

Climateric 2016;19:109-50. Parte I

Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia

R. J. BABER*, N. PANAY, A. FENTON Y EL GRUPO COLABORATIVO IMS

F.R. PÉREZ-LÓPEZ (ESPAÑA); E. STORCH (URUGUAY); P. VILLASECA (CHILE); D. SALAZAR-POUSADA (ECUADOR); C. RUEDA (COLOMBIA); K. TSEROTAS (PANAMÁ); S. LIMA (URUGUAY); P. LLANEZA (ESPAÑA); C. CASTELO-BRANCO (ESPAÑA); M. F. GARRIDO-OYARZÚN (ESPAÑA); P. PARRA- PINGEL (ECUADOR) & P. CHEDRAUI (ECUADOR)**

Resumen

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) ha elaborado en el año 2016 estas nuevas Recomendaciones sobre la salud de la mujer de mediana edad y la terapia hormonal de la menopausia (THM) para guiar a los profesionales de la salud en la optimización del manejo de las mujeres durante la transición menopáusica y después de la misma. El término THM ha sido utilizado para incluir tratamientos con estrógenos, progestágenos y regímenes combinados. Por primera vez, estas Recomendaciones incluyen grados de recomendación, niveles de evidencia y *'recomendaciones de buena práctica'* junto con una sección con referencias bibliográficas específicas. Cuando fue posible, las Recomendaciones se basaron y vincularon a la evidencia que las apoya, a no ser que no existiera evidencia de buena calidad. Se ha puesto particular atención en las evidencias científicas publicadas de 2013 en adelante, que fue la última vez que las Recomendaciones de la IMS fueron actualizadas. Se han consultado extensamente las bases de datos en busca de publicaciones de relevancia, utilizando términos clave específicos para cada área de especialidad referente a la fisiología y la medicina de la menopausia. La información también ha sido obtenida de declaraciones de consensos internacionales publicadas por organismos tales como la IMS, la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia y la Sociedad Norteamericana de Menopausia. Las Recomendaciones han sido elaboradas por expertos de la IMS, con la asistencia de colaboradores claves cuando se consideró necesario. Los expertos han tenido en cuenta para la preparación de estas Recomendaciones internacionales las variaciones geográficas en la asistencia sanitaria, prevalencia de enfermedades, y las actitudes específicas de la población, la comunidad médica, y las autoridades de salud con respecto al manejo de la menopausia. También se ha tenido en cuenta la variación de la disponibilidad y licencias de THM y otros productos.

Introducción

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) se complace en proporcionar estas nuevas

Recomendaciones basadas en evidencias científicas, sobre el uso de la terapia hormonal de la menopausia (THM). En los tres años que han transcurrido desde la publicación de nuestras

* **Correspondencia:** Profesor R. J. Baber, Obstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, The University of Sydney, Sydney, Australia; email: rod@rodbaber.com.au
(c) 2016 Sociedad Internacional de Menopausia
* Colaboradores de esta versión en español.

Recomendaciones de 2013, nuevas investigaciones sobre la salud de las mujeres de mediana edad y la reevaluación de los datos ya existentes han permitido a los médicos de todo el mundo tener mayor claridad sobre el papel de la THM, no solamente para el alivio de los molestos síntomas de la menopausia, sino también en la prevención de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Un punto de inflexión clave en este proceso ha sido la Reunión de Consenso Global patrocinada por la IMS, celebrada en París en noviembre 2012, y la publicación posterior de una concisa Declaración de Consenso Global patrocinada por las sociedades más importantes interesadas en la salud y el bienestar de las mujeres de mediana edad.

La publicación de estas nuevas y detalladas Recomendaciones IMS 2016 es muy oportuna; su formato ha cambiado desde la publicación de 2013. Ahora cada sección contiene un breve resumen de los 3 puntos claves sobre el tópico y un resumen de la forma en que la evidencia ha sido identificada y evaluada. Además es importante destacar que las actuales Recomendaciones ahora incluyen grados de recomendación, niveles de evidencia y algunos aspectos prácticos como '*Recomendaciones de buena práctica*'. Es importante tener en cuenta que los resultados que apoyan estas Recomendaciones IMS provienen de investigaciones realizadas, en gran parte, en mujeres que viven en países occidentales, por lo cual no necesariamente pueden ser aplicables directamente a otras mujeres. Las prácticas recomendables están sustentadas con referencias bibliográficas.

A lo largo de las Recomendaciones, el término THM ha sido utilizado para referirse a tratamientos que incluyen estrógenos, progestágenos y tratamientos combinados. La IMS es consciente de que en diferentes zonas geográficas también existen diferentes prioridades en la atención sanitaria, diferente prevalencia de enfermedades y actitudes públicas específicas para cada país, la comunidad médica y las autoridades de salud con respecto al manejo de la menopausia, y diferencias en la disponibilidad y licencia de productos, todo lo cual puede afectar la THM. Por lo tanto, estas Recomendaciones y los mensajes claves correspondientes ofrecen una reseña simple que sirve como plataforma

común para los temas relacionados con los diferentes aspectos del tratamiento hormonal y que pueden ser fácilmente adaptadas y modificadas de acuerdo con las necesidades locales.

Metodología

Esta Guía ha sido preparada por un grupo de expertos provenientes principalmente, pero no exclusivamente, de la IMS. Las bases de datos Medline, PubMed, el registro de Cochrane de estudios controlados, y otras bases de datos también fueron analizadas extensamente en busca de publicaciones de relevancia, utilizando términos claves y específicos para cada área de especialización en lo referente a la fisiología y medicina de la menopausia. La información también fue obtenida de las declaraciones de consenso internacionales publicadas por organismos tales como la IMS, la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS). Los autores pusieron especial atención en las nuevas publicaciones a partir de 2013 en adelante, fecha en la que habían sido actualizadas las anteriores Recomendaciones de la IMS.

Las definiciones del tipo de evidencia utilizadas en esta Guía están detalladas en el Consejo de Gobernabilidad nro. 1 del Real Colegio Británico de Obstetras y Ginecólogos. La tabla 1 muestra las definiciones de los niveles de evidencia (<1++> a <4>) y los grados de recomendación ([A], [B], [C] o [D]) utilizados para estimar el valor de los datos y la fuerza de las recomendaciones en cada sección. Las recomendaciones individuales se basaron en evidencias cuando fue posible, y se estableció el vínculo a esa evidencia que las apoya, a no ser que no existieran evidencias de buena calidad. Las áreas donde se ha proporcionado consejo por ausencia de una buena evidencia (pero basado en una extensa experiencia) están mencionadas como *recomendaciones o puntos de buena práctica* e indicados como þ.

Principios rectores de la THM para la IMS. La THM sigue siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores (SVM) y la atrofia urogenital. Otras molestias vinculadas a la menopausia, tales como dolores articulares y

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendaciones (seleccionado de las guías *Top Green* del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists UK*). *Clasificación de los niveles de evidencia.*

<1++>	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados o estudios controlados aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo
<1+>	Meta-análisis bien efectuados, revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados o estudios controlados aleatorizados con bajo riesgo de sesgo
<1->	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados o estudios controlados aleatorizados con alto riesgo de sesgo
<2++>	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios caso-control o cohorte o estudios caso-control cohorte de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgo, confusión u oportunidad y alta probabilidad de que la relación sea causal
<2+>	Estudios caso-control o cohortes bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo u oportunidad y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
<2->	Estudios caso-control o cohorte con riesgo alto de confusión, sesgo u oportunidad y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
<3>	Estudio no analítico, por ej. reporte de casos, serie de casos
<4>	Opinión del experto

Grados de recomendaciones

[A]	Por lo menos un meta-análisis, revisión sistemática o estudio controlado aleatorizado catalogado como 1++, y directamente aplicable a población objetivo; o una revisión sistemática de un estudio controlado aleatorizado o soporte de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando en general consistencia de resultados
[B]	Soporte de evidencia que incluye estudios calificados como 2++ directamente aplicable a la población objetivo, y demostrando en general consistencia de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+
[C]	Soporte de evidencia que incluye estudios calificados como 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando en general consistencia de resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++
[D]	Nivel de evidencia 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+ Recomendación de buena práctica: Recomendación de mejor práctica basada en la experiencia clínica de las guías del grupo desarrollo.

Los autores se han esforzado por tener un estilo consistente en la evaluación y en la comunicación de los datos a través de la presentación de directivas explícitas, desde el inicio del proceso de las Recomendaciones. No obstante, dado que han sido varios los autores de este documento, es inevitable que haya alguna variación en la consistencia con la que se han presentado e interpretado los datos.

musculares, variaciones del estado de ánimo, alteraciones del sueño y disfunción sexual (incluyendo la disminución de la libido) pueden mejorar con la THM. La calidad de vida y la función sexual también pueden mejorar con la THM. La administración de THM de manera individualizada (incluyendo preparaciones androgénicas cuando fuese apropiado) puede

mejorar la sexualidad y la calidad de vida en general. La opción de usar THM debe ser parte de una estrategia general, incluyendo recomendaciones sobre el estilo de vida y la dieta, el ejercicio, cese del tabaquismo, y consumo de cantidades seguras de alcohol para mantener la salud de la mujer durante la peri- y la posmenopausia. La THM debe ser individua-

lizada y confeccionada de acuerdo con los síntomas y las necesidades de prevención, los antecedentes personales y familiares, el resultado de los estudios pertinentes, y las preferencias y las expectativas de la mujer. Los riesgos y beneficios de la THM difieren para las mujeres durante la transición menopáusica en comparación con aquellas de mayor edad. La THM incluye una amplia gama de productos hormonales y vías de administración, con diferentes riesgos y beneficios potenciales. Por lo tanto, el término ‘efecto de clase’ es confuso e inapropiado. Sin embargo, la información es limitada en relación con las diferencias de riesgos y beneficios entre los diferentes productos. Las mujeres que presentan la menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad, y particularmente antes de los 40 años, tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, y pueden tener mayor riesgo de alteraciones afectivas y demencia. La THM puede reducir los síntomas y preservar la densidad mineral ósea, y se aconseja su uso al menos hasta la edad promedio de la menopausia. El asesoramiento debe incluir información sobre los beneficios y los riesgos de la THM en términos claros y comprensibles; por ejemplo, con números absolutos en vez de, o además de, los cambios porcentuales en comparación con el basal expresados como riesgos relativos (RR). Así, la mujer y el médico pueden tomar decisiones bien informadas sobre la THM. La información escrita sobre los riesgos y beneficios puede ser útil como ayuda en la toma de decisiones. La THM no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso; por ejemplo, síntomas significativos o efectos físicos de la deficiencia estrogénica. Las mujeres que reciben THM deben tener al menos una consulta anual que incluya la exploración clínica, actualización de los antecedentes médicos familiares, las pruebas pertinentes de laboratorio e imagenológicas, y discutir sobre el estilo de vida y sobre las estrategias para la prevención de las enfermedades crónicas. Actualmente no hay indicación para aumentar la frecuencia del cribado mamográfico o citológico cervical. No existen motivos para poner limitaciones obligatorias sobre la duración de la THM. Los datos del estudio Women’s Health Initiative (WHI) y otros estudios apoyan el uso seguro al menos durante 5 años en mujeres

saludables que inician el tratamiento antes de los 60 años. La continuación o no con el tratamiento debe decidirse a discreción de la paciente bien informada y el profesional de salud, dependiendo de los motivos específicos y de la estimación objetiva de los beneficios y riesgos individuales en curso. La dosificación debería basarse en la menor dosis efectiva. Las dosis bajas de THM, en comparación con las habituales, pueden reducir los síntomas y mantener la calidad de vida de muchas mujeres. Sin embargo, se necesitan datos a largo plazo referentes a las dosis menores en relación con los riesgos de fracturas o de cáncer y de la repercusión cardiovascular.

Cambios corporales en la mediana edad

El aumento de peso en la mediana edad se atribuye frecuentemente a los cambios hormonales de la menopausia. Sin embargo, tanto los estudios transversales como los longitudinales han demostrado consistentemente que no es así¹⁻³. El aumento constante de peso, de cerca de 0,5 kg por año observado en mujeres de mediana edad, está relacionado con la edad y factores ambientales, pero no con la menopausia. <2++>

Las variables asociadas con una mayor probabilidad de obesidad en mujeres en la mediana edad incluyen vivir en medio urbano, menor nivel de educación, inactividad física, mayor paridad, historia familiar de obesidad, y matrimonio a edad temprana^{4,5}. La alteración del ritmo circadiano por cambios en el horario de trabajo y la privación del sueño también contribuye al aumento de peso⁶. La relación entre depresión y aumento de peso en la mediana edad es bidireccional⁷. <2+>

El cambio del medio hormonal en la menopausia está asociado a un aumento significativo de la circunferencia de la cintura⁸ y de la masa adiposa abdominal o central^{9,10}. El aumento de la circunferencia de la cintura ocurre en relación con el último período menstrual⁸ y se ha observado un aumento significativo de la masa adiposa abdominal en estudios longitudinales de mujeres caucásicas y asiáticas^{9,10}. Durante la transición menopáusica también aumenta la masa total, el porcentaje de masa

adiposa, masa adiposa del tronco y visceral, incluso en mujeres no obesas¹⁰. La redistribución de la masa adiposa abdominal tiene como resultado la transición de un patrón ginecoide a otro androide¹¹. Algunos estudios, utilizando métodos radiológicos, han demostrado que las mujeres posmenopáusicas tienen mayor masa adiposa intra-abdominal en comparación con las premenopáusicas^{12,13}. La circunferencia de la cintura representa tanto a la masa adiposa subcutánea como a la masa adiposa visceral, y se correlaciona estrechamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular. En las mujeres, también se relaciona estrechamente con dislipidemia¹⁴. En modelos animales la depleción estrogénica facilita la acumulación de tejido adiposo abdominal y mejora con el tratamiento con estrógenos^{15,16}. <2++>

Principios rectores para el manejo de los cambios corporales en la mediana edad

La aproximación primaria para minimizar la ganancia de peso en la mediana edad es la restricción calórica y el mantenimiento de la actividad física¹⁷. También es importante el manejo de los factores asociados con la ganancia de peso, tales como la depresión. Si la depresión requiere tratamiento farmacológico, se deben evitar en lo posible las medicaciones usadas comúnmente, como la clozapina, la imipramina y la amitriptilina, que se asocian con ganancia de peso¹⁸.

La mayoría de los estudios aleatorizados controlados (EACs) demuestran una reducción de la masa adiposa central con el tratamiento estrogénico¹⁹⁻²². <1++>. En una submuestra de participantes del estudio WHI, el tratamiento con estrógenos y progestágenos (E + P) durante 3 años ayudó significativamente a mantener la masa magra corporal e impidió el cambio hacia la distribución androide²¹. Los efectos de los estrógenos exógenos son generalmente favorables en términos de composición corporal; sin embargo, la vía de administración de los mismos puede tener sutiles efectos diferentes^{23,24}. Los estrógenos orales se han asociado con pequeños, pero significativos, aumentos de la masa adiposa y una disminución de la masa magra; en cambio, la masa magra corporal y la

masa adiposa no se afectan por el estradiol transdérmico^{23,24}. Ninguna vía parece alterar la masa adiposa visceral²⁴. Los diferentes efectos de los estrógenos orales versus los estrógenos transdérmicos pueden estar relacionados con los efectos de la vía de administración sobre factores de crecimiento y la oxidación de sustratos¹⁷.

Resumen

El control y la prevención del aumento de peso son componentes esenciales del cuidado de la mujer posmenopáusica. La optimización del peso corporal debe ser considerada tempranamente en la perimenopausia para mantener la calidad de vida de la mujer. La aproximación primaria para el control ponderal debe ser fomentar dieta sana y actividad física. Contrariamente a la creencia generalizada, la THM no se asocia con aumento del peso corporal y puede prevenir la acumulación de tejido adiposo abdominal en la perimenopausia.

Mensajes clave

- El aumento absoluto del peso en la edad mediana no es atribuible a la menopausia. [B]
- Los cambios hormonales que acompañan a la menopausia se asocian con aumento de la masa adiposa corporal total y la masa adiposa abdominal, incluso en mujeres delgadas. [B]
- El mantenimiento de una dieta saludable y evitar la ingesta calórica excesiva en combinación con la actividad física son componentes importantes para el control del peso.
- La acumulación adiposa abdominal en la menopausia mejora con el tratamiento estrogénico, con reducción de la masa adiposa general, mejoría de la sensibilidad a la insulina y menor tasa de desarrollo de diabetes tipo 2. [A]

Diagnóstico de menopausia

La información proviene de consensos más que de datos y, por lo tanto, los enunciados son respaldados por Recomendaciones de Buenas Prácticas.

Definición

La menopausia se define como la última menstruación en la vida femenina; es un diagnóstico clínico retrospectivo debido a que esa última menstruación solo puede determinarse luego de 12 meses de amenorrea.

La menopausia que ocurre antes de los 40 años de edad se considera prematura, tanto si se produce de forma natural o como resultado de cirugía o alguna otra intervención (por ejemplo, quimioterapia). Las implicaciones clínicas de la menopausia antes de los 40 años de edad son diferentes que después de ese límite. Se considera que el tratamiento de la menopausia prematura es fundamental (véase la sección sobre insuficiencia ovárica prematura).

La menopausia es un evento natural e inevitable que ocurre en promedio a los 51 años de edad en mujeres caucásicas blancas, existiendo variaciones étnicas y regionales.

Etapas del envejecimiento reproductivo según el Taller +10 (STRAW+10)

La precisión del estadio del envejecimiento reproductivo es importante desde una perspectiva clínica y de investigación. Los criterios de referencia para el mismo fueron definidos por el Taller +10 de Etapas del Envejecimiento Reproductivo, STRAW+10¹ (véase la figura 1).

El recuento de folículos antrales, la medición de la hormona folículo estimulante (FSH), de la hormona antimülleriana (AMH) y de la inhibina B se incluyen como criterios complementarios. Estos últimos son de mayor importancia para el especialista en fertilidad y no son esenciales para el diagnóstico de menopausia. No se han propuesto valores de corte específicos para la AMH y la inhibina B debido a la ausencia de estandarización internacional para las mediciones de esas hormonas.

Los criterios también identifican las etapas en las que los SVM y la atrofia urogenital se hacen evidentes, aunque los síntomas de la menopausia no se utilizan para la determinación del estadio.

La terminología estándar se utiliza para identificar tres grandes etapas de envejecimiento reproductivo: reproductiva, transición menopáusica, y

posmenopausia; cada una de estas se subdivide adicionalmente en etapas temprana, pico (solamente la etapa reproductiva) y tardía. En suma, en total hay diez etapas específicas, designadas de -5 a +2. La etapa -1, por ejemplo, corresponde a la etapa tardía de la Menarquia FUM (0).

Transición menopáusica, con el criterio principal de un intervalo de amenorrea de más de 60 días y otros criterios de apoyo tales como una FSH mayor de 25 UI/l (véase la figura 1).

Las directrices STRAW+10 recomiendan esperar al menos tres meses después de una intervención quirúrgica para evaluar los criterios endocrinos, debido a que la evidencia sugiere que los niveles de FSH se elevan transitoriamente luego de la cirugía pélvica².

Aunque los SVM son síntomas cardinales de la menopausia, no se deben utilizar para estadificar a las mujeres debido a que los mismos pueden persistir durante muchos años después de la menopausia^{3,4}.

El STRAW+10 fue patrocinado por el Instituto Nacional de Envejecimiento, la Oficina de Investigación de la Salud de la Mujer, la NAMS, la Sociedad Norteamericana de Medicina Reproductiva (ASRM), la IMS y la Sociedad de Endocrinología. Los criterios STRAW+10 fueron el resultado de una reunión de expertos internacionales durante dos días, en el marco de la Reunión Anual 2011 de la NAMS¹. Estos criterios se construyeron sobre los criterios originales del ciclo menstrual del Taller del 2001 de Etapas del Envejecimiento Reproductivo (STRAW)⁵ y de la colaboración ReSTAGE que validaron criterios basados en el análisis empírico de cuatro estudios de cohorte⁶⁻⁹.

Mensajes clave

- Los datos disponibles indican que los criterios STRAW+10 se aplican a la mayoría de mujeres, pero no a todas.
- Los criterios no pueden utilizarse en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, insuficiencia ovárica prematura, mujeres que han tenido una ablación endometrial o la extirpación de solo un ovario y/o histerectomía. En esas mujeres deben utilizarse los criterios de apoyo para determinar la etapa reproductiva.

Menarquia					FUM (0)					
Estadio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA		POSTMENOPAUSIA			
	Temprana	Media	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana		Tardía	
					Perimenopausia					
Duración	variable				variable	1 a 3 años	2 años (1+1)	3 a 6 años	Esperanza de vida restante	
CRITERIO PRINCIPAL										
Ciclo menstrual	Variable a regular	Regular	Regular	Cambios sutiles en flujo/LEN GTH	Duración variable Persistente ≥ 7 días diferencia en duración en ciclos consecutivos	Intervalo de amenorrea de ≥ 60 días				
CRITERIOS DE APOYO										
Endocrino FSH AMH Inhibina B			Bajo Bajo	Variable Bajo Bajo	↑Variable Bajo Bajo	↑>25 UI/L** Bajo Bajo	↑Variable Bajo Bajo	Estabiliza Bajo Bajo		
Recuento de folículos antrales			Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Muy bajo	Muy bajo		
CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS										
Síntomas						Síntomas vasomotores, probable	Síntomas vasomotores, muy probable		Aumento de síntomas de atrofia urogenital	

** Sangre extraída los días 2-5 del ciclo ↑= el evado

** Nivel aproximado esperado basado en ensayos que utilizan estándares actuales internacionales de hipófisis⁶⁷⁻⁶⁹

Figura 1. Sistema de estadiaje del envejecimiento reproductivo de la mujer según el taller + 10 (STRAW +10). FUM, fecha de la última menstruación; FSH, hormona folículo estimulante; AMH, hormona antimülleriana. Reimpreso de Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105-14; *Fertil Steril* 2012;97:843-51; *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159-68; *Menopause* 2012;19:387-95.

- Con la existencia de nuevos estudios multiétnicos⁹⁻¹⁴, STRAW+10 proporcionó la base para la generalización del ReSTAGE en mujeres de diversas etnias, como también en fumadoras y obesas. [B]
- Los estadios de STRAW+10 se basan principalmente en los cambios de los patrones menstruales, siendo el punto esencial la última menstruación.

Insuficiencia ovárica prematura

Antecedente e introducción

La insuficiencia ovárica prematura (IOP), también conocida como menopausia prematura, se define como hipogonadismo primario antes de los 40 años de edad en una mujer con cariotipo normal y ciclos menstruales previos normales. Se caracteriza por síntomas y signos típicos de menopausia, oligomenorrea o amenorrea y una FSH en sangre mayor de 40 UI/L.

El diagnóstico de IOP puede confirmarse solo después de tener un mínimo de dos mediciones de FSH elevadas (mayores de 40 UI/l), separadas por al menos 4-6 semanas.

La incidencia de IOP espontánea es de 1% en mujeres menores de 40 años y de 0,1% en mujeres menores de 30 años¹. <2++>

La incidencia de IOP iatrogénica puede estar incrementada debido al aumento de las tasas de supervivencia luego de quimioterapia y radioterapia.

Actualmente se admite que las mujeres con IOP tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad prematura. Además, tienen deterioro de la

función endotelial², enfermedad cardíaca isquémica³, infarto cerebral isquémico⁴, mayor incidencia de fracturas osteoporóticas⁵, deterioro cognitivo⁶ y disminución del bienestar sexual⁷. <2+>

Factores etiológicos

La IOP puede ser primaria o secundaria. En la mayoría de los casos de IOP primaria la causa es desconocida. En la tabla 2 se presentan las causas de IOP⁸. <1++>

Tabla 2. Causas conocidas de insuficiencia ovárica prematura.

Primaria
Genética
anomalías cromosómicas
premutaciones FMR1
otros genes candidatos
Deficiencias enzimáticas
Enfermedades autoinmunes
Secundaria
Quimioterapia y radioterapia
Ooforectomía bilateral o menopausia quirúrgica
Histerectomía sin ooforectomía/embolización de arterias uterinas

Infecciones

En mujeres con IOP se han detectado alteraciones del cariotipo como monosomía X, mosaicismo, deleciones y rearrreglos del cromosoma X, translocaciones autosómicas del cromosoma X e isocromosomas⁹. Los estudios

genéticos asociados con IOP han detectado varios polimorfismos de nucleótido único que pre- disponen para la menopausia prematura. Un meta-análisis de variaciones genéticas e IOP muestra que una variación de la proteína morfogenética ósea 15 538A (BMP 15 538A), la premutación del gen del cromosoma X frágil que codifica la proteína correspondiente (FMR1) y una variación del gen para inhibina-alfa 769 (INH A 769) (solo en asiáticas) pueden indicar susceptibilidad para IOP¹⁰. <1++> Otros probables genes candidatos incluyen el componente 1 de la membrana del receptor de progesterona (PGRMC1), el factor 9 de diferenciación de crecimiento (GDF9) y el gen homebox de ovario de recién nacido (NOBOX)⁹.

El polimorfismo del gen del receptor de estrógeno (RE) á no se asocia con IOP¹¹. Poblaciones étnicamente diferentes pueden mostrar diferencias en las vías de regulación de genes que causan IOP, como se ha observado en mujeres chinas que se han comparado con serbias para los loci 8q22.3, HK3, BRSK1¹². <2+> Actualmente se están utilizando estudios del genoma completo; por ejemplo, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) para evaluar loci no predichos por los genes candidatos.

En algunas mujeres con IOP se pueden encontrar enfermedades autoinmunes poliglandulares. En mujeres con IOP el hipotiroidismo autoinmune, la diabetes mellitus, la insuficiencia suprarrenal y el hipoparatiroidismo ocurren con más frecuencia que en la población sin IOP¹³. <2+>

Manejo

El manejo de la IOP debe incluir una historia clínica detallada, con los antecedentes familiares, una exploración genital, análisis hormonal, estudio de cariotipo y del cromosoma frágil X, medición de anticuerpos antitiroideos y antisuprarrenales, y ecografía (tabla 3).

Además, se debe obtener información, de manera sensible y cuidadosa, sobre la presencia de sofocos, sequedad vaginal, ausencia de libido, artralgias, pérdida de la concentración, insomnio y problemas de fertilidad. La biopsia ovárica no ha demostrado utilidad diagnóstica fuera del contexto de un marco de investigación.

Tabla 3. Investigaciones sobre insuficiencia ovárica prematura

-
- Análisis hormonal: FSH, LH, estradiol, AMH, inhibina B, prolactina, testosterona, tiroxina libre, TSH, cortisol, ACTH, DHEAS
 - Cribado autoinmune para poliendocrinopatías
 - Análisis cromosómico para mujeres menores de 30 años de edad
 - Ecografía pélvica y de mama
 - Absorciometría de doble fotón (opcional) FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; AMH, hormona antimülleriana; TSH, hormona tiro-estimulante; ACTH, hormona adrenocorticotropa; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona.
-

Opciones terapéuticas

Las mujeres con IOP deben recibir tratamiento hormonal luego de excluir contraindicaciones; por lo general necesitan dosis mayores de estrógenos en comparación con mujeres menopáusicas mayores de 40 años de edad. Las dosis recomendadas de estrógenos son: 17 β - estradiol 2 mg/día, 1,25 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC), estradiol transdérmico 75-100 μ g/día o 10 μ g de etinilestradiol¹⁴. El objetivo es alcanzar niveles promedio de estradiol sérico característicos de mujeres con ciclos menstruales regulares, aproximadamente 100 pg/ml (400 pmol/l)¹⁵. Se puede administrar progesterona micronizada como régimen cíclico (200 mg durante 12 días cada mes) o régimen continuo de 100 mg por día durante más de dos años desde la última menstruación.

Se puede usar píldoras anticonceptivas combinadas de estrógeno/progestágeno (ACO), ininterrumpidamente hasta la edad esperada de la menopausia, pero se carece de datos respecto al impacto sobre los huesos y la enfermedad cardiovascular. Datos de estudios aleatorizados pequeños referentes a marcadores indirectos sugieren que la mineralización de los huesos y los efectos metabólicos son más favorables con la THM en comparación con los ACO. <1->

La terapia hormonal no es anticonceptiva, a menos que el estrógeno sea combinado con un sistema intrauterino con levonorgestrel; por lo tanto, puede ser más práctico utilizar el ACO durante los primeros años tras el diagnóstico de IOP en quienes desean evitar un embarazo.

En mujeres con la libido disminuida, especialmente en mujeres ooforectomizadas, se puede prescribir testosterona en gel o en parches. <2++> Sin embargo, debido a la ausencia de opciones autorizadas para su uso en mujeres, puede ser necesario utilizar productos para hombres y usarlos a dosis inferiores en las mujeres (véase la sección sobre andrógenos).

Las mujeres con IOP tienen un 5-15% de posibilidades de tener un embarazo en forma espontánea. El mecanismo fisiopatológico más frecuente que impide la ovulación y el embarazo es la inapropiada luteinización folicular¹⁶.

Los estrógenos exógenos tienen efectos beneficiosos sobre la ovulación y la fertilidad. Sin embargo, la ovulación solo parece ocurrir en mujeres cuyas concentraciones séricas de FSH estén por debajo de 15 UI/l¹⁷. El tratamiento con gonadotropinas es ineficaz para lograr ovulación y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) no mejoran las tasas de ovulación. <2+>

La fertilización in vitro (FIV) con ovocitos de donante es una opción terapéutica apropiada para mujeres con IOP. <1+>

En aquellas mujeres que han recibido quimioterapia o radioterapia, la FIV con embriones previamente congelados ofrece la mayor probabilidad de un futuro embarazo¹⁸.

La terapia con ovocitos maduros congelados es menos apropiada que usar embriones congelados. <3>

La criopreservación y el trasplante de tejido ovárico fresco están dando lugar a un número creciente de embarazos. <3>

Un meta-análisis (24 artículos desde 1980 a 2013) comunica que la transposición ovárica en mujeres con cáncer se asocia a preservación significativa de la función ovárica¹⁹. <1>

Mensajes clave

- La IOP se define como un hipogonadismo primario en mujeres menores de 40 años que previamente tenían ciclos menstruales.
- El diagnóstico de IOP se confirma por el hallazgo de niveles de FSH mayores de 40 UI/l en dos ocasiones separadas por 4-6 semanas.
- La IOP debe ser tratada de manera efectiva para evitar aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, deterioro de la función cognitiva, demencia y enfermedad de Parkinson. [B]
- La evaluación de IOP debe incluir un análisis hormonal, cribado para causas autoinmunes, estudio del cariotipo, pruebas de premutación de cromosoma X frágil y ecografía pélvica.
- La mujer debe ser informada del diagnóstico con empatía, de manera sensible y cuidadosa, y recibir información y consejos adecuados.
- El pilar del tratamiento es la terapia hormonal con estrógeno, progesterona y posiblemente testosterona, que debe ser continua, al menos hasta la edad promedio de la menopausia natural. [B]
- El tratamiento con ACO o THM puede inducir la ovulación en pacientes con IOP si los niveles de la FSH disminuyen. [C]
- La THM no debe considerarse como método anticonceptivo.
- No debe utilizarse rutinariamente la estimulación ovárica con drogas, como el citrato de clomifeno, o con gonadotropinas, porque estas no han demostrado beneficio. [B]
- La FIV con ovocitos/embriones de donantes tiene una tasa alta de éxito [A] pero no es recomendable para todas las mujeres con IOP.

Estilo de vida, dieta y ejercicio

La promoción del estilo de vida saludable requiere un acercamiento multidisciplinario,

comenzando en los colegios hasta llegar a los lugares de trabajo, involucrando a la industria alimenticia y publicitaria, y también a las aseguradoras médicas y autoridades de salud. Se requiere un nuevo paradigma en la relación médico-paciente, en el que el/la médico/a se hace más un/a asesor/a y la paciente toma responsabilidad de su propia salud.

En mujeres físicamente activas se observa un mejor perfil metabólico, equilibrio, fuerza muscular, cognición y calidad de vida. <2+> También son significativamente menos frecuentes los eventos cardíacos, los accidentes vasculares, las fracturas y el cáncer de mama y colon. <2+> Los beneficios del ejercicio sobrepasan sus posibles consecuencias adversas: cuanto más, mejor; pero en exceso, puede causar daño¹. <1+>

La obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m², afecta a cerca del 20% de la población en muchas partes del mundo y se está convirtiendo en un problema creciente en los sectores socioeconómicos más bajos y también entre los niños. Puede asociarse con resistencia a la insulina que no solo aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes, sino que también aumenta el riesgo de cáncer de mama, colon y endometrio². <2++>

Mensajes clave

- Se recomienda el ejercicio regular para reducir la mortalidad general y cardiovascular. [B]
- La recomendación óptima de ejercicio es de al menos 150 minutos de ejercicio de intensidad moderada por semana. Dos sesiones semanales adicionales de ejercicios de resistencia pueden proporcionar beneficio adicional. [B]
- La intensidad recomendada de actividad aeróbica debe tener en cuenta la capacidad de la persona mayor.
- La pérdida de peso de solo el 5-10% es suficiente para mejorar muchos de los problemas asociados con el síndrome de resistencia a la insulina. [B]
- Los componentes básicos de una dieta saludable son varias raciones/día de frutas

y verduras, fibras de legumbres, pescado dos veces por semana y baja grasa total (pero se recomienda el uso de aceite de oliva). El consumo de sal debe ser limitado y la cantidad diaria de alcohol no debe exceder de 30 g para el hombre y 20 g para la mujer.

- Se debe evitar fumar. [A]
- Las modificaciones de estilo de vida incluyen mantener relaciones sociales, y ser física y mentalmente activa.

Uroginecología

El tracto genital y el urinario inferior tienen un origen embriológico común en el seno urogenital y ambos son sensibles a los efectos de las hormonas sexuales femeninas a lo largo de la vida¹. El estrógeno tiene un papel importante en la función del tracto urinario inferior, y existen receptores de estrógeno y progesterona en la vagina, la uretra, la vejiga y la musculatura del piso pélvico. Consecuentemente, la terapia con estrógenos puede ser útil en el manejo de la disfunción del piso pélvico. <2>

Incontinencia urinaria

El papel de los estrógenos sistémicos en el manejo de mujeres posmenopáusicas con síntomas del tracto urinario inferior ha sido investigado en tres grandes estudios epidemiológicos que examinaron el uso de THM con estrógeno/progestágeno combinado y solo estrógeno²⁻⁴. En todos estos estudios se encontró que la THM con estrógeno incrementa el riesgo de desarrollar tanto incontinencia urinaria de esfuerzo como de urgencia, y en aquellas mujeres que tenían incontinencia urinaria en condiciones basales los síntomas incrementaron con el tratamiento. Al mismo tiempo, se produce un deterioro de la calidad de vida.

Un reciente meta-análisis realizado por el grupo Cochrane⁵ evaluó los efectos de la terapia con estrógenos sobre el tracto urinario inferior basado en 33 estudios, incluyendo 19.313 mujeres con incontinencia (1262 de ellas en estudios de administración local), de las cuales 9417 recibieron terapia con estrógeno. La administración sistémica de estrógeno sintético solo o EEC resultó en empeoramiento de la

incontinencia en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo (RR)^{1,32}; intervalo de confianza (IC) del 95% 1,17-1,48); aunque los resultados están fuertemente influidos por el tamaño del estudio WHI6. Cuando se considera la terapia combinada, hubo un efecto similar de empeoramiento de la incontinencia en comparación con el grupo placebo (RR 1,11; IC del 95% 1,04-1,18). Algunos indicios sugieren que el uso de terapia con estrógenos locales puede mejorar la incontinencia (RR 0,74; IC del 95% 0,64-0,86) y en general hubo de una a dos micciones menos en 24 horas y menor frecuencia y urgencia miccional. <1+>

Vejiga hiperactiva

Los cambios de estilo de vida y el reentrenamiento vesical han demostrado ser efectivos para los síntomas de hiperactividad vesical⁶. <1+> En una revisión de diez estudios aleatorizados placebo-control, se comunicó que el estrógeno sistémico no fue superior al placebo cuando se consideran los síntomas de urgencia, frecuencia o nocturia, a pesar de que la administración de estrógeno vaginal fue superior al placebo para los síntomas de urgencia⁷. También hay resultados sugiriendo que la terapia combinada con una droga antimuscarínica puede ser beneficiosa⁸ y las guías actuales del Consultor Internacional de la Incontinencia (CII) también sugieren que la terapia local con estrógenos puede ser beneficiosa⁹. <2+>

Incontinencia urinaria de esfuerzo

Los resultados disponibles demuestran que las mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo se benefician del entrenamiento de la musculatura del piso pélvico⁶. <1+> La duloxetina puede actuar sinérgicamente con la terapia conservadora⁸ <2+>, aunque algunas mujeres finalmente requerirán cirugía, siendo actualmente popular la colocación de mallas retropúbicas o transobturatrices¹⁰. <1+>

Una revisión de 8 estudios prospectivos controlados y 14 no controlados concluye que la terapia con estrógeno no es efectiva para la incontinencia urinaria de esfuerzo, pero puede ser útil para los síntomas de urgencia y frecuencia¹¹. Estos resultados están apoyados por los hallazgos de la⁹. <2+>

Los estrógenos para el manejo de infecciones recurrentes del tracto urinario

La terapia con estrógeno ha demostrado disminuir el pH vaginal y revertir los cambios microbiológicos que ocurren en la vagina después de la menopausia¹² y ser útil, además, en la prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario^{13,14}. Una revisión Cochrane ha investigado el papel de los estrógenos en el manejo de las infecciones recurrentes del tracto urinario inferior en nueve estudios que incluyen 3345 mujeres. Los estrógenos orales fueron efectivos (RR 1,08; IC del 95% 0,88-1,33). Dos pequeños estudios encontraron que los estrógenos por vía vaginal reducen el número de infecciones en comparación con el grupo placebo (RR 0,25; IC del 95% 0,13-0,50; y RR 0,64; IC del 95% 0,47-0,86, respectivamente)¹⁵. <1+>

Atrofia urogenital

Aunque la evidencia apoyando el uso de estrógeno en la disfunción del tracto urinario inferior es controvertida, hay numerosos datos que apoyan su uso en la atrofia urogenital¹⁶, siendo la vía vaginal la que se asocia con mayor alivio de los síntomas al mejorar la sequedad vaginal, el prurito y la dispareunia, y presentar mejora en los hallazgos citológicos¹⁷. Un meta-análisis sobre tratamiento con estrógeno intravaginal para el manejo de atrofia urogenital del grupo Cochrane en 2003¹⁸, que incluyó 16 estudios y 2129 mujeres, demostró que el estrógeno intravaginal fue superior al placebo en términos de eficacia, a pesar de que no hubo diferencias entre los tipos de formulación. Catorce estudios compararon la seguridad entre los diferentes preparados vaginales, demostrando mayor riesgo de estimulación endometrial con EEC en comparación con el estradiol. <1+>

Mensajes clave

- Los síntomas como sequedad vaginal, dolor, dispareunia, frecuencia urinaria, nocturia y urgencia son muy frecuentes en mujeres posmenopáusicas.
- La prevalencia de incontinencia urinaria aumenta con la edad de la mujer.
- Existe una gran variedad de síntomas y signos de envejecimiento urogenital.

- La pérdida de lubricación y los cambios hormonales pueden producir disfunción sexual. El tratamiento de esta situación mejora la calidad de vida, no solamente de la mujer sino también de su pareja.
- Los síntomas urogenitales responden bien a los estrógenos. [A]
- Con frecuencia se requiere de tratamiento a largo plazo, ya que los síntomas pueden reaparecer al suspender la terapia. No se ha identificado riesgo sistémico con el uso local de estrógenos de baja potencia/baja dosis. [B]
- El uso de THM sistémica parece que no evita la incontinencia urinaria y no es preferible en comparación con los estrógenos locales a baja dosis en el manejo de atrofia urogenital o infecciones recurrentes del tracto urinario inferior. [B]
- Para tratar los síntomas de vejiga hiperactiva se recomiendan como terapia de primera línea los cambios de estilo de vida y el reentrenamiento vesical.
- Las drogas antimuscarínicas combinadas con estrógenos locales constituyen el tratamiento médico de primera línea en la mujer posmenopáusica con síntomas sugestivos de hiperactividad vesical. [A]
- En primera instancia toda mujer que adolece de incontinencia urinaria de esfuerzo se beneficiaría del entrenamiento de los músculos del piso pélvico.
- La duloxetina puede funcionar sinérgicamente con la terapia conservadora. Sin embargo, algunas mujeres finalmente requerirán cirugía, siendo la técnica más popular la colocación de mallas retropúbicas o transobturatrices.
- Actualmente no hay un papel relevante para la terapia con estrógenos sistémicos en mujeres con incontinencia urinaria pura de esfuerzo. [A]

Osteoporosis posmenopáusica

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por la disminución

de la fuerza del hueso y el riesgo de presentar una fractura al caer desde su propia altura (fractura por fragilidad). La fuerza ósea está determinada por la combinación de la densidad mineral ósea (DMO) y la integridad de la microarquitectura. La osteoporosis posmenopáusica resulta del fracaso en alcanzar el pico de densidad ósea, la pérdida ósea acelerada después de la menopausia, la pérdida ósea relacionada a la edad o una combinación de factores. La privación estrogénica de la posmenopausia causa pérdida ósea acelerada.

A pesar de que la salud esquelética es una función de predisposición genética, puede ser modificada por factores de estilo de vida como dieta, ejercicios con cargas y evitar sustancias tóxicas para el hueso¹. <1+>

La fractura de cadera es responsable de un alto porcentaje de coste económico para los sistemas sanitarios relacionados con la osteoporosis, aunque otras fracturas relacionadas con la osteoporosis, particularmente las vertebrales, son responsables de una considerable morbilidad². <1+>

Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico de osteoporosis se basa en la evaluación de la DMO mediante absorciometría de doble fotón (DEXA). El valor obtenido se compara con el pico máximo de densidad ósea y se expresa mediante el T-score. La osteoporosis se define por una densitometría con un T-score de - 2,5 o la presencia de una fractura por fragilidad. La evaluación de la DMO no es una herramienta de cribado costo-efectiva para la población, siendo más bien para aplicación selectiva, basada en la edad y otros factores de riesgo como el antecedente personal o familiar de fracturas, antecedente de amenorrea o IOP, IMC, dieta, tabaquismo, abuso de alcohol, uso de medicación tóxica para el hueso y existencia de artritis reumatoide³. <1+> La probabilidad de fractura en 10 años en un individuo puede ser estimada usando un modelo que integra varios factores de riesgo para fractura, como es el algoritmo FRAX® desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, disponible en internet (www.sheffield.ac.uk/FRAX/). La sensibilidad del modelo FRAX se ha cuestiona-

do en la menopausia temprana debido a su menor sensibilidad que en mujeres mayores⁴. Una evaluación apropiada de las fracturas prevalentes y las causas secundarias de osteoporosis debe preceder a cualquier decisión terapéutica.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de la fractura. La selección de la terapia debe basarse en el balance de efectividad, riesgo y costo. Los umbrales de intervención para la terapia pueden basarse en la probabilidad específica por país de fractura en 10 años. Alternativamente, el tratamiento puede ser aplicado a todas las pacientes con fractura por fragilidad o que tengan un T-score de $\leq 2,5$ (osteoporosis) o un T-score de $< -1,0 > -2,5$ (osteopenia) con factores de riesgo adicionales. El control de la terapia mediante DEXA seriada debería ser interpretado con cautela y tener en cuenta el sitio evaluado, el intervalo de tiempo, las expectativas de la droga específica y el valor del menor cambio significativo calculado para equipos específicos y operador.

Opciones terapéuticas

Terapia hormonal menopáusica

La THM disminuye la incidencia de todas las fracturas, incluyendo las vertebrales y de cadera, incluso en mujeres que no tienen riesgo elevado de fractura⁵. <1++> La THM es la única terapia disponible con eficacia comprobada para la reducción de fracturas en pacientes con osteopenia.

A pesar de que la THM previene fracturas a cualquier edad después de la menopausia, la edad de inicio de la misma es importante⁶. En el grupo de edad de 50 a 60 años o dentro de los 10 años después de la menopausia, los beneficios de la THM sobrepasan probablemente cualquier riesgo y puede ser considerada como terapia de primera línea⁷. <1+> Para poder iniciar la THM en el grupo de edad de 60 a 70 años se requerirá de un cálculo individual de los riesgos/beneficios, la droga disponible y la dosis baja más efectiva⁸. (1+) No debe iniciarse la THM después de los 70 años. No hay límite determinado para la duración de la THM siempre que su uso esté en concordancia con los objetivos del trata-

miento. <4> Esto es importante, ya que el efecto protector que tiene la THM sobre la DMO disminuye a una tasa imprevisible una vez se suspende; sin embargo, cierto grado de protección contra el riesgo de fractura puede permanecer después de suspender la THM⁹. <1+> Por lo tanto, continuar con la THM con el único propósito de prevención de fracturas debe tener en cuenta el riesgo de fractura y otros posibles beneficios y riesgos a largo plazo. La evidencia del efecto protector sobre fracturas de la THM está limitada a las dosis estándares de EEC y acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrados por vía oral. La evidencia disponible sobre protección contra la pérdida de DMO está disponible para dosis más bajas que los estándares para administración oral (EEC y 17 β -estradiol) y transdérmica (17 β -estradiol)¹⁰. <1+>

En un EAC¹¹, la tibolona, un preparado sintético metabolizable a moléculas con afinidad para los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos, previno las fracturas vertebrales y no vertebrales. <1+> En mujeres con útero, el efecto estimulador de los EEC sobre el endometrio puede ser contrarrestado por un SERM llamado bazedoxifeno. Esta combinación, también conocida como complejo estrogénico tejido específico, ha demostrado prevenir la pérdida ósea asociada a la menopausia, pero el efecto sobre la reducción de fracturas aún no ha sido determinado¹². <1+>

Calcio y vitamina D

Las mujeres posmenopáusicas requieren una ingesta dietética de referencia (IDR) de 1000 a 1500 mg de calcio elemental. El suplemento de calcio debe restringirse para cubrir el déficit entre la ingesta dietética y la IDR y para pacientes de alto riesgo de fractura que están siendo tratadas¹³. <4> Los suplementos rutinarios de calcio dietético no están justificados en términos de eficacia, seguridad y economía de la salud. El exceso de suplementación de calcio se puede asociar con un incremento en el riesgo cardiovascular, desarrollo de cálculos renales y estreñimiento¹⁴. <2->

La IDR para vitamina D es de 800 a 1000 UI en el periodo posmenopáusico. Como la mayor fuente de vitamina D es dependiente de la exposición

a luz solar, la necesidad de suplementación puede variar. En algunas personas puede ser de utilidad la medición en sangre de los niveles de 25-hidroxivitamina D¹⁵. <4> La suplementación de vitamina D ha demostrado, de manera independiente, disminuir el riesgo de fractura y de caídas en pacientes ancianas¹⁶. <2->

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea con eficacia comprobada en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera^{17,18}. <1++> Algunos aspectos sobre seguridad son relevantes. Se ha sugerido una asociación entre fracturas atípicas de cabeza de fémur y la sobresupresión del recambio óseo en pacientes tratadas con bisfosfonatos durante más de 3-5 años. Se puede considerar un periodo libre de medicación después de 3 años de tratamiento con ácido zoledrónico intravenoso o 5 años de terapia oral con alendronato, si la DMO aumenta a un T-score en la DEXA de más de -2,5 y en ausencia de cualquier fractura¹⁹. <4> La osteonecrosis de la mandíbula relacionada a bisfosfonatos es una complicación rara y generalmente ocurre cuando las dosis usadas son mayores a las recomendadas para prevenir fracturas²⁰. <4> No existe evidencia de que los bisfosfonatos eviten fracturas en pacientes osteopénicas.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), raloxifeno y bazedoxifeno, reducen las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales prevalentes²¹. <1+> El bazedoxifeno previene las fracturas de cadera en un selecto grupo de mujeres con alto riesgo de fractura de cadera²². <1-> El raloxifeno previene el cáncer de mama RE-positivo en mujeres con osteoporosis. Los SERMs no alivian los síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) es un agente anabólico que reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales a través de la estimulación de la formación de hueso²³. <1+>

La PTH está indicada en casos severos de osteoporosis o en pacientes que sufran fracturas y estén recibiendo terapia. La PTH se administra como una inyección subcutánea diaria por un máximo de 18 meses. Después de este periodo, se debe considerar el uso de un agente antirresortivo. El uso de la PTH se ha limitado debido a que tiene un costo mucho mayor que otros agentes disponibles. El tratamiento previo con un bisfosfonato mitiga el efecto de la PTH usada posteriormente.

Ranelato de estroncio

El tratamiento con ranelato de estroncio reduce significativamente el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales en pacientes con osteoporosis, independientemente de si hay o no antecedente de fracturas o la edad²⁴. <1+> Las recientes preocupaciones acerca de la seguridad cardiovascular han limitado su uso, y se ha dejado para casos severos de osteoporosis en pacientes con bajo riesgo de enfermedades cardiovasculares²⁵. <2->

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa sobre el ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B (RANKL). A la dosis de 60 mg subcutáneo cada 6 meses, disminuye significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera²⁶. <1++> En general, el denosumab es seguro y bien tolerado.

Mensajes clave

- La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la resistencia del hueso, lo que conlleva a un riesgo de sufrir fracturas al caer incluso con el peso propio del individuo.
- La osteoporosis es definida a través de la DEXA como un T-score de $\leq -2,5$ o la presencia de fracturas por fragilidad.
- Se puede estimar la probabilidad de fracturas a 10 años usando un modelo que integra varios factores de riesgo para fracturas como el algoritmo FRAX®. [A]

- Los umbrales para decidir realizar terapia o no, se basan en el riesgo de fracturas a 10 años pero deberán ser específicos para cada país.
- Como alternativa se puede ofrecer tratamiento a todas las pacientes con fracturas por fragilidad o un T-score de $\leq -2,5$ (osteoporosis) o un T-score $< -1,0 > -2,5$ (osteopenia) con factores de riesgo adicionales. [A]
- Una adecuada evaluación de las fracturas y causas secundarias de osteoporosis debe preceder a las decisiones terapéuticas.
- Los cambios en el estilo de vida deben ser parte de la estrategia de tratamiento. [A]
- La selección de la terapia farmacológica debe estar basada en un balance entre la efectividad, los riesgos y los costos.
- La THM es la terapia más apropiada para la prevención de fracturas en la menopausia temprana. [A]

Piel, cartílago y tejido conectivo

El efecto de los estrógenos sobre el hueso es bien conocido; no así aquellos sobre la piel, el cartílago y el tejido conectivo.

Cartílago

Aunque no se ha encontrado una clara asociación entre el tiempo de la exposición a estrógenos y el riesgo de artrosis <2+>, el dolor músculo-articular es uno de los síntomas más comúnmente experimentados por las mujeres menopáusicas¹. <1+> Los discos intervertebrales se adelgazan después de la menopausia y las mujeres muestran un importante aumento en la prevalencia e incidencia de artrosis, en comparación con los hombres. Además, la artrosis femenina es más probable que sea progresiva y sintomática. <2+>

Se han identificado receptores de estrógenos (RE α y RE β) en los condrocitos, y estudios recientes también han demostrado su presencia en los sinoviocitos. Varios estudios en animales y preclínicos han demostrado los efectos protectores de los estrógenos sobre el cartílago². La degradación del cartílago es menor en mujeres que están recibiendo tratamiento con el SERM levormeloxifeno o la THM³. El estudio WHI comunicó una reducción del 45% en la tasa de

cirugía articular en aquellas mujeres que tomaron THM en comparación con el placebo⁴. <1+>

Piel

Se han detectado receptores de estrógenos en muchos elementos propios de la piel, como los queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, folículos capilares y glándulas sebáceas, de tal manera que la disminución de estrógenos en la menopausia tendrá efectos importantes sobre la salud de la piel. Los estudios han mostrado que después de la menopausia, la piel se adelgaza y pierde elasticidad. El tratamiento con estrógenos mejora la textura de la piel, la capacidad de retención de agua, el contenido de colágeno de la dermis y la elasticidad⁶. <1+>

Ligamentos y tendones

Aún no está claro el efecto de los estrógenos sobre la función y salud de los ligamentos y tendones. Las mujeres que están bajo THM muestran menor rigidez del tendón, y tendencia a presentar mayor densidad y tasa de recambio de las fibras de colágeno⁷. <1+>

Mensajes clave

- Los estrógenos tienen efecto sobre el tejido conectivo de todo el cuerpo. [A]
- El marcado predominio de la artrosis poliarticular en las mujeres, y especialmente después de la menopausia, sugiere que los esteroides sexuales femeninos son importantes para la homeostasis del cartílago. [B]
- La degradación del cartílago y la necesidad de cirugía para reemplazos articulares es menor en usuarias de THM. [A]
- La menopausia se asocia con un importante número de cambios en la salud de la piel que podrían reducirse con el uso de THM o terapia tópica con estrógenos. [A]

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres posmenopáusicas. Las principales medidas de prevención primaria son dejar de fumar, perder peso, reducir la presión arterial, ejercicio

aeróbico regular y control de lípidos y diabetes¹. <1-> Las estrategias de prevención primaria que son eficaces en los hombres, como el uso de aspirina y estatinas, en las mujeres no proporcionan protección para la enfermedad coronaria, la mortalidad cardiovascular o la mortalidad por todas las causas². <1++>

La THM puede mejorar el perfil de riesgo cardiovascular a través de sus efectos beneficiosos sobre la función vascular, los niveles de lípidos y el metabolismo de la glucosa; también se ha demostrado que reduce la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus². <1+>

La terapia con estrógeno puede ser cardioprotectora si se inicia alrededor de la menopausia (a menudo denominado como la ‘ventana de oportunidad’ o hipótesis del ‘momento apropiado’), pues existen resultados consistentes al respecto;³ pero puede ser perjudicial si se inicia 10 años después de la menopausia⁴. <1+> En las mujeres de 50-59 años incluidas en el estudio WHI se observó una reducción de la enfermedad coronaria (HR [hazard ratio, cociente de riesgo] 0,65; IC del 95%: 0,44-0,96). El riesgo de infarto del miocardio también se redujo significativamente (HR 0,60, IC del 95% 0,39-0,91)⁵. <1+> Sin embargo, en este grupo de edad, las mujeres del estudio WHI que recibieron estrógeno–progestágeno (EEC + AMP) no obtuvieron beneficio general sobre la enfermedad coronaria (HR 1,27; IC del 95% 0,93-1,74)⁵. En las mujeres con menos de 10 años desde la menopausia que recibieron EEC + AMP se comunicó una reducción no significativa de la enfermedad coronaria (HR 0,90; IC del 95% 0,56-1,45), lo que sugiere una potencial atenuación del beneficio coronario con este particular régimen de uso continuo de progestágeno⁵. <1->

Los meta-análisis de EACs, incluyendo los datos del estudio WHI, han demostrado una reducción de la enfermedad coronaria y de la mortalidad en mujeres menores de 60 años tratadas con estrógenos^{6,7}. <1++> Los resultados acumulados del estudio WHI demostraron una reducción en la mortalidad por cualquier causa en el grupo de 50-59 años de edad tratadas solo con estrógeno y estrógeno–progestágeno, aunque sin alcanzar significación

estadística (RR 0,78; IC del 95% 0,59-1,03 para los estrógenos; RR 0,88; IC del 95% 0,70-1,11 para el estrógeno-progestágeno)⁵. Cuando se combinaron los datos sobre mortalidad por la enfermedad coronaria y los resultados con EEC + AMP de los dos estudios WHI, hubo una reducción significativa del 30% en la mortalidad por todas las causas. La combinación de los datos proporcionó eventos suficientes para llegar a diferencias significativas⁸. <1+> Varios meta-análisis han tenido resultados similares^{6,7,9,10}. Un reciente análisis del grupo Cochrane demostró que en las mujeres con menos de 10 años de menopausia hubo una reducción de la mortalidad por todas las causas (RR 0,70 IC del 95% 0,52-0,95) y de la cardiovascular (RR 0,52 IC del 95%: 0,29-0,96)¹¹. <1+> Un estudio observacional de Finlandia recientemente comunicó que los compuestos de estradiol (oral y transdérmico), con y sin progestágeno, reducen significativamente la mortalidad coronaria y por todas las causas (12-54%)¹². Hay que destacar que aunque en este estudio el mayor tiempo de uso disminuyó la mortalidad, la edad de inicio no tuvo diferencia¹². <2 ++>

Los tres estudios prospectivos más recientes sobre THM y enfermedad coronaria son los llamados DOPS¹³, KEEPS¹⁴ y ELITE¹⁵. El Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) evaluó mujeres jóvenes en el inicio de la menopausia que recibieron, prospectivamente sin cegamiento, durante 10 años, una dosis estándar de estradiol y noretisterona o ningún tratamiento, y con un seguimiento de 16 años¹³. Los resultados incluyen reducciones significativas en la mortalidad y en hospitalizaciones por infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva.

<1+>

El Estudio Kronos de Prevención Temprana de Estrógeno (KEEPS) no demostró una diferencia entre el tratamiento con EEC 0,45 mg, 0,05 mg de estradiol transdérmico y el placebo en términos de resultados medibles intermedios como grosor de la íntima-media de la arteria carótida y calcio coronario¹⁴. Estas mujeres sanas y jóvenes prácticamente no tenían aterosclerosis y es posible que no tuvieran suficiente progresión en los cuatro años para detec-

tar diferencias entre los grupos. <1> El Estudio Clínico de Intervención Temprana versus Intervención Tardía con Estradiol (ELITE)¹⁵ analizó los efectos de 1 mg de estradiol oral y el placebo en dos grupos de mujeres, uno con menos de 6 años desde la menopausia y otro con más de 10 años desde la menopausia. Este estudio demostró una reducción del grosor de la íntima media de la arteria carótida en las mujeres más jóvenes y sin cambios en el grupo de mayor edad, lo que confirma que el 'momento' de inicio del tratamiento con estrógenos es importante para influir en la progresión de la enfermedad coronaria¹⁵. <1+>

La iniciación de THM en mujeres mayores de 60 años de edad o aquellas que tienen más de 10 años desde la menopausia puede asociarse con mayor riesgo de eventos coronarios. <1+> Sin embargo, los datos acumulados de 13 años del estudio WHI y el reciente análisis de Cochrane no demuestran un aumento significativo de la mortalidad por la enfermedad coronaria en los grupos de mayor edad <1->; y hubo un incremento de trombosis venosa y accidente cerebrovascular en los grupos de mayor edad que iniciaron THM oral^{5,11}. <1+> Los resultados sugieren que el uso concomitante de estatinas puede reducir el riesgo de trombosis venosa después de iniciar la THM en mujeres mayores de 60 años¹⁶. <2 ++>

Mensajes clave

- La iniciación de terapia de estrógeno reduce el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas solo en mujeres de menos de 60 años de edad que tuvieron recientemente su menopausia y sin evidencia de enfermedad cardiovascular. [A]
- Los resultados referentes al uso de tratamiento oral combinado continuo con estrógeno-progestágeno diario son menos contundentes, pero otros regímenes de terapia combinada parecen ser cardioprotectores, como lo demuestran los estudios danés y finlandés. [A]
- La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en mujeres. El más

reciente análisis de Cochrane, otros meta-análisis, y los resultados de 13 años de seguimiento del estudio WHI demuestran una consistente reducción en todas las causas de muerte en mujeres que inician la THM antes de los 60 años y/o dentro de los 10 años de la menopausia. [A]

- No se recomienda iniciar la THM después de los 60 años únicamente como prevención primaria de la enfermedad coronaria. [A]

Accidente cerebrovascular

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico está relacionado con la edad, aunque es un evento raro antes de los 60 años¹. Su incidencia puede aumentar cuando la THM se inicia en mujeres de más de 60 años, pero no está asociado con riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico. <1+> El inicio de THM en mujeres de menos de 60 años y/o menos de 10 años desde la menopausia no tiene efecto alguno sobre el riesgo de accidente cerebrovascular, según los datos de seguimiento de 13 años del estudio WHI y el análisis Cochrane^{2,3}. <1+> El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico con THM estaría relacionado exclusivamente con el tratamiento oral, teniendo las dosis inferiores un menor riesgo y sin riesgo con el uso de terapia transdérmica⁴, lo que sugiere un mecanismo trombótico primario⁵. <2->

Coagulación, tromboembolismo venoso y THM

El tromboembolismo venoso (TEV) es el efecto adverso más frecuente del tratamiento con estrógenos orales en mujeres posmenopáusicas tempranas. El riesgo de episodios tromboembólicos venosos graves relacionado al uso de THM aumenta con la edad (aunque es poco frecuente en mujeres de bajo riesgo de menos de 60 años) y también se asocia positivamente con la obesidad y la trombofilia. Los estudios epidemiológicos no han encontrado ningún aumento del riesgo de TEV con el uso de estrógenos transdérmicos. Por los datos disponibles, también el tipo de progestina usado con el estrógeno es de gran

importancia. Todos estos resultados están apoyados por resultados biológicos. El uso de estrógenos transdérmicos con progesterona podría ser más seguro en lo que respecta al riesgo de TEV, especialmente en mujeres con alto riesgo.

La incidencia de TEV (tanto trombosis venosa profunda como embolia pulmonar) se estima que es de uno a dos casos por 1000 años-mujer¹⁻³. El riesgo de TEV aumenta considerablemente con la edad. Los factores de riesgos comunes para el desarrollo de TEV incluyen la obesidad, el antecedente personal de trombosis (superficial o profunda) y la trombofilia genética^{1,4}.

Trombosis venosa y terapia con estrógeno oral con o sin progestágeno

La incidencia de TEV es más alta durante el primer año de tratamiento con estrógeno oral, con o sin progestágeno, según indican los resultados de EACs y estudios observacionales^{5,6}. El inicio de la THM en mujeres mayores, y en menor grado el uso continuo de THM, se asocian con un aumento del riesgo de TEV en comparación con las no tratadas. En el grupo de mujeres de 50-59 años del estudio WHI, el exceso en riesgo de embolismo pulmonar fue de 6 casos adicionales por 10.000 mujeres-año, para terapia con estrógeno-progestágeno y de 4 casos adicionales con solo estrógeno; en ambos casos mucho menores que el riesgo de TEV en un embarazo normal⁷.

<1+>

El tipo de molécula de estrógeno está asociado a diferentes niveles de riesgo venoso, siendo los datos controvertidos. En un estudio de casos y controles basado en usuarias de terapia hormonal oral, el EEC se asoció a mayor riesgo de TEV incidental que el tratamiento con estradiol⁸. Estos resultados deben ser confirmados. <2>

Impacto del progestágeno con estrógeno oral

El riesgo de evento tromboembólico puede modificarse también por el tipo y duración del tratamiento con progestágeno. El AMP se puede asociar a mayor riesgo cuando se usa en terapia oral, así como con el uso de regímenes

combinados continuos comparados con los regímenes secuenciales. Incluso, el brazo de EEC del estudio WHI tuvo un cociente de riesgo no significativo para TEV, especialmente en mujeres más jóvenes^{6,7}. <1->

Trombosis venosa y terapia con estrógeno transdérmico con o sin progestágeno

Menos de diez estudios observacionales han evaluado el riesgo de TEV con terapia estrogénica transdérmica³. El meta-análisis de esos estudios epidemiológicos ha demostrado que el uso de estrógeno transdérmico no aumenta el riesgo de TEV: el cociente de riesgo para TEV bajo terapia transdérmica es casi de 1⁹. <2++>

Dos estudios observacionales resaltan la importancia del tipo de progestágeno asociado al estradiol¹⁰⁻¹², señalando un aumento del riesgo de TEV en mujeres que usan estrógeno transdérmico combinado con derivados norepregnanos en comparación con mujeres tratadas con progesterona. <2+>

Trombosis venosa, ruta de administración y marcadores genéticos

La combinación de mutaciones trombogénicas y tratamiento con estrógenos orales, especialmente EEC con o sin progestágenos, incrementa el riesgo de TEV en comparación con mujeres sin mutaciones^{2,3}. <1->

Solo en un estudio no se observó diferencia significativa en el riesgo de TEV entre mujeres con mutación del factor V de Leiden o protrombina G20210A tratadas con estrógeno transdérmico y aquellas con una mutación que no usaron estrógeno¹³. <2+>

Trombosis venosa, vía de administración y factores de riesgo clínicos

La obesidad o un antecedente personal de TEV son importantes factores de riesgo venoso. La combinación de tratamiento con estrógeno oral y un IMC aumentado, se acompaña de mayor riesgo de TEV^{2,3}. <1+> Sin embargo, en mujeres con sobrepeso u obesidad el tratamiento con estrógeno transdérmico no produce un riesgo adicional¹⁴. <2>

Además, solo un estudio retrospectivo de cohorte ha evaluado el impacto de la THM según la ruta de administración del estrógeno y el riesgo de TEV recurrente¹⁵. Los estrógenos orales, pero no los transdérmicos, están asociados a un mayor riesgo de TEV recurrente en mujeres posmenopáusicas. Este resultado debe confirmarse mediante estudios más grandes. <2>

Plausibilidad sobre coagulación

La evidencia biológica apoya la observación de un aumento en el riesgo de TEV entre las usuarias de terapia estrogénica oral y un impacto neutro entre las usuarias de la terapia estrogénica transdérmica. La administración oral de estrógeno (estradiol o EEC) puede ejercer un efecto protrombótico a través del impacto hepático de estas moléculas¹⁶⁻²⁰. El efecto protrombótico está posiblemente relacionado a altas concentraciones de estrógeno en el hígado debido al efecto del ‘primer paso’. Estudios aleatorizados que compararon la terapia estrogénica oral con la transdérmica demostraron que aquellos administrados por vía transdérmica no tenían o casi no tenían efecto elevando los factores protrombóticos y podrían tener efectos benéficos en los marcadores proinflamatorios. <1++>

Recomendaciones y mensajes clave

- La terapia estrogénica oral está contraindicada en mujeres con antecedente personal de TEV. [A]
- La terapia estrogénica transdérmica debería ser la primera opción en mujeres obesas que sufren síntomas climatéricos. [B]
- El riesgo de trombosis venosa aumenta con la edad y la presencia de otros factores de riesgo, como las trombofilias adquiridas o congénitas.
- Una evaluación cuidadosa de la historia personal y familiar de TEV es esencial antes de prescribir terapia hormonal.
- El riesgo de eventos tromboembólicos venosos aumenta con la THM pero el riesgo absoluto es raro por debajo de los 60 años de edad.

- Estudios observacionales señalan un menor riesgo con terapia transdérmica de baja dosis asociada con progesterona determinado por una fuerte plausibilidad biológica.
- Algunos progestágenos, por ejemplo AMP, derivados nor-pregnanos y regímenes combinados continuos, podrían estar asociados a un aumento del riesgo de TEV en usuarias de THM oral. [C]
- La incidencia de TEV es menos frecuente en mujeres asiáticas. [C]
- El cribado poblacional por trombofilia no está indicado antes de iniciar THM. [C]
- El cribado selectivo puede estar indicado con base en una historia personal y familiar. [D]