folicular residual, se podría valorar realizar una acumulación de ovocitos tras diferentes ciclos estimulados o incluso naturales y realizar después una FIV de estos, con la esperanza de conseguir mayor número de embriones.

Sin embargo, a pesar del tiempo requerido, del consumo de recursos y del desgaste emocional y físico de la paciente, las tasas recién nacido en casa no superan el 10% de los casos. Este enfoque sólo podría plantearse en algún caso en mujeres jóvenes, menores de 37 años, con IOP, dado que, en éstas, la incidencia de aneuploidías aún no es alta. En paciente de edades más avanzadas con IOP, existe un acuerdo global de que no debería recomendarse.

### 8.2.2. Terapias experimentales de activación ovárica:

No todas las pacientes con IOP son iguales: en las biopsias realizadas en ovarios de

mujeres con IOP el 60 % muestra una depleción completa de folículos, un 30% una disminución franca, el 9% presentaba una adecuada dotación folicular y el 1% un infiltrado inflamatorio completo del tejido ovárico. Estos hallazgos ponen de manifiesto que no todas las pacientes con IOP tienen las mismas posibilidades reproductivas y en algunas de ellas se puede plantear la posibilidad de "rescatar" estos folículos residuales.

En 2013, Kawamura demostró que la fragmentación de tejido ovárico extraído por laparoscopia, cultivado en medios especiales y posteriormente reimplantado en las proximidades de las trompas podía promover el desarrollo folicular en mujeres con IOP.

Desde entonces se han abierto **líneas de investigación** con diferentes tratamientos experimentales cuya finalidad es activar la producción ovárica de folículos quiescentes en las pacientes con IOP. En la actualidad, disponemos de distintas alternativas, que ha disminuido los riesgos y simplificado los protocolos de activación del tejido ovárico:

La activación mecánica de folículos durmientes.

La infusión de células madre derivadas de la médula ósea

La inyección intraovárica de plasma rico en plaquetas.

Estas diferentes opciones de activación ovárica ofrecen una interesante línea de trabajo futuro para pacientes con IOP, aunque hoy en día hay poca evidencia científica publicada, dado que recogen escaso número de pacientes y experiencia muy limitada, por lo que son consideradas técnicas experimentales. Es muy probable que en el futuro acaben considerándose alternativas prometedoras en el manejo de las pacientes IOP, antes de recurrir a la donación de ovocitos.

### 8.2.3. Ovodonación

La mayoría de las pacientes con IOP con deseo genésico son candidatas para recibir

embriones procedentes de una **donación de ovocitos** de mujeres jóvenes con función ovárica conservada.

Hoy en día, la **ovodonación** es una técnica que se ha consolidado como segura y que ofrece tasas de gestación muy elevadas (hasta el 90% de probabilidad acumulada de nacido vivo tras tres ciclos de ovodonación). En estos ciclos, la paciente recibe ovocitos procedentes de un banco de óvulos o de una donante tras una estimulación ovárica. Estos ovocitos se fecundan con semen de la pareja o de un donante para generar embriones viables que serán trasferidos a la receptora, en fresco o tras ser criopreservados. En las pacientes con IOP la preparación endometrial ha de realizarse en ciclo artificial con estrógenos y progesterona exógenas, dada la irregularidad menstrual o eventual amenorrea en la que generalmente se encuentran.

La tasa éxito de los ciclos de donación es estable, aunque en algún caso de pacientes con IOP podría verse afectada, si la etiología del fracaso ovárico se asocia a otras patologías: las pacientes con síndrome de Turner a veces asocian una hipoplasia uterina por déficit prolongado de estrógenos. Además, en estas pacientes es preceptivo la valoración del riesgo cardiovascular antes plantear una gestación, dado que se ha documentado casos de disección de aorta durante la gestación.

Otra opción disponible para estas pacientes, sobre todo en caso de no disponer de gameto masculino, sería la **donación de embriones** supernumerarios generados en ciclos de FIV en los que las parejas o pacientes hayan renunciado utilizarlos y los donen a tal fin.

#### 8.2.4. Otras opciones reproductivas:

Las pacientes con IOP que lo deseen de entrada o en las que hayan fracasado las técnicas de reproducción anteriormente descritas podrían acogerse a los programas de adopción/acogida.

### 8.3. Conclusiones

La información acerca de las diferentes opciones reproductivas en pacientes con IOP debe ser completa y realista para que la mujer pueda tomar decisiones basadas en la evidencia médica.

En la actualidad no disponemos de tratamientos eficaces para aumentar tasa de nacidos vivo con ovocitos propios, aunque existen líneas de investigación para conseguirlo.

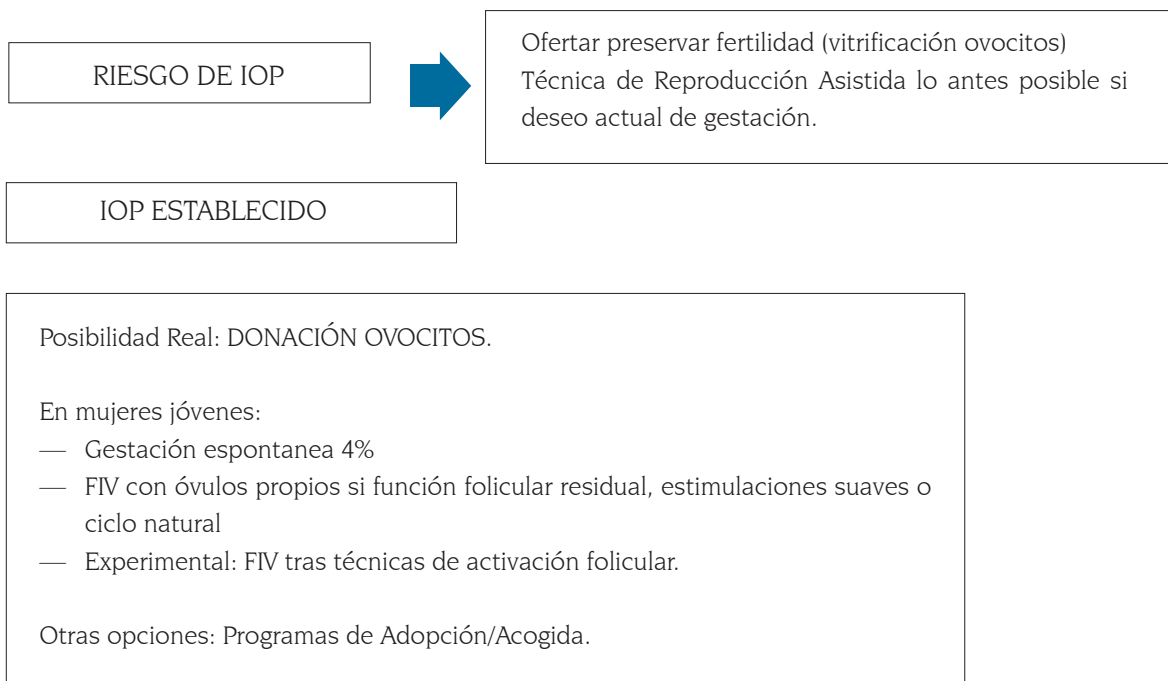
Debemos ofrecer, siempre que sea posible, la posibilidad de vitrificar ovocitos en pacientes con riesgo de IOP y antes de los tratamientos gonadotóxicos; cuando no exista esa posibilidad, ofrecer información veraz sobre las técnicas alternativas y el pronóstico reproductivo.

La donación de ovocitos es actualmente la opción con más probabilidad de conseguir un embarazo en estas pacientes.

### 8.4. Bibliografía

1. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb 05;360(6):606-14.
2. POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. *European Society of Human Reproduction and Embryology*; Last update Dec 2015. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency>.
3. Kawamura K. Hippo signaling disruption and AKT stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Oct 22;110(43):17474-9.
4. Herraiz S. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):496-505.
5. Cakiroglu Y. Ovarian reserve parameters and IVF outcomes in 510 women with poor ovarian response treated with intraovarian injection of autologous platelet rich plasma. *Aging*. 2022 Mar 22;14(6):2513-2523.
6. ESHRE Guideline Female Fertility Preservation. 2020.
7. Guía Clínicas Sociedad Española de Fertilidad: Estudio y tratamiento de la insuficiencia ovárica. 2022.
8. Sopiartz N. Primary Ovarian Insufficiency. *StartPearls*. 2023.

### Algoritmo de TTO de fertilidad en pacientes con IOP



## 9. Situaciones especiales. Manejo de la paciente con BRCA1-2 y supervivientes de cáncer en IOP

Dr. Francisco Quereda

### 9.1. Introducción

Las mujeres supervivientes al cáncer y/o con riesgo genético tienen los mismos o mayores requerimientos que la población general cuando padecen IOP. El síndrome climatérico y sus repercusiones son en general mayores como consecuencia de la brusquedad y severidad del hipoestrogenismo, y frecuentemente también del déficit androgénico asociado<sup>(1-3)</sup>. Y los efectos colaterales y adversos de los tratamientos adyuvantes contribuyen a menudo en este sentido<sup>(4)</sup>.

Cada vez son más las mujeres que superan enfermedades neoplásicas, y también las que al menos sobreviven muchos años conviviendo con la enfermedad. Por lo tanto, cuando estas mujeres padecen IOP, frecuentemente como consecuencia de los tratamientos recibidos, los objetivos de la atención a su climaterio han de ser los mismos que en el caso de IOP en población general: paliar los síntomas climatéricos, preservar la calidad de vida, y además prevenir la morbilidad y mortalidad asociada a largo plazo con el déficit hormonal<sup>(5)</sup>. Sin embargo, el caso de la superviviente al cáncer es uno de los más complejos y con menor efectividad de algunas de las recomendaciones en el contexto del abordaje del climaterio de la mujer con IOP<sup>(6)</sup>.

Por otra parte, se requieren directrices claras para las mujeres portadoras de mutaciones BRCA, pues las recomendaciones médicas son las que frecuentemente conducen a una IOP quirúrgica, con repercusiones negativas en

morbimortalidad a largo plazo si no se suple el déficit estrogénico<sup>(7)</sup>. Estas mujeres comparan ciertos aspectos con las anteriores, como riesgo aumentado de cáncer y/o de eventos relacionados con la enfermedad, percepción distorsionada del mismo, mayor aceptación de síntomas y/o de la alteración relacionada de su calidad de vida, etc.<sup>(8)</sup>. Pero las mujeres portadoras de mutación en BRCA también presentan algunas situaciones y características específicas, y por ello serán tratadas en un apartado diferente.

En realidad, la diferencia básica a tener en cuenta en todas estas mujeres respecto a la IOP en población general reside en la posibilidad o no de emplear la terapia de reemplazo hormonal o sustitutiva (THS), que es el tratamiento etiológico, eficaz y con capacidad demostrada para todos los objetivos precisos, y por tanto de primera línea<sup>(1-3)</sup>. Y es que la THS está contraindicada en muchos de estos casos, y la escasez de evidencias específicas de seguridad deja incertidumbre en otros. Pero son muchas las situaciones en las que la THS es segura, está plenamente indicada, y sin embargo el uso de la misma es bajo a pesar de todo<sup>(1-6)</sup>.

A continuación, expondremos las recomendaciones actuales y estrategias de manejo para la mejor asistencia y consecución de los objetivos en la atención a la IOP en las mujeres supervivientes al cáncer y/o con riesgo genético del mismo. Pero analizaremos fundamentalmente la posibilidad de uso de THS por estas mujeres, puesto que lo aplicable en caso

contrario es común con la población general cuando está contraindicada o no es aceptada la THS, y ya ha sido descrito en el capítulo "Manejo de la IOP" de esta menoguía. De estas otras medidas sólo comentaremos los aspectos en los que pueda haber alguna diferencia.

## 9.2. La mujer superviviente de cáncer con IOP

Aproximadamente el 25% de las mujeres que padecen cáncer lo hacen antes de los 50 años, y su tratamiento causa fallo ovárico temporal o definitivo en muchas de las que son premenopáusicas o perimenopáusicas <sup>(9)</sup>. Este fallo ovárico conlleva con frecuencia un hipoestrogenismo más brusco y severo que la menopausia natural, y quizás un mayor descenso de andrógenos (si se realiza ooforectomía), lo que aumenta las repercusiones especialmente cuando se trata de IOP.

En el caso del cáncer del aparato genitourinario o mamario, además de todo lo derivado del hipoestrogenismo, con frecuencia los tratamientos alteran la función sexual y la calidad de vida también porque provocan cambios anatómicos, funcionales y psicológicos <sup>(2-5)</sup>. La cirugía pélvica y/o la radioterapia (especialmente la braquiterapia) pueden afectar condicionando un síndrome urogenital que no solo dependerá de la deprivación hormonal, sino también de la afectación anatómica o histológica que pueden provocar.

Las posibles o seguras secuelas de la cirugía mamaria provocan cambios o alteraciones en la autoimagen corporal de repercusión psicológica variable, que pueden influir negativamente en la sexualidad y en la calidad de vida <sup>(4-5)</sup>. Y si el cáncer de mama es izquierdo, la radioterapia presenta cierto riesgo de cardiotoxicidad.

La quimioterapia puede provocar un fallo ovárico temporal o permanente, según composición, dosis y edad de la paciente, que suele ser brusco y más severo que el natural,

y contribuye a una ya empobrecida calidad de vida en ese momento.

Además, los tratamientos adyuvantes para los cánceres hormonodependientes contribuyen o favorecen la aparición y severidad de las repercusiones de la IOP, y se emplean durante periodos tan largos como 5-10 años en el caso del cáncer de mama <sup>(10)</sup>. De hecho, los inhibidores de la aromataza provocan un estado general e intracelular de hipoestrogenismo más severo que la menopausia natural y, aunque han mostrado mejorar los resultados de recurrencia y supervivencia en las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales, influyen negativamente en la sexualidad y en su calidad de vida. Además de la frecuente aparición de dolores articulares y sofocos, incrementan la severidad de las repercusiones a medio y largo plazo de la IOP (enfermedad cardiovascular, osteoporosis y fracturas), e incluso aumentan las de otras como neuromusculares o deterioro cognitivo que han sido comunicados para inhibidores de aromataza y algunos quimioterápicos <sup>(11-13)</sup>.

En resumen, las mujeres supervivientes de cáncer con IOP padecen secuelas y/o efectos colaterales de tratamientos previos o concomitantes en grado variable, sintomatología climatérica más severa, mayores riesgos de otras enfermedades crónicas, repercusión psicológica y sociofamiliar, y muy frecuentemente alteración de la calidad de vida y de la sexualidad. Por tanto, en su atención debe tenerse en cuenta la detección precoz de la recidiva de la enfermedad neoplásica y la prevención y/o diagnóstico de nuevos tumores, pero también es muy relevante prestar atención a los síntomas climatéricos y a los problemas de salud y calidad de vida presentes y futuros originados por la IOP.

Estas mujeres tienen las mismas necesidades que cualquier otra mujer con IOP y algunas necesidades específicas adicionales, y además presentan con mucha frecuencia limitaciones o condicionantes para su manejo. Es por ello importante el conocimiento de las evidencias



disponibles de seguridad y las directrices para la conducción de su climaterio, cuestiones a las que dedicaremos los siguientes apartados. Si bien es cierto que la evidencia científica es limitada por no disponer de ensayos clínicos aleatorizados, ser muy pocos los estudios, y/o con muy corta duración de seguimiento.

Cuando estas mujeres tienen IOP, la primera consideración debe ser valorar la posibilidad del uso de THS de igual modo que en las mujeres con IOP que no han padecido cáncer, por ser este el tratamiento que corrige la privación hormonal y se ha mostrado eficaz para todos los objetivos relacionados<sup>(2-3)</sup>. Pero debemos tener en cuenta las características y necesidades específicas de la paciente concreta, el tipo y pronóstico del tumor padecido, y el estado respecto a la enfermedad<sup>(1-5, 9)</sup>. Las estrategias terapéuticas recomendadas para la IOP en población general pueden no ser aplicables o tener limitaciones en estas mujeres, por uno o varios de los factores anteriormente

mencionados. Es necesario considerar los factores que influyen y conocer las recomendaciones más oportunas para cada perfil, tanto para la correcta indicación de tratamientos como para su menor fracaso por falta de aceptabilidad y seguimiento por la mujer<sup>(8-9)</sup>.

Por lo tanto, dado que la THS es la primera línea de tratamiento de la IOP, es preciso conocer los cánceres y/o tratamientos adyuvantes con los que está contraindicada, y en qué casos puede utilizarse con seguridad o al menos sin contraindicación<sup>(1-3)</sup>. La presencia o ausencia de receptores hormonales en el tumor constituye una buena base para inferir su hormonodependencia y, salvo evidencias en contra, considerar que en ausencia de expresión de receptores puede utilizarse la THS<sup>(4)</sup>; pero lo idóneo sería disponer de estudios adecuados de seguridad. En cualquier caso, expondremos a continuación las recomendaciones actuales según el tipo de cáncer (Tabla 1).

**Tabla 1: Consideraciones para la prescripción y uso de THM en la mujer con IOP tras cáncer según el tumor padecido.**

Tipo de cáncer	Características del tumor	Consideración respecto al uso de THM
Cáncer de mama	Tipo luminal (A o B)	En principio contraindicada
	Tipo HER-2 o triple negativo	En principio indicada
Cáncer del aparato genital	Cáncer de cérvix	Indicada salvo adenocarcinoma (considerar individualmente en ese caso)
	Cáncer de endometrio	Considerar uso en estadios precoces tras dos años libre de enfermedad, especialmente en tipo 1 y casos de buen pronóstico
	Cáncer de ovario	Indicada en tumores serosos de alto grado, mucinosos, células claras y serosos borderline sin datos de mal pronóstico
		Contraindicada en tumores serosos y endometrioides de bajo grado, borderline con implantes invasivos, y tumores de cordones sexuales
Otros tipos	Contraindicada si receptores hormonales en el tumor, o indicada en caso contrario	
Cáncer no genital ni mamario	Neoplasias hematológicas, melanoma de bajo riesgo, cánceres hepático, colorrectal, pancreático, renal o tiroideo	Indicada
	Meningioma o melanoma de alto riesgo	Contraindicada
	Resto	Actuar según presencia o no de receptores hormonales en el tumor

### 9.2.1 Cáncer de mama

Es el cáncer más frecuente en la mujer en todo el mundo, y también entre las mujeres con IOP supervivientes al cáncer <sup>(9)</sup>. Actualmente, los diferentes tipos de cáncer de mama se caracterizan según la siguiente clasificación molecular:

- Luminal A: el tumor expresa receptores hormonales de estrógenos y progesterona, y no amplificación del oncogén receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).
- Luminal B: expresa receptores hormonales de estrógenos, con posible expresión de los de progesterona o no, y de HER2 o no, junto con un índice de proliferación celular intermedio o alto.
- HER2: el tumor presenta amplificación del oncogén receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano sin expresión de receptores hormonales.
- Triple negativo: ausencia de expresión de las tres características anteriores.

Para consideraciones pronósticas, debe tenerse en cuenta que son factores de peor pronóstico la edad joven y un estadio más avanzado; y que los tipos ordenados de peor a mejor pronóstico son el triple negativo, HER2, luminal B y luminal A.

En las supervivientes al cáncer de mama con IOP (edad más joven) es más frecuente el triple negativo y el HER2, y menos el luminal (especialmente el luminal A), a la inversa que en las mujeres de mayor edad <sup>(2, 9)</sup>.

La THS en general se considera contraindicada para las supervivientes a cánceres de mama de tipo luminal. Esto se basa en la plausibilidad biológica de estímulo de células tumorales, así como en la asociación del uso de THS con un discreto incremento de riesgo de este tipo de cáncer <sup>(2, 4)</sup>. Los pocos ensayos clínicos con el uso de THS tras cáncer de mama han demostrado incremento de

recurrencias respecto a placebo (con determinados preparados y dosis de THS), pero fue de modo no unánime y con interrupción muy precoz de los estudios ante hallazgos preliminares. Sin embargo, diversos estudios observacionales no encontraron aumento de recurrencia -incluso hallaron reducción- por el uso de THS, quizás por sesgo de inclusión de casos de buen pronóstico <sup>(10)</sup>.

La interpretación conjunta de estas evidencias sugiere que efectivamente la THS debe considerarse contraindicada en cáncer de mama tipo luminal. Pero también que es probable que el riesgo no sea clínicamente relevante en casos seleccionados de buen pronóstico, y esto puede ser útil para alguna mujer, especialmente con IOP. Por todo ello, en los criterios de elegibilidad de la AEEM <sup>(14, 15)</sup> se considera que el uso de THS por la mujer con cáncer de mama tipo luminal presenta probablemente más riesgo que beneficio, pero no se considera contraindicada (categoría 3 y no 4 de elegibilidad).

En cualquier caso, estas consideraciones son para el momento en que se ha finalizado el tratamiento adyuvante, pues las evidencias del posible impacto de la THS añadida durante ese periodo son muy escasas e indirectas, y la plausibilidad biológica desaconseja la combinación (los criterios de elegibilidad califican contraindicada la asociación) <sup>(16)</sup>.

Por otro lado, según las evidencias disponibles, la THS no se relaciona con incremento de riesgo de cáncer de mama triple negativo ni HER2, ni tampoco se ha detectado un incremento de mortalidad por estos tipos de cáncer cuando se han producido. La única controversia actual surge del posible incremento de riesgo de cáncer metacrónico en estas mujeres que puede ser también de tipo luminal, pero los criterios de elegibilidad consideran que se puede emplear <sup>(14)</sup>, lo que es especialmente relevante en caso de IOP.

Respecto al uso de THS local (vía vaginal), no se dispone de ningún ensayo clínico aleatorizado con conclusiones definitivas respecto a

la seguridad en mujeres tras cáncer de mama. La absorción sistémica es posible, pero diversos estudios han demostrado que con las dosis habituales es mínima, y probablemente despreciable para lo que nos ocupa. Y los estudios observacionales no encontraron ningún riesgo de recurrencia <sup>(17)</sup>. Los criterios de elegibilidad contemplan su posible uso (categoría 2), pero en las fichas técnicas de los productos se recoge como contraindicada.

### 9.2.2 Cáncer del aparato genital.

Debido a su hormonodependencia, es frecuente la preocupación para el empleo de THS en pacientes que han padecido cáncer del aparato genital, tanto si el tumor es hormonodependiente como si no, como para el empleo de THS sistémica o el manejo de la atrofia vulvovaginal (AVV) con THS local. Es cierto que existen evidencias limitadas de estudios específicos en estas mujeres, pero en el caso de algunos tumores hay argumentos suficientes para establecer diferencias en la consideración del uso o no de la THS <sup>(1-3, 9)</sup>:

#### 9.2.2.1 Cáncer de cérvix

Según el área geográfica, es el tercer o cuarto tipo de cáncer más frecuente en la mujer (especialmente en la joven) y, si no se preservan los ovarios o se precisa radioterapia, es causa de IOP. El tipo histológico es epidermoide en el 85% de los casos, y al no ser hormonodependiente se considera la THS plenamente indicada en caso de IOP (categoría 2 en los criterios de elegibilidad) <sup>(14)</sup>, y los pocos estudios disponibles no han encontrado influencia en las recurrencias.

Sin embargo, el adenocarcinoma de cérvix (10-15%) puede ser hormonodependiente y por ello se considera contraindicación para la THS sistémica y tópica. A pesar de ello, en etapas precoces tras los primeros años de

seguimiento sin recurrencia, se acepta individualizar y podría recomendarse THS, quizás combinada con gestágeno por analogía con el cáncer de endometrio. En caso de considerarla contraindicada, convendría asumir las mismas recomendaciones que para la mujer con cáncer de mama luminal que expondremos posteriormente.

#### 9.2.2.2 Cáncer de endometrio

Es un cáncer poco frecuente en edades jóvenes, pero también es causa de IOP en aquellas que lo padecen. En la actualidad los cánceres de endometrio se clasifican como tipo 1 (85%), bien diferenciado, hormonodependiente y de buen pronóstico; y tipo 2, más indiferenciado y agresivo y con peor pronóstico.

En las decisiones de manejo de la IOP en estas mujeres debemos distinguir según el estadio y el pronóstico de la enfermedad. Por su etiopatogenia parece lógico que la THS pudiera influir en un aumento de recurrencias, especialmente con sólo estrógenos. Sin embargo, los estudios observacionales mostraron menor tasa de recurrencia.

En conclusión, las directrices de diversas sociedades científicas consideran que puede recomendarse THS en los casos de buen pronóstico (estadios I y II, tumores de bajo grado), quizás tras 2-3 años libre de enfermedad; y lo mismo para la vía tópica. En estos casos podrían equipararse a la población general con IOP para su uso de THS, aunque se dispone de limitadas evidencias de seguridad y algunos autores prefieren utilizar THS en dosis bajas y combinada con gestágeno pese a la ausencia de útero.

En los casos de alto riesgo, la pauta de actuación más adecuada es similar al caso del cáncer de mama luminal. Y faltan datos específicos para los tumores tipo 2, pero podría utilizarse THS en base a su diferente etiopatogenia y menor o nula hormonodependencia. En

cualquier caso, parece prudente actuar también en función del estadio en el diagnóstico.

En cualquier caso, a pesar de lo expuesto, todos los tratamientos farmacológicos para la AVV aparecen contraindicados en ficha técnica para pacientes con cáncer de endometrio.

### 9.2.2.3 Cáncer de ovario

Es muy poco frecuente como causa de IOP, pero un metaanálisis reciente, que incluye dos ensayos clínicos aleatorizados y cuatro estudios de cohortes, encontró que las usuarias de THS tuvieron similar o menor número de recurrencias y presentaron mayor supervivencia global que las no usuarias. Consecuentemente, los criterios de elegibilidad de la AEEM consideran este grupo de mujeres en categoría 1 <sup>(14)</sup>.

Los análisis actuales muestran que puede utilizarse THS en los casos de tumores serosos de alto grado (que son los más frecuentes), en los mucinosos (no hormonodependientes), en los de células claras, en los serosos borderline sin datos de mal pronóstico, y con más dudas en los endometrioides de alto grado. Por contra, basados en la plausibilidad biológica de riesgo o datos no concluyentes de algunos estudios, se estima contraindicada en los tumores serosos y endometrioides de bajo grado, en los tumores borderline con implantes invasivos y en tumores de células de la granulosa o de los cordones sexuales. Pero, incluso en estos casos, se considera adecuado utilizar la THS en las mujeres más jóvenes individualizando riesgos y beneficios.

Esto constituye un apoyo suficiente para recomendar claramente la THS en las mujeres con cáncer de ovario en caso de IOP, y no supone contraindicación tampoco para la THS local.

### 9.2.2.6. Otros tipos de cáncer del aparato genital

Para cualquier otro tipo de cáncer del aparato genital las evidencias son muy limitadas, además de su menor frecuencia y supervivencia en edad joven. En cualquier caso, una orientación útil para el manejo de estas mujeres es actuar según la presencia o no de receptores hormonales en el tumor, y equipararlas a las mujeres con cáncer de mama.

Por ejemplo, es el caso del sarcoma uterino, que puede presentar receptores hormonales y hay datos de peor evolución si se preservan los ovarios. En el resto de los casos el manejo puede ser similar al de la población general.

### 9.2.3 Mujeres supervivientes a cáncer no genital ni mamario con IOP

La mujer con cáncer de un órgano no hormonodependiente -y en el que no se haya identificado hormonodependencia- puede equipararse a la población general para la selección y empleo de tratamientos en su climaterio (en el caso de IOP para considerar THS). Las únicas limitaciones son las posibles condiciones patológicas derivadas de su tratamiento previo o actual del cáncer.

Las directrices basadas en los conocimientos actuales se pueden resumir del siguiente modo <sup>(1-3, 9, 18)</sup>:

- No existe contraindicación para el uso de THS en la mujer con IOP tras neoplasias hematológicas, melanoma de bajo riesgo, cáncer hepático, colorrectal, pancreático, renal, ni tiroideo. De hecho, en colorrectal hay datos que sugieren mayor supervivencia con el empleo posterior de THS que sin él (categoría 1 en los criterios de elegibilidad) <sup>(14)</sup>. Por lo tanto, debe considerarse a estas mujeres como a la población general con IOP.

- Hay datos insuficientes y cierta preocupación en los casos de cáncer esofágico, gástrico, de pulmón o vesical cuando expresan receptores hormonales. Y son escasos y no concluyentes los datos para las supervivientes a los mismos a largo plazo, aunque se incluyen en categoría 2 en los criterios de elegibilidad porque el peso de los beneficios de la THS en mujeres con IOP puede sustentar la recomendación de esta en casos de buen pronóstico.
- Y se considera contraindicada la THS para las mujeres con meningioma o melanoma de alto riesgo.

### 9.3. La mujer portadora de mutación BRCA1-2 con IOP

Las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama y/o de ovario en comparación con la población general, así como de morir a causa de la enfermedad <sup>(19)</sup>. Por ello, las guías recomiendan proponer estrategias reductoras de riesgo <sup>(20)</sup>, y constituye un sector creciente de población en las últimas dos décadas por el incremento en el rastreo y detección de estas mujeres, que frecuentemente aceptan o solicitan medidas drásticas reductoras de su riesgo de cáncer (anexectomía y/o mastectomía).

Ello ha supuesto el incremento de mujeres con IOP y un climaterio que, a las repercusiones de la menopausia temprana o precoz, une los problemas de las secuelas y resultados de cirugías mamarias y cancero-hormonofobia. Y en las que algunos estudios han mostrado afectación de la calidad de vida y de la sexualidad, así como una mayor incidencia de problemas de pareja <sup>(21)</sup>.

La anexectomía bilateral ha demostrado disminuir un 90% el riesgo de cáncer de ovario y aproximadamente un 50% el de mama, y con ello la mortalidad por ambos cánceres en esta población de muy alto riesgo <sup>(19, 20)</sup>. Pero dicha

reducción conlleva IOP y sus consecuencias, pues la recomendación actual de las sociedades científicas sitúa entre los 35 y 40 años el momento adecuado para realizar la anexectomía en las portadoras de mutación en BRCA1, y entre 40 y 45 años en BRCA2.

La THS compensa la deprivación hormonal y ha demostrado resolver el síndrome climatérico, preservar la calidad de vida, y contrarrestar la morbilidad y la mortalidad asociada con el IOP en estas mujeres, por lo que su consideración está claramente indicada <sup>(22, 23)</sup>. Además, el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con algunos tipos de THS es mucho menor que la disminución del riesgo del mismo ya obtenida con la anexectomía bilateral <sup>(24)</sup>. Y la indicación es aún más clara tras la mastectomía bilateral por las que muchas también optan.

Las evidencias de seguridad disponibles en la actualidad <sup>(22-24)</sup> muestran que el uso de THS por estas mujeres tras la cirugía profiláctica hasta los 50 años, o incluso a corto plazo por encima de esta edad, no aumenta el riesgo de cáncer en las portadoras de mutación BRCA1 sin antecedentes personales de cáncer de mama. Por otra parte, algunos datos sugieren un discreto aumento de riesgo en las mujeres con THS cuando el uso es por encima de los 50 años a largo plazo.

En conclusión, actualmente se acepta que, en ausencia de cáncer hormonodependiente u otra contraindicación, debe recomendarse la THS a largo plazo a las mujeres portadoras de mutación BRCA1 con IOP de modo similar que al resto de mujeres con IOP. La prolongación o el inicio de la TH por encima de los 50 años puede considerarse segura en estas mujeres como en población general -en función de los síntomas-, pero después de valorar el beneficio-riesgo de modo personalizado y específico para su caso, y con intención de corto plazo.

Se precisan más evidencias específicas de las portadoras de mutación BRCA2, cuyos cánceres de mama son hormonodependientes en mayor proporción que en las BRCA1, y en las

que se recomienda la anexectomía a edad algo más tardía. No obstante, se asumen las directrices expuestas para las BRCA1, teniendo en cuenta además la reducción de riesgo de cáncer de mama ya obtenida con la anexectomía.

Y también son necesarias evidencias específicas del empleo de diferentes regímenes de THS en estas mujeres, para comprobar si la terapia estrogénica en caso de histerectomía, el tipo de gestágeno si se mantiene el útero, diferentes tipos y dosis de THS, o el empleo de TSEC, pueden presentar resultados y riesgos diferentes.

Finalmente, es posible que este colectivo sea menos frecuente en el futuro si se demuestra que se obtiene el mismo beneficio reductor de riesgo de cáncer de ovario con la salpinguectomía que con la anexectomía, o se demora la edad para realizar ooforectomía, pero por el momento no hay evidencia concluyente para modificar la recomendación actual.

#### 9.4. Estrategias de manejo según perfiles de pacientes con IOP supervivientes al cáncer o portadoras de mutación BRCA

El caso de la mujer con cáncer, y especialmente con cáncer hormonodependiente, es probablemente el escenario clínico con mayor dificultad y menor éxito dentro de la atención a la mujer climatérica <sup>(1, 3, 4)</sup>. Su atención constituye un reto porque existen limitaciones y condicionantes médicos y personales que lo hacen más difícil y reducen la acogida de las recomendaciones por parte de la paciente. Con frecuencia realizan una negación o la simple aceptación de los síntomas y repercusiones, considerándolos como inevitables. Y esto es especialmente relevante cuando padecen IOP, pues las repercusiones del déficit hormonal son mayores a corto y a largo plazo.

La conducción adecuada del caso requiere conocer el tipo de cáncer y su perfil molecular y/o genético, la fecha y tipo de tratamientos

recibidos y actuales, así como el estado y pronóstico de la mujer respecto a la enfermedad. Pero también debemos recoger la presencia o ausencia de síntomas climatéricos, el grado de satisfacción o problemas en su sexualidad, su estado anímico, es decir, su calidad de vida. Si procede, es útil indagar sobre su relación de pareja y conocer la percepción de la paciente de cómo viven ambos la situación actual. Todo ello puede resultar de ayuda en la evaluación, la estimación de las necesidades y las recomendaciones.

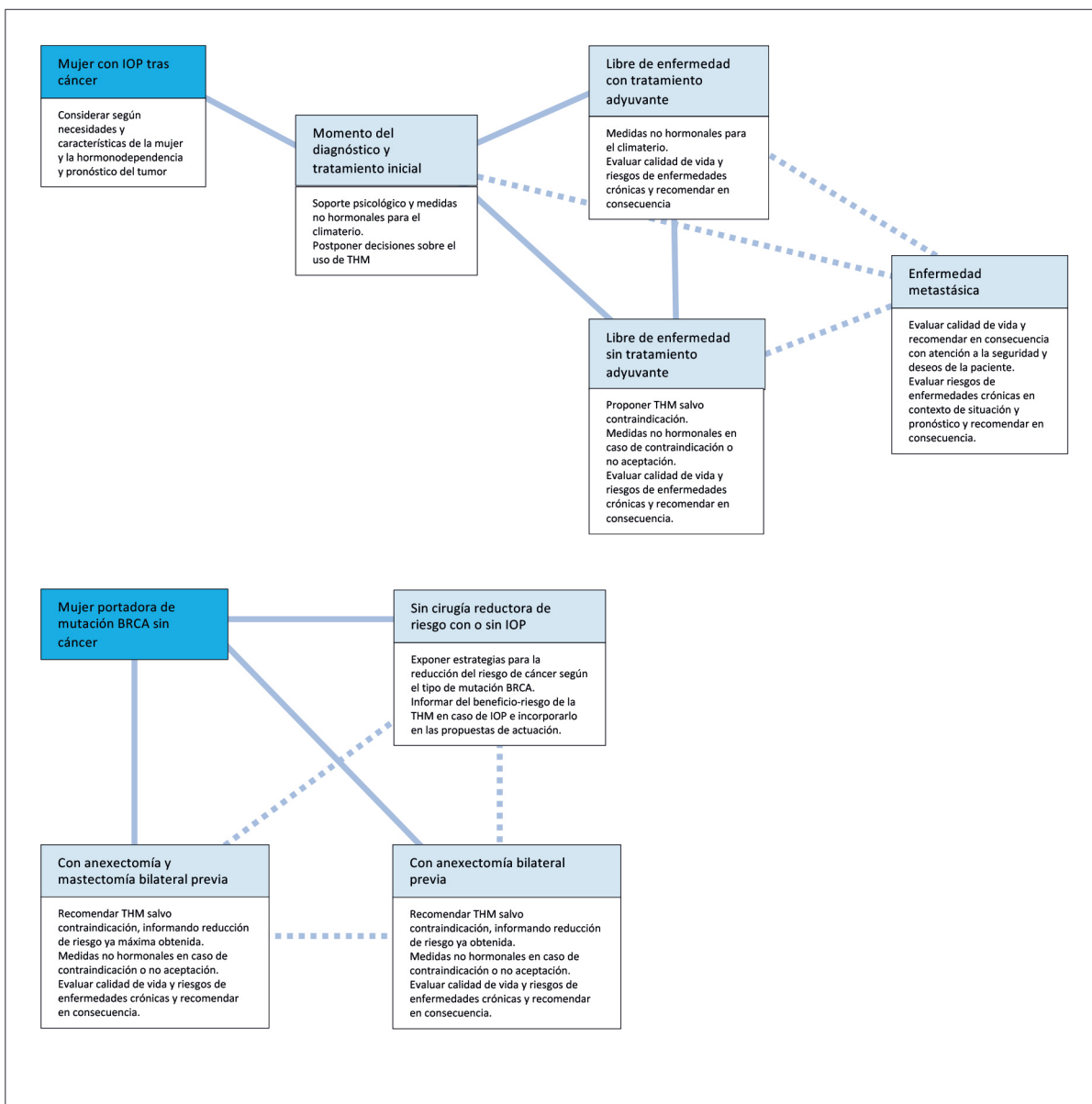
La consideración inicial a tener en cuenta gira en torno a la posibilidad de reemplazo estrogénico, sin olvidar el apoyo psicológico, y sin detrimento de otras recomendaciones generales de salud que incluyen hábitos de vida saludables para la prevención de la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. Muchas veces hay temor en la mujer y su entorno -incluidos profesionales sanitarios-, y la THS no es aceptada o es abandonada, privándose de los beneficios y debiendo pasar a recomendar las alternativas de igual modo que en la población general. En otras ocasiones, como ya ha sido expuesto, la THS está contraindicada por las características de la enfermedad, y la directriz general en ese caso es conducirla como a la mujer con cáncer de mama luminal, o como la población general cuando no está indicada o no es aceptada la THS.

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) tiende a ser ignorado con frecuencia por pacientes y médicos, y lo es mucho más en pacientes con cáncer <sup>(10)</sup>. A menudo estas mujeres tienden a asumir la sintomatología de la AVV como un mal menor, aunque les afecte y les provoque problemas, y muchas la aceptan como algo inevitable si perciben el menor riesgo derivado de posibles tratamientos. Por tanto, la atención a estas mujeres debe abordar y aflorar esto durante la asistencia, e interrogar por la presencia de síntomas de AVV para poner de manifiesto hasta qué punto son molestos o afectan a la actividad sexual y a su calidad de vida, e informar de las alternativas

eficaces que mejor se apliquen a su caso <sup>(10, 25)</sup>. Y también es preciso considerar que, aunque manifieste no tener actividad sexual, eso no quiere decir que no pueda tener afectación por algunos síntomas de la AVV.

En resumen, las mujeres que padecen IOP tras un cáncer presentan las características anteriores en grado variable, y se reconocen diferentes perfiles y momentos vitales para los que a continuación exponemos algunas estrategias y recomendaciones (fig. 1):

**En el momento del diagnóstico del cáncer** e inicio del tratamiento de la enfermedad, es preciso dar soporte en lo posible y exponer las medidas no farmacológicas habituales en función de las necesidades del síndrome climatérico si se requiere. Lo más razonable es postponer las decisiones a medio-largo plazo para un momento posterior. Superado ese momento, si la IOP es manifiesta o tras comprobarla si fuera preciso, se debe valorar si existe posibilidad de empleo de la THS en función de lo expuesto en apartados anteriores y actuar en consecuencia.



**Tras el tratamiento inicial del cáncer** (cirugía y/o quimioterapia), y **en estado libre de enfermedad** es el momento de evaluar el estado de calidad de vida de la mujer y el perfil global de riesgo de amenazas para su salud en función del pronóstico y tipo del tumor, la edad, sus antecedentes médicos y los factores de riesgo de otras enfermedades y patologías relacionadas con la IOP. Pero debe tenerse en cuenta si está en tratamiento adyuvante a largo plazo y su posible impacto en todo lo anterior, así como los efectos o riesgos que introduce dicho tratamiento. En cualquier caso, como en toda IOP, la conducta adecuada es valorar en primer lugar la posibilidad de empleo de THS y, si no es adecuado o no se acepta, recurrir a las alternativas.

- **Si el tumor expresa receptores hormonales** y/o es conocida su hormonodependencia, como el cáncer de mama luminal (70% de los cánceres de mama) o el cáncer de endometrio tipo I, se considera contraindicada la THS. Claramente durante el tratamiento adyuvante (5 o más años) en el primer caso, o en los primeros dos años tras la cirugía en el segundo. Las mujeres premenopáusicas en tratamiento con inhibidores de aromatasa junto con análogos de GnRH, -asociación recomendada para pacientes con cáncer de alto riesgo-, están en la misma situación de hipoestrogenismo que la IOP, aunque realmente no la tengan, y por tanto son de aplicación las recomendaciones que aquí exponemos. En estas situaciones debemos aconsejar las medidas habituales para la población general cuando la THS no es la opción (ver capítulo correspondiente), y atender a los riesgos o efectos colaterales que introduce el tratamiento adyuvante (vigilancia por aumento del riesgo endometrial en caso de tamoxifeno, o considerar tratamiento antirresortivo óseo si es inhibidor de aromatasa).

En lo relativo al SGM, los estudios con estrógenos locales actualmente disponibles en estas mujeres -escasos y a corto plazo- no han mostrado riesgo<sup>(10, 17, 26)</sup>, pero están contraindicados en ficha técnica y de todos modos la aceptación es muy baja o nula por estas pacientes. Y lo mismo sucede con la prasterona vaginal<sup>(27)</sup>. En caso de tratamiento adyuvante con tamoxifeno, algún estudio sugiere ausencia de problema con el empleo de THS local si los lubricantes no son suficientes, pero se precisan mejores evidencias.

Cuando se trata de fármacos inhibidores de aromatasa o antiestrógenos, la THS estrogénica local se considera contraindicada porque la mínima absorción puede contrarrestar parcialmente el efecto principal del tratamiento, que es la reducción máxima de la producción de estradiol intra y extracelular en diferentes tejidos<sup>(16, 18, 26)</sup>.

- La laserterapia o la radiofrecuencia vulvovaginal pueden ser una buena opción para estas pacientes<sup>(28-30)</sup>, y especialmente cuando no aceptan o tienen contraindicada otra alternativa para la AVV, aunque por su edad joven no parezcan las candidatas idóneas a priori. No obstante, son precisas mejores evidencias específicas de eficacia y seguridad a largo plazo.

Una vez finalizado el tratamiento adyuvante, y confirmada la IOP si fuera el caso, el ospemifeno vía oral es una buena opción para la AVV que tiene la indicación aprobada en ficha técnica para mujeres en esta situación<sup>(31)</sup>, aunque la edad joven tampoco es el perfil más habitual para ello.

- **Si el tumor no expresa receptores hormonales** y no se le atribuye hormonodependencia, en general la THS no se considera contraindicada y debe explicarse el beneficio-riesgo que tiene como primera línea de tratamiento para la IOP—incluso en pacientes asintomáticas del climaterio—, del mismo modo que en población sin cáncer con IOP. El preparado, pauta y



dosis a emplear debe ajustarse a las características, necesidades y riesgos de la paciente y la enfermedad. Y es conveniente exponer desde el principio el beneficio del tratamiento a largo plazo, al menos hasta la edad de la menopausia natural (entorno a los 50 años).

**En la mujer con enfermedad metastásica**, la eficacia cada vez mayor de los tratamientos prolonga el periodo de supervivencia con enfermedad, y hace todavía más relevante si cabe la atención a la mujer con enfermedad activa en sus necesidades relacionadas con el síndrome climatérico. Lógicamente, en estas pacientes se debe considerar de modo prioritario la seguridad (no influir negativamente en la evolución de su enfermedad), y las decisiones deben orientarse a la mejora de su calidad de vida con la información adecuada a la paciente. Pero, del mismo modo que en población general con IOP, en estas mujeres los objetivos terapéuticos son el alivio de los síntomas asociados al déficit hormonal, la mejora de la calidad de vida, y considerar la prevención de sus consecuencias a medio o largo plazo, pero individualizando las decisiones según necesidades, riesgos y también pronóstico de la enfermedad.

**Las mujeres portadoras de mutación BRCA** presentan también diferentes perfiles o situaciones que condicionan la estrategia de manejo. Comparten con la superviviente al cáncer la cancerofobia, quizás hormonofobia, y las alteraciones psicológicas descritas <sup>(22)</sup>. Son mujeres que pueden presentar un grado más alto de cancerofobia o rechazo de tratamientos, y para las que las advertencias de las fichas técnicas pueden resultar determinantes para no aceptar algunos tratamientos. De hecho, aunque no hay motivos objetivos para

considerarlas diferentes de la población general en lo referente a la indicación y selección del THS local del SGM, la aceptación y uso son muy bajos.

Desde luego tienen alto riesgo de desarrollar cáncer, pero si la mujer está en IOP seguramente será porque se ha realizado anexectomía bilateral y en ese contexto el riesgo de cáncer de mama se reduce a la mitad y el uso de THS no parece evitar esa reducción <sup>(23)</sup>. Es cierto que se precisan mejores evidencias del efecto de diferentes preparados y dosis de THS en estas mujeres, pero ya expusimos que no hay evidencia de incremento de riesgo por THS <sup>(21-23)</sup>.

Requieren una adecuada información, y una buena estrategia es exponer los riesgos y beneficios del tratamiento para ellas en términos reales y vincular la recomendación del uso de THS con **el momento de proponer la anexectomía**. De hecho, algunos estudios han mostrado que establecer el consejo de THS en el contexto de la cirugía reductora de riesgo, así como evitar su percepción de controversia al respecto entre los profesionales que las atienden, son efectivos para una mayor aceptación y seguimiento posterior de la THS por la mujer <sup>(22-23)</sup>. Este planteamiento es por tanto necesario para conseguir el más óptimo balance en morbimortalidad a largo plazo en estas mujeres.

Por otro lado, muchas de ellas **están mastectomizadas** por haberse realizado cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama y, con mayor motivo en ese caso, la THS debe considerarse indicada como tratamiento de su IOP en ausencia de alguna otra contraindicación.

Si a pesar de todo la mujer no acepta la recomendación de THS, debe utilizarse el planteamiento terapéutico habitual para la población general con IOP que no acepta THS.

## 9.5. Bibliografía

1. Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):427-435.
2. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, Thielen JM, Jatoi A, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas* 2016;92:86-96.
3. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas.* 2020;134:56-61.
4. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Beltrán E, Comino R, Allué J, Castelo-Branco C, Cornellana MJ, Duran M, Haya J, Juliá MD, Llana P, Navarro MC, Quereda F. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas.* 2013;75(3):294-300.
5. Abel MK, Morgan T, Othieno A, Angeles A, Goldman M. Gynecological management of the breast cancer survivor. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;82:69-80.
6. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llana P, Sánchez-Borrego R. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas.* 2015;80(2):220-5.
7. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010; 304(9):967-975
8. Armon S, Miron-Shatz T, Mor P, Tomer A, Levy-Lahad E, Michaelson-Cohen R, Srebnik N. BRCA carriers after risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: menopausal hormone therapy knowledge gaps, and the impact of physicians' recommendations. *Climacteric.* 2023;26(2):154-160.
9. Gompel A. Menopause hormone treatment after cancer. *Climacteric.* 2023;26(3):240-247.
10. Mension E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors - Systematic Review. *Maturitas.* 2021;143:47-58.
11. Gomaa S, Lopez A, Slamon R, Smith R, Lapitan E, Nightingale G, Miller SM, Wen KY. The lived experience of patients with breast cancer on adjuvant endocrine therapy: side effects and coping strategies during the first year of medication initiation. *Support Care Cancer.* 2023;31(12):719.
12. Yoo JJ, Jung EA, Kim Z, Kim BY. Risk of Cardiovascular Events and Lipid Profile Change in Patients with Breast Cancer Taking Aromatase Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol.* 2023;30(2):1831-1843.
13. Rydén L, Heibert Arnlind M, Vítols S, Höistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast.* 2016;26:106-14.
14. Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P, Nieto V, Otero B, Sánchez-Méndez S, de Frutos VÁ, Andraca L, Barriga P, Benítez Z, Bombas T, Cancelo MJ, Cano A, Branco CC, Correa M, Doval JL, Fasero M, Fiol G, Garello NC, Genazzani AR, Gómez AI, Gómez MÁ, González S, Goulis DG, Guinot M, Hernández LR, Herrero S, Iglesias E, Jurado AR, Lete I, Lubián D, Martínez M, Nieto A, Nieto L, Palacios S, Pedreira M, Pérez-Campos E, Plá MJ, Presa J, Quereda F, Ribes M, Romero P, Roca B, Sánchez-Capilla A, Sánchez-Borrego R, Santaballa A, Santamaría A, Simoncini T, Tinahones F, Calaf J. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. *MHT Eligibility Criteria Group. Maturitas.* 2022;166:65-85.
15. Tinahones F, Calaf J. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. *MHT Eligibility Criteria Group. Maturitas.* 2022;166:65-85.
16. Fasero M, Quereda F, Andraca L, Coronado P; HT Eligibility Criteria Group. Pharmacological interactions and menopausal hormone therapy: a review. *Menopause.* 2023;30(8):873-880.
17. McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, Hicks B, Hughes C, McMenamin Ú, McIntosh SA, Murchie P, Cardwell CR. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2023 Nov 2:e234508. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.4508. Epub ahead of print
18. Fiol G, Lete I, Nieto L, Santaballa A, Pla MJ, Baquedano L, Calaf J, Coronado P, de la Viuda E, Llana P, Otero B, Sánchez-Méndez S, Ramírez I, Mendoza N; "HMT Eligibility Criteria Group". Associations between Menopausal Hormone Therapy and Colorectal, Lung, or Melanoma Cancer Recurrence and Mortality: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023;12(16):5263.
19. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2003;73(3):709.
20. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol.* 2006; 24(28):4642-4660
21. Wei X, Oxley S, Sideris M, Kalra A, Brentnall A, Sun L, Yang L, Legood R, Manchanda R. Quality of life after risk-reducing surgery for breast and ovarian cancer prevention: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(4):388-409.
22. Loizzi V, Dellino M, Cerbone M, Arezzo F, Cazzato G, Damiani GR, Pinto V, Silvestris E, Kardhashi A, Cicinelli

- E, Cascardi E, Cormio G. The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):764.
23. Pederson HJ, Batur P. Use of exogenous hormones in those at increased risk for breast cancer: contraceptive and menopausal hormones in gene carriers and other high-risk patients. *Menopause.* 2023;30(3):341-347.
  24. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Olopade OI, Neuhausen SL, van 't Veer L, Eeles R, Evans DG, Tomlinson G, Matloff E, Narod SA, Eisen A, Domchek S, Armstrong K, Weber BL; PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7804-10.
  25. Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, Martella S, Nappi RE. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Current Perspectives on the Role of Laser Therapy. *Int J Womens Health.* 2023;15:1261-1282.
  26. Comini ACM, Carvalho BM, Moreira MJB, Reis PCA, Colapietro L, Northern J, Batalini F. Safety and Serum Estradiol Levels in Hormonal Treatments for Vulvovaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer.* 2023;23(8):835-846.
  27. Mension E, Alonso I, Cebrecos I, Castrejon N, Tortajada M, Matas I, Gómez S, Ribera L, Anglès-Acedo S, Castelo-Branco C. Safety of prasterone in breast cancer survivors treated with aromatase inhibitors: the VIBRA pilot study. *Climacteric.* 2022;25(5):476-482.
  28. Castelo-Branco C, Mension E, Torras I, Cebrecos I, Anglès-Acedo S. Treating genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: main challenges and promising strategies. *Climacteric.* 2023;26(4):296-301.
  29. Arab M, Vasef M, Talayeh M, Hosseini MS, Farzaneh F, Ashrafganjoei T. The Effect of Radiofrequency Therapy on Sexual Function in Female Cancer Survivors (Gynecologic and Breast) and Non-cancer Menopausal Women: A Single-Arm Trial. *J Lasers Med Sci.* 2023;14:e32. doi: 10.34172/jlms.2023.32.
  30. Mendoza, N., Quereda, F. Treatment of Female Sexual Dysfunction Due to Dyspareunia with Solid-State Vaginal Laser and Recombinant Platelet-Derived Epidermal Growth Factors: A Viable Possibility?. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2023;50(2):40-43
  31. Palacios S. Ospemifene for vulvar and vaginal atrophy: an overview. *Drugs Context.* 2020;9:2020-3-2.



# 10. Perspectiva de la paciente

*Carla Romagosa*

Nutricionista, divulgadora y escritora especializada en menopausia  
Autora del libro "Mi amiga Meno y yo" Ed. Navona

## 10.1. Consejos para las mujeres

### 10.1.1. El camino hasta el diagnóstico

Si eres una mujer con Insuficiencia ovárica prematura y has llegado hasta aquí leyendo esta Menoguía escrita por los mejores especialistas y expertos en la materia, es posible que ahora te estés cuestionando muchas de las decisiones que has estado tomando en cuanto a tu tratamiento, tu nutrición, estilo de vida e incluso planificación familiar. No te preocupes, no te culpes. Tampoco culpes a tu madre o a tu abuela, si bien en algunos casos las causas pueden ser genéticas, lo cierto es que vivimos en un mundo muy expuestos a tóxicos que alteran nuestra genética, alterando nuestras células. No todo nos viene dado, así que, en este apartado, vamos a hablar de estos temas, a modo de recorrido desde el diagnóstico hasta cada una de las cosas que tú misma puedes hacer por ti.

### 10.1.2. La elección del especialista

Si ya has sido diagnosticada, siéntete acogida y pide consejo a tu especialista de la ginecología, que es y va a ser tu médico de cabecera de ahora en adelante. Es la persona que te va a guiar hacia una mayor calidad de vida.

Si todavía no has sido diagnosticada y todo lo que has leído hasta ahora te resuena, es muy probable que aún te encuentres en el periplo, de médico en médico, pues la falta de diagnóstico es algo más común de lo que

imaginas. Desde la AEEM, sabemos que, de media, una mujer con IOP tarda unos 3 años en ser diagnosticada, que es un tiempo crucial para la prevención de tu salud y bienestar en muchos aspectos.

Puede ser que, si te has encontrado visitando a varios médicos sin obtener un diagnóstico claro, sientas cierto desánimo hacia la comunidad médica, que lleves un tiempo automedicándote o sin tener conocimiento de las consecuencias a corto, medio y largo plazo de una IOP. Desde la AEEM queremos transmitirte que existen profesionales expertos en la materia, que están en constante estudio, investigación y práctica clínica. El médico para ti, el que te va a acompañar, existe. Consulta a tantos especialistas hasta que des con el/la profesional para ti. Es decir, si has dejado de menstruar y no obtienes una guía adecuada, no te conformes, pide analíticas y si, aun así, no te las hacen, cambia de médico. Tu tiempo no vale oro, vale tu vida y la calidad de esta.

En cualquier caso, es bueno que sepas que nunca es tarde para que tomes acción, para que te dejes llevar de la mano del especialista en ginecología en cuanto a tus tratamientos y, sobre todo, que no descuides ninguna de las otras áreas de la salud. Las veremos dentro de unas líneas.

### 10.1.3. Duelo y oportunidad

Estás en una etapa llena de oportunidades. Seguramente ahora no seas capaz de verlas, forma parte del proceso. Ciertamente, hay un duelo que merece ser transitado por todas

sus 7 fases: incredulidad, negación, rabia o ira, negociación, depresión, aceptación y superación. Cuando una mujer en IOP no ha realizado el deseo de ser madre, este duelo se hace aún más necesario. La terapia psicológica en algunos casos es imprescindible, en muchos casos la terapia de pareja también, pues hay mucho que comprender en relación con los cambios psicosexuales, sociales y de modelo de familia, que a día de hoy sabemos que son múltiples. Y si tu pareja tampoco te acompaña, cambia, como con el médico. Esto es un recordatorio para que no olvides que estás en una etapa llena de posibilidades que van más allá de las que habías proyectado para ti y cabe que estés preparada tanto física como psicológicamente para aprovecharlas.

Dentro de la confianza con el especialista, hay que destacar la aceptación y el conocimiento del porqué, la terapia hormonal sustitutiva, es el tratamiento más indicado en la mayoría de los casos de IOP. Sobre los casos en los que una mujer es candidata a la THS o no, ya se ha hablado en otros capítulos. Solo quiero citar una frase muy esclarecedora del Dr. Camil Castelo-Branco "el ovario tiene 2 funciones: la función de ovular que las mujeres en IOP la pierden y por donación de ovocitos pueden quedar embarazadas, y la otra la función hormonal, que se puede solucionar con hormonas."

Dentro de un modelo tradicional de familia o de realización personal de la mujer a través de la maternidad, el concepto de restaurar la función hormonal queda relegada a un segundo plano en muchos de los casos y no debería. Pues es tu vida. Las mujeres sabemos muy poco sobre nuestro cuerpo y mucho menos sobre nuestro sistema endocrino que es el conjunto de glándulas y órganos que elaboran hormonas y las liberan directamente en la sangre para que lleguen a los tejidos y órganos de todo el cuerpo y, cuando las hormonas faltan, los desequilibrios se acumulan a muchos niveles. Vuelve a leer este párrafo tantas veces como lo necesites. Es posible

que, en algún momento, en algún área de tu vida, se produzca un click que esté abriendo algo relacionado con la aceptación, quizás del tratamiento hormonal y seguramente, hacia la oportunidad. Como, por ejemplo, que haya llegado el momento para ti en el autocuidado, en la vuelta a las necesidades más básicas: comer, dormir, respirar, moverte, la sexualidad y el equilibrio u homeostasis.

#### **10.1.4. Nutrición y estilo de vida: la terapia hormonal no es suficiente**

Cuando una mujer ha comprendido que en IOP la THS es el tratamiento que más va a proteger sus huesos, articulaciones, arterias, corazón, cerebro, órganos sexuales y esperanza de vida y por estos motivos decide iniciarlo, en seguida nota sus efectos protectores. Hay una cierta vuelta a la normalidad muy agradable, es un sentimiento de tregua, de "salvada", que ciertamente tiene que ver con la protección hormonal que aporta el tratamiento. Las mujeres con IOP que no pueden beneficiarse de la protección hormonal de la THS, en caso de tener sintomatología, pueden recurrir a terapias complementarias a base de preparados fitoterapéuticos para los sofocos, el insomnio, la fatiga, los cambios en el estado de ánimo entre otros.

El gran cambio de pensamiento que una mujer con IOP precisa, tiene que ver con la lista de las necesidades más básicas: la nutrición y el estilo de vida no son negociables. Es decir, el hecho de estar usando la TH, o el de tener los síntomas aminorados, no excluye la organización personal hacia el autocuidado máximo.

Diversos estudios recomiendan a las mujeres hacer ejercicio y llevar una dieta restringida en calorías durante la etapa de transición de la menopausia para evitar el aumento de peso y la acumulación de grasa abdominal Jull, J. (2014).

El estilo de vida actual, que conlleva un predominio de dietas altas en alimentos proce-

sados, trabajos sedentarios, el hábito tabáquico y el sobrepeso eleva el riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico y también psicológicas, disminuyendo la calidad de vida de las mujeres que viven la etapa de la menopausia. El ejercicio físico como abordaje integral de la etapa más larga de la vida de las mujeres resulta ser una herramienta determinante para la mejora y prevención de parámetros de salud como son los cardiovasculares, metabólicos, mineralización ósea, sarcopenia, dolor osteomuscular, depresión y, en definitiva, el bienestar en la vida.

Tanto la dieta, como el ejercicio físico, se exponen como pilares del estilo de vida saludable recomendado en la menopausia. Diversos estudios han expuesto resultados sobre los parámetros metabólicos de mujeres en esta etapa vital y los abordajes nutricionales difieren según la cultura, el origen y los usos y costumbres de cada sociedad. Sin embargo, la dieta mediterránea se erige como el patrón alimentario que se introduce en otros patrones establecidos culturalmente. La punta de lanza de todos ellos es el predominio de alimentos procesados, bebidas azucaradas, el consumo de alcohol y tabaco, así como el sedentarismo.

#### 10.1.5. Dieta antiinflamatoria para IOP

La dieta antiinflamatoria es un patrón nutricional muy cercano a la dieta mediterránea y que contribuye a modular el sistema inmunitario y prevenir o tratar patologías que estén conectadas con el síndrome metabólico y el envejecimiento mediante el control de la ingesta calórica, las grasas insaturadas, vitaminas, antioxidantes y minerales en un modelo dietético hipocalórico, tanto por medio de la reducción de grasas como de carbohidratos, puesto que la restricción energética se asocia con la disminución de los marcadores de inflamación (García-Casal, M.N. (2014). Puede tener un papel relevante en la prevención de

procesos inflamatorios por encima del tratamiento de determinadas enfermedades, así como modular la respuesta inmunitaria en personas con enfermedades autoinmunes (comunes en menopausia y menopausia precoz), alergias alimentarias o enfermedades inflamatorias crónicas.

Los abordajes más beneficiosos para la mejora de los parámetros de salud en la mujer durante la menopausia son los que relacionan estrategias combinadas de dieta y ejercicio físico, siendo la pérdida de peso el objetivo principal, dado que este se relaciona con una mejora de los parámetros metabólicos y, por ende, con la mejora de la sintomatología clínica del climaterio en múltiples vertientes.

Los patrones nutricionales estudiados difieren antropológicamente y tanto las guías de los principales países donde predomina la dieta mediterránea como aquellos donde se asienta la dieta centroeuropea, se acercan entre sí. La adopción del aceite de oliva como grasa principal en las dietas centroeuropeas, coincide de forma generalizada, del mismo modo que lo hace el incremento del sedentarismo, así como del consumo de alimentos perjudiciales como son los procesados y ultraprocesados de rápido acceso. Una dieta que asegure la disponibilidad y la correcta absorción de proteínas, calcio y vitamina D contribuye a una mejora del deterioro musculoesquelético, de la inflamación crónica y de los procesos de oxidativos del envejecimiento, mientras que el ejercicio de resistencia con la ingesta apropiada de proteínas y aminoácidos tienen un efecto sinérgico favorable en la generación de masa muscular y por ende, en el mantenimiento de los índices de masa muscular adecuados para la prevención de la sarcopenia y también del envejecimiento. Agostini et al (2018) demostró que la suplementación con proteínas, vitamina D y calcio, combinada con un protocolo de entrenamiento de resistencia progresiva, son capaces de actuar sobre la fisiopatología de la sarcopenia y osteoporosis.

Una revisión sistemática Prada, V. (2020) sobre los efectos del ayuno intermitente sobre el metabolismo humano concluyó que es una estrategia eficaz para la pérdida de peso, proporcionando una mejora de parámetros relacionados con la composición corporal, la grasa visceral, así como el mantenimiento de la masa muscular. A nivel metabólico, mejora el metabolismo glucídico, mejora el perfil lipídico y la presión arterial y por ello, disminuye el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

#### 10.1.6. La importancia del grupo y la pertenencia generacional

La experiencia varía entre las mujeres e incluye, además de los cambios fisiológicos, una serie de desafíos personales. La forma en que cada mujer aborda los cambios durante la menopausia está influenciada por su entorno personal, familiar y sociocultural. La menopausia es un momento en que las mujeres se sienten vulnerables, por ello se debe proporcionar atención médica personalizada y adaptada a las necesidades, preferencias y expectativas individuales; las estrategias de afrontamiento variarán de acuerdo de la identificación y consideración de los complejos problemas involucrados Chen, R. (2019).

En los casos de IOP, es muy probable que la mujer se encuentre en la búsqueda de la maternidad y eso le genere un alejamiento doloroso respecto a las mujeres de su entorno personal que pertenecen a su generación. Si este es el caso, es el momento de buscar un grupo de apoyo o de cambiar de círculos de amistades en las que la maternidad y la crianza de los hijos no sea la protagonista de las vivencias conjuntas.

Estás afrontando un proceso que te abre las puertas del crecimiento personal, de ahí que la gran oportunidad que se te brinda con una IOP es la del autoconocimiento, la autoestima y el autoliderazgo. Te puedes plantear

cuestiones inicialmente incómodas que te retarán de tal manera, que lograrás que el peso del modelo de vida que esperabas se transforme en un camino sorprendente y digno de ser disfrutado.

#### 10.1.7. Resumen de consejos para IOP

- Elige bien a los especialistas que te acompañarán, que sean expertos.
- Tu ginecólogo es tu médico de cabecera, empieza por esa consulta y confía
- No le temas a la terapia hormonal de la menopausia, es la que más y mejor de va a proteger
- Acompáñate de profesionales de la salud de otras disciplinas: psicólogos, nutricionistas, sexólogas, entrenadores personales y expertos en otras terapias como son las relacionadas con la respiración, tales como el yoga
- No se trata de comer menos, se trata de comer mejor. En IOP, el modelo de dieta antiinflamatoria suele ser el más indicado y también puede ser muy beneficiosa una combinación entre la dieta mediterránea (rica en grasas saludables, frutas, verduras y proteínas de alto valor biológico) y la centroeuropea (rica en pescados azules ricos en omega-3 y probióticos)
- Asegúrate la ingesta de proteínas, alimentos ricos en fibra y grasas saludables en todas tus ingestas. Se recomiendan de 2-3 ingestas diarias.
- Cuando comas hazlo tranquilamente, con consciencia, saboreando los alimentos y respirando.
- El ayuno intermitente, entendido como un descanso digestivo nocturno de mínimo 12 horas entre la cena y el desayuno puede mejorar múltiples parámetros de tu salud, siempre que no lo vivas desde la restricción y la ansiedad. Si al volver a comer después del descanso digestivo tienes signos de atracón o nerviosismo, simplemente no



lo hagas y déjate guiar por un profesional de la nutrición.

- El ejercicio de resistencia, con tu propio peso corporal y progresivamente con más peso mejorará tu composición corporal y es un mediador antiinflamatorio que te protegerá frente a enfermedades metabólicas, cardiovasculares, autoinmunes y psicológicas, como son la ansiedad o la depresión, mejorando tu autoestima, tu microbiota intestinal y, por ende, tu sensación de bienestar.
- El ejercicio no solo provee beneficios directamente por la reducción de peso, sino que parece influir en el microbiota, cuya alteración, puede promover el desarrollo de la obesidad puesto que contribuyen a la inflamación sistémica, resistencia insulínica y a la composición corporal. Dupuit, M. (2021)
- Busca nuevos grupos donde compartir experiencias vitales que no se relacionen con la maternidad. Las amistades evolucionan y cambian a lo largo de la vida, sigue tu vida, no la de los demás.
- Desarróllate dentro del autoconocimiento, la autoestima y el autoliderazgo, son herramientas que te sostendrán y te llevarán a vivir tu vida desde la oportunidad y no desde la carencia.

## 10.2. Bibliografía

1. Jull, J., Stacey, D., Beach, S., Dumas, A., Strychar, I., Uffholz, A., Prince, S., & Abdunour, J. (2014). Lifestyle Interventions Targeting Body Weight Changes during the Menopause Transition: A Systematic Review. *Journal of Obesity*, 2014. h
2. García-Casal, María Nieves, & Pons-García, Héctor E. (2014). Dieta e inflamación. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 27(1), 47-56.
3. Agostini, D., Zeppa Donati, S., Lucertini, F., Annibaldi, G., Gervasi, M., Ferri Marini, C., Piccoli, G., Stocchi, V., Barbieri, E., & Sestili, P. (2018). Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. *Nutrients*, 10(8), 1103.
4. Prada, V., Lladó, G. (2020). Efectos beneficiosos del ayuno intermitente en el metabolismo humano: revisión sistemática. Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud.
5. Ward, L. J., Nilsson, S., Hammar, M., Lindh-Åstrand, L., Berin, E., Lindblom, H., Spetz Holm, A. C., Rubér, M., & Li, W. (2020). Resistance training decreases plasma levels of adipokines in postmenopausal women. *Scientific reports*, 10(1), 19837.
6. Dupuit, M., Rance, M., Morel, C., Bouillon, P., Boscaro, A., et al. (2021) Impact of concurrent training on body composition and gut microbiota in postmenopausal women with overweight or obesity. *Medicine and Science in Sports and Exercise, American College of Sports Medicine. (ACSM)*, 54 (3), pp.517-529. ff10.1249/MSS.0000000000002809ff. fffal-03384031f
7. Chen, R., Ko, Y., & Chen, H. (2019). Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(11)-



# 11. Sumario y recomendaciones

Dr. Camil Castelo Branco y Dra. Misericordia Guinot

## 11.1. ¿Cómo lo definimos?

La Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP) describe una situación de alteraciones menstruales que cursan con hipoestrogenismo y elevación de gonadotrofinas debido a la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Esta situación no siempre es permanente y de ahí que se obvie el término "fallo" o "menopausia" ya que ambos sugieren un cese permanente de las reglas evitándose así también el impacto psicológico negativo de términos como menopausia precoz o fallo ovárico prematuro y resalta la variabilidad, reversibilidad y la naturaleza ovárica del síndrome.

## 11.2. ¿Cómo se origina?

La fisiología propia del ovario, en donde la incapacidad de una regeneración de la dotación folicular implica el fenómeno de el cese de la función ovárica, obliga a investigar por qué se agota esa dotación antes de lo esperable en las mujeres con IOP. Las fases finales del ciclo pueden reproducir fenómenos similares a los de la transición menopáusica. En algunas mujeres, los ciclos no llegan ni a presentarse, de forma que se habla de mujeres con amenorrea primaria, donde nunca llega a aparecer la pubertad, pues la dotación folicular es ya mínima o inexistente en la edad correspondiente a ese momento vital. Junto a este factor cuantitativo, la IOP puede presentarse también como consecuencia de una disfunción del sistema endocrino si bien sus detalles moleculares son en buena parte desconocidos, como lo son los de los componentes del ciclo menstrual. Cualquiera de estos mecanismos implica un

complejo sistema en el que hay determinantes del envejecimiento celular junto a otros específicos de envejecimiento del tejido ovárico.

La patogenia de la IOP se explica mayoritariamente por una disminución congénita del número de folículos primordiales, por la incapacidad de su reclutamiento (falta de foliculogénesis) o por una acelerada atresia (apoptosis) folicular (pérdida de ovocitos). Estos mecanismos pueden presentarse como resultado de causas genéticas, autoinmunes y ambientales o tóxicas. Además, el número de sobrevivientes de cáncer cada vez mayor, ha incrementado el pool de mujeres candidatas a IOP iatrogénico, junto con pacientes que se han sometido a cirugía de ovario.

## 11.3. ¿Cómo se manifiesta?

Los signos y síntomas de la IOP son semejantes a los de la menopausia y se deben a la deficiencia de estrógenos, pero hay que tener en cuenta en estas mujeres, debido a la pronta edad para sufrir este hipoestrogenismo, sus consecuencias a largo plazo. En conjunto, todos los síntomas que padecen las mujeres con diagnóstico de IOP, están relacionados entre sí por el hipoestrogenismo, y se comportan como factores determinantes en el bienestar físico y mental de estas pacientes. Por tanto, se debe hacer un manejo completo y multifactorial para mejorar su calidad de vida, en el ámbito biopsicosocial, más allá del simple tratamiento de síntomas físicos.

La IOP conlleva una serie de cambios en todo el organismo que predisponen a complicaciones más precoces que en las mujeres que tienen la menopausia a una edad fisiológica.

Entre ellas estarían: pérdida de calidad de vida, eventos cardiovasculares, procesos neurodegenerativos (demencia, parkinsonismo, enfermedad de Alzheimer), osteoporosis, sarcopenia, alteraciones del estado de ánimo, alteraciones sexuales e incremento de la mortalidad por cualquier causa por todo ello requiere un diagnóstico y tratamiento precoz

#### 11.4. ¿Cómo lo diagnosticamos?

El diagnóstico de la IOP se confirma por la elevación de la FSH por encima de 40 UI / l en dos determinaciones separadas entre 4 y 6 semanas; si bien algunas guías clínicas (NICE) han propuesto valores inferiores como 25 UI/l.

#### 11.5. ¿Cómo lo investigamos?

Se debe realizar un análisis cromosómico en todas las mujeres con insuficiencia ovárica prematura no iatrogénica. Se debe recomendar la gonadectomía a todas las mujeres con material cromosómico Y detectable. La prueba de premutación de X frágil está indicada en mujeres con IOP. Las pruebas genéticas autosómicas no están actualmente indicadas en mujeres con IOP, a menos que exista evidencia que sugiera una mutación específica (p. ej., BPES). Se debe considerar la detección de GPP para 21OH-Ab (o, alternativamente, anticuerpos adrenocorticales (ACA) en mujeres con IOP de causa desconocida o si se sospecha un trastorno inmunológico. Pacientes con IOP con una prueba de 21OH-Ab/ACA positiva requieren la práctica pruebas de la función suprarrenal y descartar la enfermedad de Addison. Se debe realizar una prueba de detección de anticuerpos tiroideos (TPO-Ab) en mujeres con IOP de causa desconocida o si se sospecha un trastorno inmunológico. En pacientes con una prueba TPO-Ab positiva, se debe medir la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada año.

Así mismo son recomendables la determinación de anticuerpos anti- transglutaminasa

Y AMH caso de estar presente el deseo gestacional y conservar ciclos.

Otras pruebas para solicitar durante el seguimiento son la evaluación de la masa ósea (densitometría) y analíticas que incluyan Perfil lipídico, y evaluación de la resistencia a la insulina.

Finalmente, en función de la clínica y en casos de enfermedades autoinmunes conviene considerar Ac. anticardiolipina, Ac. anticoagulante lúpico, Ac. anti-beta 2 microglobulina, Ac. anti-beta 2 glicoproteína Ac. triple tejidos (AMA;AML;AMG) Ac antimicrosomales.

#### 11.6. ¿Cómo lo abordamos en consulta?

El tratamiento hormonal en las mujeres diagnosticadas de insuficiencia ovárica prematura (IOP) es un tratamiento de sustitución o reemplazo, por eso es esta condición sí se debe hablar de THS (tratamiento hormonal sustitutivo). La THS se recomienda iniciarla en todas las mujeres con IOP, lo antes posible desde el diagnóstico y hasta la edad fisiológica del cese de la función ovárica en el entorno (sobre los 50 años).

Se prefiere el 17 $\beta$ -estradiol al etinilestradiol o a los estrógenos equinos conjugados para el reemplazo de estrógenos.

Se debe considerar la preferencia del paciente por la vía y el método de administración de cada componente de la THS al prescribir, al igual que las necesidades anticonceptivas.

El tratamiento con andrógenos puede considerarse en situaciones donde deseo sexual, la excitación y el orgasmo estén afectados o frente a otros problemas como cansancio, pérdida de resistencia, osteopenia y sarcopenia que no se resuelvan con THS estándar. El tratamiento con andrógenos sólo está respaldado por datos limitados y que los efectos a largo plazo sobre la salud aún no están claros.

Se debe informar a las mujeres que para la mayoría de los tratamientos alternativos y complementarios la evidencia sobre la eficacia es limitada y faltan datos sobre la seguridad.

A pesar del empleo de la THS sistémica algunas mujeres con IOP pueden experimentar síntomas genitourinarios. En ellas se pueden administrar estrógenos locales además de la THS sistémica. Los lubricantes e hidratantes son útiles en el manejo del SGUM y la dispareunia en mujeres que no utilizan THS

### 11.7. ¿Cómo afecta a la salud cardiovascular?

La incidencia de eventos cardiovasculares, tanto coronarios, como de los grandes vasos o en la microcirculación van a influir en gran medida en la esperanza de vida las pacientes con IOP. Estas tienen un 53% más de probabilidad de sufrir un evento coronario que las que tiene la menopausia a una edad fisiológica y de hecho se considera un factor de riesgo cardiaco independiente. El impacto de la THS sobre los vasos sanos hace que disminuya la aparición de eventos cardiovasculares.

El riesgo de insuficiencia cardiaca aumenta del mismo modo en mujeres con IOP en un 66%.y tienen alteraciones leves en la coagulación y activación fibrinolítica

La hipertensión arterial está directamente relacionada con el IOP aumentando su prevalencia en estas pacientes 79 %.

La incidencia del síndrome metabólico parece ser mayor en mujeres con IOP quirúrgica frente a una menopausia fisiológica con una prevalencia 1,5 veces mayor: cambios en la composición corporal, riesgo aumentado de dislipemia y diabetes mellitus tipo 2.

El cese de la función ovárica antes de los 40 años, constituye un factor independiente para un aumento de muerte por cualquier causa y en especial las de origen cardiovascular.

### 11.8. ¿Cómo afecta a la salud osteomuscular?

Las consecuencias a largo plazo del IOP sobre el sistema musculoesquelético van a estar relacionada con la falta de acción estrogénica, tanto sobre los receptores a nivel muscular como óseos, aumentando la prevalencia de osteoporosis, de fracturas de cualquier localización, de sarcopenia y de osteoartritis.

La presencia de una IOP puede resultar un factor de riesgo para la artritis reumatoide, esclerosis sistémica y arteritis de células gigantes entre otras

### 11.9. ¿Cómo afecta a la cognición?

Los procesos neurodegenerativos: demencia, parkinsonismo, enfermedad de Alzheimer (EA). Las regiones que son necesarias para el aprendizaje y la memoria, incluida el córtex prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el córtex cingular posterior, contienen importantes receptores de estrógenos, la ausencia de estrógenos hace que presenten estas alteraciones.

Dentro de las demencias, pero con un origen diferente de la EA, la demencia vascular ocupa un lugar destacado dentro de las posibles complicaciones a largo plazo de las pacientes con IOP. Esta alteración vascular puede ocurrir de forma sincrónica con otras patologías vasculares como hipertensión, eventos coronarios y alteraciones en la microcirculación existiendo en algunas series hasta un 50% de morbilidad conjunta.

### 11.10. ¿Cómo afecta a la sexualidad?

La esfera sexual puede verse afectada derivada de una disminución de la libido, escasa satisfacción sexual, pérdida de identidad sexual o la dispareunia secundaria al síndrome genitourinario.

Dentro de la esfera sexual, hay que informar a la paciente de la posibilidad de una gestación no planificada. Aunque con una probabilidad baja, el embarazo espontáneo es posible entre un 5-10 % de las pacientes con IOP, dado que la THS no protege frente a una posible gestación.

### 11.11. ¿Cómo orientar a la mujer con IOP y deseo reproductivo?

Después de todo lo explicado anteriormente la situación no es fácil. Actualmente las opciones prácticas se centran en la ovodonación o el empleo de programas de adopción.

Una vez se ha instaurado la IOP la posibilidad de preservar ovocitos no es efectiva y no se tiene que aconsejar (No confundir con baja reserva ovárica).

En pacientes que van a requerir a tratamientos que afecten la función del ovario debemos ofrecer, siempre que sea posible, la posibilidad de vitrificar ovocitos.

### 11.12. ¿Cómo abordamos la paciente con IOP superviviente de cáncer y/o portadora de mutación BRCA1-2?

#### 11.12.1. La mujer superviviente de cáncer con IOP

Las mujeres supervivientes de cáncer con IOP padecen secuelas de tratamientos previos o concomitantes, sintomatología climatérica más severa, mayores riesgos de otras enfermedades crónicas, repercusión psicológica y sociofamiliar, y muy frecuentemente alteración de la calidad de vida y de la sexualidad.

Estas mujeres tienen las mismas necesidades que cualquier otra mujer con IOP y algunas necesidades específicas adicionales, presentando con mucha frecuencia limitaciones o condicionantes para su manejo.

Cuando estas mujeres tienen IOP, la primera consideración debe ser valorar la posibilidad del uso de THS. Pero debemos tener en cuenta las características y necesidades específicas de la paciente concreta, el tipo y pronóstico del tumor padecido, y el estado respecto a la enfermedad. Por ello, es preciso conocer los cánceres y/o tratamientos adyuvantes con los que está contraindicada, y en qué casos puede utilizarse con seguridad o al menos sin contraindicación. La presencia o ausencia de receptores hormonales en el tumor constituye una buena base para inferir su hormono dependencia y, salvo evidencias en contra, considerar que en ausencia de expresión de receptores puede utilizarse la THS. (Ver tabla 1 y figura 1 del capítulo correspondiente).

La mujer con cáncer de un órgano no hormono dependiente puede equipararse a la población general para la selección y empleo de tratamientos en su climaterio (Las únicas limitaciones son las posibles condiciones patológicas derivadas de su tratamiento previo o actual del cáncer).

#### 11.12.2. La mujer portadora de mutación BRCA1-2 con IOP

Aquí nos referimos cuando la paciente no ha llegado a desarrollar la enfermedad. En esta situación se aconseja la anexectomía bilateral disminuyendo el riesgo de cáncer y su mortalidad, debutando una menopausia temprana.

En este caso está totalmente indicado el inicio de un THS, salvo contraindicaciones absolutas o que la paciente tras una información rigurosa no lo acepte. (ver figura 1, capítulo correspondiente).

# 12. Información para las mujeres: Insuficiencia Ovárica Prematura (IOP)

M<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo  
Hospital Universitario de Guadalajara  
Universidad de Alcalá

## 12.1. Insuficiencia Ovárica Prematura: ¿Distintos nombres?

En ocasiones se utilizan términos parecidos para referirse a esta condición como menopausia precoz, menopausia prematura, fallo ovárico precoz, fallo ovárico prematuro, insuficiencia ovárica primaria... aunque no son exactamente lo mismo.

En todos ellos está presente la idea de que los ovarios han dejado de funcionar o lo hacen de manera insuficiente en un momento más temprano de lo que es habitual para la edad de la mujer.

Se prefiere el término insuficiencia ovárica prematura (IOP) porque sugiere que no es una situación definitiva (si lo es fallo o menopausia) y que presenta una cronología adelantada. Se evita el término primaria, ya que hace referencia a un tipo de causa, pero deja fuera a otros orígenes de esta condición.

## 12.2. ¿Qué es?

Se trata de una situación en la que los ovarios dejan de funcionar correctamente antes de los 40 años. Se alteran las dos funciones del ovario: reproductiva con la formación y liberación de óvulos y hormonal con la disminución o el cese de la producción de hormonas (estrógenos, progesterona, andrógenos). Esto afectará la posibilidad de embarazo y producirá síntomas por la disminución o falta de las hormonas.

Cuando una mujer nace, tiene en sus ovarios un número determinado de células ováricas (ovocitos), su reserva ovárica. Cuando estos se agotan, cesan las menstruaciones, la capacidad reproductiva y la producción de las hormonas ováricas. Algunas mujeres nacen con una dotación reducida y en otras, algunas circunstancias pueden hacer que el agotamiento sea más rápido.

Es decir, la IOP puede ocurrir debido a una disminución en el número con el que se nace de células ováricas, un aumento en la destrucción de estas o puede ocurrir por una mala respuesta a las hormonas que los estimulan (las gonadotropinas).

## 12.3. ¿Qué puede causarlo?

En la gran mayoría de los casos (al menos el 90%) no se identifica ninguna causa en su origen. Estas mujeres se diagnostican de IOP idiopático.

En los pocos casos en los que, si se logra identificar una causa, esta puede ser:

Por tratamientos que afectan al ovario como la quimioterapia, radioterapia o la necesidad de realizar cirugía sobre el ovario por procesos benignos o malignos. No todos los fármacos utilizados en la quimioterapia tienen el mismo efecto en el ovario, influye además del tipo de medicamento utilizado, la edad en la que ocurrió el proceso oncológico y la dosis empleada. Todos estos factores influyen en que puede en ocasiones, recuperarse

el funcionamiento de los ovarios tras el tratamiento.

Estas son las **causas iatrógenas**, producidas por un efecto secundario de un tratamiento necesario.

Otras veces ocurre de manera espontánea y es preciso investigar posibles causas ya que estas pueden tener además del efecto en el ovario, implicaciones en la salud:

Puede ser debido a **enfermedades inmunitarias**, en las cuales, el organismo desarrolla una respuesta inmunitaria inadecuada produciendo anticuerpos que atacan por error a los propios ovarios, afectando su normal funcionamiento. Estos anticuerpos afectan también a glándulas como el tiroides, la suprarrenal y otras estructuras. Por ello, es importante la identificación de estos auto-anticuerpos y valorar el funcionamiento de estas glándulas en las mujeres que tienen diagnóstico de IOP.

En otras ocasiones, puede ser causada por una **alteración en los cromosomas o en los genes** como ocurre en el caso del síndrome de Turner y el síndrome de X frágil, respectivamente. En el primer caso, falta total o parcialmente uno de los cromosomas sexuales (X0, mosaicismos o X en anillo) y en el segundo hay una alteración en un gen que es responsable de la síntesis de una proteína necesaria para un correcto desarrollo intelectual. Las mujeres con esta anomalía pueden tener diversos grados de afectación, desde alteraciones menstruales, problemas de fertilidad o IOP.

El riesgo de desarrollar una IOP aumenta si la mujer tiene familiares con esta condición.

Se ha sugerido que la IOP puede estar causada por **infecciones** en la infancia que habrían afectado a los ovarios como las paperas, aunque no hay una evidencia clara de esta relación.

## 12.4. ¿Qué síntomas produce?

La mayoría de las mujeres con IOP tienen una pubertad normal y períodos regulares

antes de desarrollar la insuficiencia ovárica. El síntoma más común es que notan una disminución de la frecuencia de los periodos menstruales o la ausencia de ellos.

En algunas ocasiones, es al dejar los anticonceptivos hormonales combinados cuando se notan estas alteraciones, que han estado enmascaradas durante la toma de la píldora anticonceptiva. Los anticonceptivos hormonales no son causa de la IOP, pero al producir un sangrado regular, ocultan la irregularidad o la ausencia de la menstruación que se pone de manifiesto al suspenderlos.

Cuando la causa es genética o cromosómica, puede ocurrir que las muchachas no inicien las menstruaciones, lo que se conoce como amenorrea primaria.

Debido a la falta de producción de hormonas, pueden aparecer síntomas como sofocos, sudoración nocturna, alteraciones del sueño y del ánimo, falta de concentración, así como síntomas genitourinarios como sequedad vaginal, ardor, molestias vulvares, escozor al orinar y dolor con las relaciones sexuales lo que afecta la sexualidad y la relación de pareja y en definitiva a la calidad de vida. Algunos síntomas pueden aparecer antes de la irregularidad del ciclo.

Estos síntomas habitualmente responden bien a la terapia hormonal sustitutiva. (THS)

Algunos síntomas pueden hacer sospechar la afectación asociada de otras glándulas como tiroides o suprarrenal: cansancio, intolerancia al frío, apatía, disminución de memoria y de la capacidad de concentración, náuseas, vómitos, antojo por la sal, falta de apetito o cambios en la coloración de la piel.

## 12.5. ¿Cómo se diagnostica?

Mediante la historia clínica, en la que se valora los antecedentes personales y familiares, la exploración física general y ginecológica y la determinación de diversas hormonas en un análisis de sangre.



Para que se confirme el diagnóstico de IOP, se requiere que mujeres menores de 40 años tengan niveles elevados de la hormona estimulante del folículo (FSH), en cantidad similar a los que tienen las mujeres menopáusicas (al menos 30 a 40 mUI/ml) e irregularidad o falta de menstruación.

Una vez establecido el diagnóstico, se debe investigar si hay alguna causa conocida que lo haya producido ya que algunas de ellas pueden asociarse con otros problemas de salud propios o en familiares.

Esto se realiza mediante el análisis de los cromosomas con un cariotipo, la determinación de anticuerpos contra la glándula suprarrenal y tiroidea y pruebas para detectar la mutación genética que causa el síndrome de X frágil.

En la mayoría de los casos, no se identificará ninguna alteración o causa conocida.

## 12.6. Y después del diagnóstico ¿Qué?

La IOP es un diagnóstico que implica cambios vitales especialmente en las mujeres más jóvenes y que presenta numerosos desafíos médicos y psicosociales para las mujeres afectadas.

### 12.6.1. Adolescentes

Aunque puede parecer alejado de la realidad de una adolescente, cuando se realiza el diagnóstico de IOP, debe recibir ella y su familia información sobre el efecto de la IOP en la fertilidad futura, el riesgo de comorbilidades asociadas que pueden aparecer a largo plazo y sobre el potencial de herencia genética de la afección.

Es frecuente en las adolescentes la necesidad de apoyo psicológico para facilitar la comprensión del diagnóstico y sus implicaciones, en la valoración de problemas de

autoestima y la angustia emocional derivadas del diagnóstico.

El tratamiento de una adolescente a la que se le diagnostica IOP requiere una especial atención a las necesidades tanto físicas como emocionales propias de esta etapa en la que puede haber un rechazo al tratamiento y a las medidas de autocuidado.

Es fundamental establecer una relación que permita la resolución completa de dudas y apoyar el cumplimiento del tratamiento que será de muy larga duración en estos casos, recomendado hasta la edad habitual de la menopausia.

### 12.6.2. Fertilidad

Un diagnóstico de IOP puede ser emocionalmente devastador para muchas mujeres, especialmente si tenían planes de quedar embarazadas en el futuro.

La disminución en el número de ovocitos del ovario y la peor respuesta de estos al estímulo de las hormonas, hace que la función ovárica y la ovulación sea intermitente, impredecible o ausente en muchos casos. Ello supone una dificultad para conseguir el embarazo.

No obstante, entre el 5 al 10% de las mujeres con IOP tienen una concepción espontánea. Por eso se diferencia de la menopausia donde hay un cese definitivo de la capacidad de ovulación y por tanto de embarazo.

Actualmente no existen tratamientos o procedimientos que puedan aumentar las posibilidades de un embarazo natural en caso de IOP. Sin embargo, las mujeres que deseen gestación pueden recurrir a técnicas de reproducción asistida y a la donación de ovocitos para lograr una gestación.

Por el contrario, aquellas que no deseen embarazo, a pesar de las pocas probabilidades de gestación espontánea, deben utilizar un método anticonceptivo eficaz. Los anticonceptivos hormonales combinados son una

adecuada alternativa ya que previenen la ovulación (y por tanto el riesgo de embarazo), proporcionan un sangrado regular y tienen efecto beneficioso sobre los síntomas como los sofocos. No es recomendable las semanas o días de descanso en los ciclos de 21 o 24 días pues puede reaparecer la sintomatología. En estos casos se pueden administrar estrógenos a dosis bajas los días sin tratamiento. Otra alternativa es la asociación de estrógeno oral o transdérmico con un dispositivo intrauterino liberador de hormona (levonorgestrel)

### 12.6.3. Reglas

La IOP es una condición que, a diferencia de la menopausia, no es permanente. Por ello es posible que se reanuden las menstruaciones después de tiempo sin ella, aunque puede ser de manera temporal. Incluso cabe la posibilidad de ovulación (5-10% de las mujeres diagnosticadas de IOP)

### 12.6.4. Salud de los huesos

Los estrógenos tienen importantes funciones en la salud de los huesos favoreciendo la cantidad de masa ósea y la calidad de estos.

En la mujer con IOP, y debido a la carencia de estrógenos, se produce un aumento del riesgo de osteoporosis (huesos de menor densidad) y de fractura. Esto es especialmente importante en los IOP de causa genética en las cuales, al ocurrir en mujeres muy jóvenes, afecta de manera negativa, además, a la adquisición del pico de masa ósea.

### 12.6.5. Otros efectos de los estrógenos

Influyen de manera positiva en la salud cardiovascular por lo que su falta, incrementa el riesgo de problemas como el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular.

Por ello es muy importante identificar y actuar sobre los factores de riesgo cardiovascular en la mujer con IOP para reducir el riesgo de estas graves complicaciones.

Además, los estrógenos son importantes para el funcionamiento del cerebro. En mujeres con IOP puede afectarse la memoria y otras funciones cognitivas.

Por todo lo anterior, se ha identificado una peor calidad de vida en las mujeres con IOP.

Es relevante señalar que datos estadísticos señalan un aumento de mortalidad por todas las causas en mujeres con IOP, en comparación con la población general de la misma edad. De ahí la importancia de identificar y tratar esta condición.

## 12.7. Tratamiento

La primera medida es practicar el autocuidado de la salud mediante la adquisición de un estilo de vida saludable ya que puede reducir el impacto de la IOP fundamentalmente en el sistema cardiovascular y los huesos.

Debe incluir:

- Una dieta equilibrada para tener un peso saludable.
- Ejercicio regular si es posible, con peso.
- Eliminar el tabaco.
- Moderar o limitar el consumo de alcohol.

Aunque estas medidas no han demostrado tener un efecto significativo sobre los síntomas de IOP, sin embargo, si benefician la salud general y pueden mitigar especialmente los efectos negativos a largo plazo.

El objetivo del tratamiento es administrar aquello que los ovarios no pueden producir, con el fin de aliviar los síntomas además de mejorar y mantener la salud cardiovascular, ósea y sexual.

A menos que se desee un embarazo, debe además plantearse una anticoncepción eficaz.

### 12.7.1. ¿Qué se usa en el tratamiento?

#### **Terapia hormonal sustitutiva (THS)**

Ya sea por vía oral o transdérmica, es el elemento clave para el tratamiento de los síntomas y del manejo clínico a largo plazo.

Tiene una indicación clara en el alivio de los síntomas vasomotores y genitourinarios y desempeña un papel importante en la prevención de enfermedades cardíacas y la osteoporosis.

Tiene como objetivo restaurar los niveles de estas hormonas a un nivel similar al de mujeres de la misma edad sin IOP. Para conseguirlo, las dosis indicadas pueden ser superiores a las utilizadas en la menopausia.

El tratamiento es a largo plazo. Al menos, hasta la edad en la que ocurre la menopausia en la mayoría de las mujeres (50-51 años)

En las mujeres con IOP, la THS ha demostrado ser segura. No aumenta el riesgo de cáncer de mama.

Existen diferentes vías (oral, transdérmica, vaginal) y pautas de administración (con reglas o sin ellas). Estas deben ser conocidas por la mujer para facilitar la elección preferida por ella, lo que mejorará el cumplimiento del tratamiento.

La THS no puede utilizarse si ha tenido cáncer relacionado con los estrógenos como mama, trombos o enfermedad del hígado activa.

Otras enfermedades como diabetes, hipertensión, migraña, obesidad no limitan su uso, aunque si puede precisar una valoración y seguimiento individualizado.

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden ser de utilidad en mujeres que no desean embarazo, aunque el efecto sobre el hueso es menos favorable que en el caso de la THS.

### 12.7.2. Tratamientos locales

Los estrógenos locales pueden utilizarse como cremas, tabletas, pesarios, óvulos y mejoran los síntomas vulvovaginales favoreciendo que las relaciones sexuales sean más confortables y satisfactorias.

Aunque la THS oral o transdérmica es eficaz en el alivio de los síntomas genitourinarios, asociar un tratamiento local puede ser de utilidad para potenciar el efecto de la THS si los síntomas no mejoran solo con ella.

Otras medidas como los lubricantes mejoran la molestia con las relaciones sexuales al disminuir el roce de los tejidos y pueden asociarse a la THS.

### 12.7.3. Otros tratamientos

Medicinas alternativas y complementarias como fitoestrógenos (soja y trébol rojo), cimicífuga racemosa, lúpulo, azafrán, ginseng, acupuntura, yoga etc han demostrado una pequeña disminución de los sofocos en algunas mujeres, pero no hay datos de eficacia en mujeres con IOP que indiquen su recomendación en esta situación y adicionalmente carecen de evidencia en la prevención de los procesos crónicos ligados a la IOP.

Puede ser precisa la atención especializada a la salud mental y emocional especialmente en las mujeres jóvenes o que no tengan cumplidos sus deseos de ser madres.

## 12.8. Mensaje final

Si usted es menor de 40 años y sus períodos son irregulares o ausentes en los últimos meses, debe consultar con el ginecólogo.

Si ha sido diagnosticada de IOP, considere que el autocuidado y el tratamiento es necesario para su salud.

## 12.9. Bibliografía

1. Menogua Menopausia Precoz. AEEM 2014. Disponible en [http://www.asociacionasaco.es/wp-content/uploads/2014/06/MENOGUIA-MENOPAU-SIA-PRECOZ-AEEM\\_ASACO.pdf](http://www.asociacionasaco.es/wp-content/uploads/2014/06/MENOGUIA-MENOPAU-SIA-PRECOZ-AEEM_ASACO.pdf). Consultado 16 Julio 2023
2. ESHRE Information for women with Premature Ovarian Insufficiency. Version 2016. Patient version based on the ESHRE Guideline on management of women with Premature Ovarian Insufficiency. Disponible en <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency>. Consultado 20 Julio 2023
3. Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. Committee Opinión ACOG Number 698. May 2017. Disponible en <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/05/hormone-therapy-in-primary-ovarian-insufficiency>. Consultado 25 Julio 2023
4. Patient education: Primary ovarian insufficiency (Beyond the Basics) 2023. Disponible en [https://www.uptodate.com/contents/primary-ovarian-insufficiency-beyond-the-basics?topicRef=7426&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/primary-ovarian-insufficiency-beyond-the-basics?topicRef=7426&source=see_link). Consultado 1 Agosto 2023

