

Título: “ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency

Nombre revisor: Belén Acevedo Martín. Hospital Fundación Jiménez Díaz

1.- Artículo Original:

The ESHRE Guideline Group en POI. Human Reproduction. 2016; 31(5):926-937.

2.- Resumen del Artículo:

La insuficiencia ovárica primaria (POI) fue descrita por primera vez en 1942 por Albright y desde entonces ha tenido diferentes nombres y definiciones. Según la ESHRE (Guideline 2016) la POI es un síndrome clínico con ausencia de actividad ovárica antes de los 40 años que cursa con disfunción menstrual (amenorrea u oligomenorrea) con gonadotropinas altas y estradiol bajo.

Presenta una prevalencia del 1% aunque hay variaciones étnico-sociales.

En vista de las consecuencias a largo plazo para la salud de la POI, se deberían hacer esfuerzos para reducir su incidencia. Factores modificables pueden incluir:

- práctica quirúrgica ginecológica
- estilos de vida saludable (evitar el tabaco)
- modificación de regímenes de tratamiento para procesos crónicos y malignos

Causas y diagnóstico

El estudio de anomalías cromosómicas deben ser realizadas en toda mujer con POI no iatrogénico. La gonadectomía debe recomendarse a toda mujer a la que se le detecte material cromosómico Y.

El despistaje del síndrome X frágil ha de realizarse en toda mujer con POI. Los test genéticos específicos no están indicados, salvo que haya evidencia que sugiera una mutación específica.

En POI de causa desconocida o si se sospecha un desorden inmune, debe hacerse screening para patología adrenal y tiroidea (AntiC antitiroideos, TSH, anti 21 hidroxilasa..).

No hay evidencia suficiente para realizar despistaje de diabetes o infecciones.

La posibilidad de desarrollar un POI por un tratamiento o por un procedimiento quirúrgico ha de ser discutido y consentido por la paciente.

Aunque no existe una relación causal con el tabaquismo, si hay una relación con la menopausia precoz por lo que a estas pacientes se le debe recomendar abandonar el hábito tabáquico.

Un número significativo de pacientes no presentan ninguna causa identificada por lo que se catalogan como POI idiopático.

Los anticuerpos adrenocorticales (anti 21-OH) y los anticuerpos antitiroideos no es necesario repetirlos salvo que se presenten signos y síntomas sugestivos de patología.

Implicaciones para los familiares de pacientes con POI

Los familiares de pacientes con X frágil deben realizar estudio genético y recibir consejo genético.

En caso de POI no iatrogénico, los familiares que pueden desarrollarlo han de saber:

- Actualmente no existe ninguna prueba predictiva probada para identificar a las mujeres que pueden desarrollarlo, salvo que se detecte una mutación que esté relacionada con POI
- No existen medidas preventivas para POI
- La preservación de la fertilidad aparece como una opción prometedora, aunque faltan estudios.
- Sus riesgos potenciales de menopausia precoz deben tenerse en cuenta a la hora de la planificación familiar.

Secuelas del POI

1. La POI no tratada se asocia con una reducción de la expectativa de vida, principalmente en relación con la enfermedad cardiovascular . Deben recibir consejo para reducir los factores de riesgo cardiovascular: no fumar, ejercicio, mantener un peso saludable,...
2. Con respecto a la fertilidad, deben ser informadas de las bajas posibilidades de gestación espontánea y de la necesidad de tomar anticonceptivos si desean evitar gestación.

Han de ser informadas de que no hay intervenciones fiables que aumenten la actividad ovárica ni las tasas de concepción espontánea.

La donación de ovocitos es una opción establecida para la fertilidad en estas mujeres.

En mujeres con POI establecido, la opción de preservación de la fertilidad es nula.

3. Las mujeres deben asegurarse que los embarazos después de POI o la mayoría de las formas de quimioterapia no muestran mayor riesgo obstétrico y neonatal que la población general.

Los embarazo de ovodonación tienen mayor riesgo y han de ser manejados en unidades de obstetricia apropiadas. El screening de aneuploidias se debe basar en la edad de los ovocitos donados

Los embarazos de mujeres que han recibido radioterapia en el utero tienen alto riesgo de complicaciones obstétricas y han de manejarse en unidades de obstetricia apropiadas, al igual que la mujeres con S. Turner que tienen alto riesgo de complicaciones obstétricas y no obstétricas con control simultáneo por cardiología.

Las pacientes que han recibido tratamiento con antraciclinas o radiación cardiaca también requieren seguimiento por el cardiólogo.

Asesoramiento antes del embarazo

1. Estas pacientes antes de la donación de ovocitos han de realizar estudio genético, así como estudio adrenal y tiroideo.
2. Las pacientes expuestas a antraciclinas, altas dosis de ciclofosfamida o irradiación mediastínicas, deben realizarse un ecocardiograma antes de embarazarse y ser evaluadas por un cardiólogo.
3. Las pacientes con S. Turner han de ser asesoradas por un cardiólogo para descartar malformaciones congénitas asociadas, así como tener un examen general y endocrino adecuados previo al embarazo.
4. Todas las mujeres con POI deben tener un control previo de TA, función renal y tiroidea antes del embarazo.
5. El embarazo en algunas pacientes puede ser de tan alto riesgo que los médicos pueden considerarlo amenazante para la vida de la mujer y por tanto, inapropiado.

Consecuencias en la salud ósea

1. Asocian disminución de la densidad ósea y por tanto presentan mayor riesgo de fracturas.
2. Estas mujeres han de adoptar un estilo de vida saludable, con mantenimiento de peso adecuado, ejercicio y abandono del tabaquismo. Es aconsejable una dieta equilibrada con suplemento de Ca y vitamina D si es necesario.
3. El tratamiento hormonal sustitutivo es recomendable para mantener una buena salud, prevenir la osteoporosis y el riesgo de fracturas. Los anticonceptivos orales también son una opción terapéutica pero los efectos en la densidad ósea son menos favorables.
4. Es importante evaluar la salud ósea de estas pacientes al diagnóstico y durante el seguimiento. La evaluación de la densidad ósea mineral al diagnóstico ha de realizarse en todas las pacientes, sobre todo si tienen factores de riesgo.

5. Si la DEXA es normal y tienen un adecuado reemplazo hormonal , el valor de repetir la prueba es bajo. Pero si se diagnostica osteoporosis o se inicia tratamiento hormonal u otro tratamiento, se debe repetir cada 5 años.

Consecuencias en el sistema cardiovascular

1. Aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con POI . Medidas preventivas son el control de peso, vida saludable, ejercicio, no tabaco,...
2. Las pacientes con S. Turner deben ser evaluadas por el cardiólogo para el despistaje de cardiopatías congénitas
3. La terapia hormonal sustitutiva con iniciación temprana es altamente recomendable en pacientes con POI para el control futuro de los factores de riesgo cardiovascular y se debería continuar al menos hasta la edad promedio de la menopausia natural.
4. Al menos se deben monitorizar en estas pacientes anualmente la tensión arterial, el peso y el hábito tabáquico.

Consecuencias a otros niveles

1. Impacto negativo a nivel psicológico y calidad de vida
2. Impacto negativo sobre la sexualidad. La terapia hormonal sustitutiva (THS) puede ser un punto de partida para la normalización de la función sexual; a veces, se pueden utilizar estrógenos locales para el tratamiento del dispareunia y sequedad vulvovaginal así como para los síntomas genitourinarios en pacientes que no siguen terapia sistémica.

3. La reemplazamiento estrogénico reduce el riesgo de deterioro cognitivo en estas pacientes y es recomendable al menos hasta la edad promedio de la menopausia natural en la población general

Tratamiento

1. El tratamiento indicado es la THS cuando presentan síntomas de hipoestrogenismo. Previene los factores de riesgo cardiovascular.
2. Deben ser informadas que con la THS no se ha encontrado que aumente el riesgo de cáncer de mama antes de la edad promedio de la menopausia natural. Se ha de combinar con progestágenos para proteger el endometrio en pacientes con utero intacto.
3. Existe una fuerte evidencia de protección endometrial con contraceptivos orales. En cuanto a THS, preferencia hacia 17B-estradiol y progesterona natural micronizada. Deben realizarse revisiones anuales, sobre todo para control de las complicaciones.
4. Disponemos de datos limitados del tratamiento con andrógenos y los efectos a largo plazo no están claros. Si se comienza terapia con andrógenos debe ser evaluado a los 3-6 meses y posiblemente limitarlo a los 24 meses.

Situaciones especiales

-Las pacientes con S. Turner han de seguir tratamiento con THS para tener una mejor esperanza de vida. Está indicada también en pacientes con HTA y sobrepeso. No está contraindicada en pacientes con miomas.

-En las pacientes portadoras de BCRA y/o cáncer de mama, la THS esta contraindicada. La THS es un opción en pacientes portadoras de BCRA1y 2

sin historia personal de cáncer de mama pero con salpingo-ooforectomía profiláctica.

-Tampoco es recomendable la THS en pacientes con migraña o con historia de tromboembolismo.

-La HTA con POI no es una contraindicación para la THS, siendo los parches de estrógenos la vía de administración más indicada

- Las pacientes con historia de tromboembolismo venoso ha de ser evaluados previamente por un hematólogo, siendo la vía transdérmica la más indicada.

Pubertad inducida

-La pubertad debe ser inducida con 17 B-estradiol comenzando con dosis bajas a los 12 años con aumento gradual en 2-3 años. No hay evidencia de cual es la mejor vía de administración pero la vía transdérmica consigue niveles estrogénicos más fisiológicos y es la preferida. Comenzar con progestágenos cíclicos después de al menos 2 años de estrógenos o cuando se produzca sangrado vaginal.

-Los ACHO están contraindicados para inducir la pubertad.

3.- Comentarios:

Recomendaciones formuladas por un grupo multidisciplinar de expertos basados en la evidencia y la revisión de la literatura, dejando claro que la evidencia es limitada. Aun así, esta guía puede ser útil para el manejo de las pacientes con POI.

