

Consecuencias a largo plazo para la salud de la menopausia temprana* e insuficiencia ovárica primaria** y consideraciones para el tratamiento

“Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management”

S. S. Faubion, C. L. Kuhle, L. T. Shuster and W. A. Rocca. Climacteric 2015;18:1–9 Review
DOI: 10.3109/13697137.2015.1020484

INTRODUCCIÓN

La evidencia actual sugiere que la salpingooforectomía bilateral (SOB) que se realiza antes de la edad habitual de la menopausia se asocia con consecuencias adversas a largo plazo para la salud, incluyendo una mayor mortalidad general, enfermedad coronaria, demencia, enfermedad de Parkinson, osteoporosis, trastornos del estado de ánimo y disfunción sexual, entre otros. La mayoría de las mujeres presentarán la menopausia a una edad entre 45 a 45 años, sin embargo, aproximadamente el 5% de las mujeres presentará la menopausia de manera natural entre los 40 y 45 años de edad (menopausia temprana) y menos del 1% antes de los 40 años. La principal causa de menopausia temprana es la ooforectomía bilateral. El 23% de mujeres de 40 a 44 años y el 45% de mujeres de 45 a 49 años aún se someten a la ooforectomía bilateral electiva en el momento de la histerectomía por enfermedad benigna. Por otro lado, la insuficiencia ovárica primaria (IOP) es una condición que causa la pérdida de la función ovárica antes de la edad habitual de la menopausia. Esta pérdida temprana de la función ovárica puede estar relacionada con una serie de patologías como trastornos genéticos, autoinmunes, infecciones o causas iatrogénicas asociadas con la quimioterapia, la radiación o la cirugía.

A diferencia de lo que ocurre en la menopausia natural, donde por lo general existe un proceso gradual; en la menopausia temprana inducida por la SOB se produce una pérdida abrupta de hormonas ováricas (estrógeno, progesterona y testosterona) y una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Este artículo revisa las consecuencias a largo plazo para la salud asociadas con la menopausia temprana e IOP y el papel de la terapia hormonal para contrarrestar estos efectos. Se centra en menopausia temprana inducida por ooforectomía bilateral.

* *La menopausia temprana se refiere a aquella que se presenta de manera natural en mujeres entre 40 y 45 años*

** *Insuficiencia Ovárica Primaria se puede encontrar en la literatura (incluyendo el artículo original, el término menopausia precoz o falla ovárica primaria (premature menopause) términos que han entrado en desuso. Se prefiere el uso del término insuficiencia ovárica primaria.*

MÉTODOS

Esta es una revisión narrativa de la evidencia relacionada con las consecuencias dañinas a largo plazo de la menopausia temprana, ya sea que se produzca de forma natural o como resultado de la SOB. Se proporcionan algunas recomendaciones clínicas sobre la atención de las mujeres que experimentan menopausia temprana e IOP

RESULTADOS

Efectos neurológicos de la menopausia temprana

En el *Estudio de Cohorte de la Mayo Clinic sobre Ooforectomía y Envejecimiento*, se demostró que la SOB antes de la edad habitual de la menopausia duplica el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia. Sin embargo, las mujeres con esta condición que recibieron terapia de reemplazo hormonal al menos hasta la edad de 50 años no experimentaron un mayor riesgo. Se observó un hallazgo similar en un *Estudio de Cohortes Danés*, que revela un mayor riesgo de demencia en mujeres sometidas a SOB antes de los 50 años, con una tendencia similar de aumento del riesgo a menor edad de la cirugía. Una réplica del estudio de Mayo Clinic realizado por *Bove y sus cols* reveló una asociación entre la edad más temprana al momento de la ooforectomía y una disminución más rápida en la cognición global, aumento de la neuropatología (placas neuríticas) asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Se observó un efecto atenuante de la terapia de estrógenos sobre la disminución de la cognición global asociada con la ooforectomía en aquellas mujeres tratadas dentro de los 5 años de la menopausia y durante un período de al menos 10 años.

Los estudios sobre la terapia estrogénica después de la menopausia a una edad habitual y el riesgo de demencia han arrojado resultados contradictorios que pueden explicarse por *la hipótesis del tiempo*, la cual sugiere que la terapia estrogénica puede tener efectos neuroprotectores si se administra cerca de la transición menopáusica, y podría aumentar el riesgo de deterioro cognitivo o demencia si se administra a mujeres mayores. Este efecto adverso en mujeres mayores puede estar relacionado con la presencia de enfermedad vascular o neurológica existente o con un mayor riesgo de trombosis. En el estudio *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)*, se observó un mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia cuando se usa la terapia hormonal en mujeres entre 65 y 79 años para ambos esquemas (estrógenos equinos conjugados solos o estrógenos equinos conjugados combinados con un progestágeno).

Establecer la causalidad en la asociación entre la caída estrogénica asociado a SOB temprana y deterioro cognitivo o demencia es difícil de establecer y sus efectos pueden estar

relacionados con factores genéticos y no genéticos (consumo de alcohol, tabaquismo, nivel educativo, presencia de obesidad o diabetes).

Se ha relacionado un mayor riesgo de Enfermedad de Parkinson con la ooforectomía unilateral y bilateral antes de la edad habitual de la menopausia, y la terapia estrogénica no atenúa esta asociación. El riesgo de glaucoma aumenta en mujeres sometidas a SOB antes de la edad de 43 años, y tampoco parece reducirse el riesgo con el uso de terapia estrogénica. Se ha sugerido que la pérdida temprana de estrógenos acelera el envejecimiento del nervio óptico. Además, el riesgo de degeneración macular aumenta en las mujeres menores de 45 años con menopausia precoz quirúrgica. Sin embargo, este riesgo no aumentó en las mujeres menores de 45 años que experimentaban menopausia natural.

Estado de ánimo y menopausia temprana

La SOB antes de la menopausia natural se ha relacionado con un mayor riesgo de depresión y ansiedad. Un estudio retrospectivo realizado en un solo hospital de Suecia, se observó que la ansiedad y la depresión fueron significativamente mayores después de la SOB y menor con el uso de terapia estrogénica. Una evaluación prospectiva de mujeres de 45 años y menores sometidas a histerectomía en Nueva Zelanda encontró tasas más altas de depresión después de la SOB. Sin embargo, hubo tasas más altas de depresión en estas mujeres antes de la cirugía. El *Maryland Women's Health Study*, incluyó mujeres sometidas a histerectomía entre las edades de 31 y 49 años, y encontró que las mujeres que se sometieron a SOB tuvieron resultados de salud emocional significativamente más pobres a los 24 meses de seguimiento. El *estudio de Cohorte de Mayo Clinic de Oophorectomy and Aging* evaluó los resultados a largo plazo después de la SOB en comparación con mujeres de la población general no ooforectomizadas. Se encontró un mayor riesgo de depresión y síntomas de ansiedad de novo en mujeres que se sometieron a SOB siendo mayor el riesgo en para edades más tempranas y no habiéndose observado mejoría con el uso de terapia estrogénica.

Por el contrario, en el estudio de *Women's Health Across the Nation*, donde siguieron a mujeres perimenopáusicas entre las edades de 42 y 52 años, no se encontró aumento en los síntomas depresivos o de ansiedad después de SOB en comparación con la histerectomía sola o la menopausia natural.

Los estudios a largo plazo de mujeres con IOP son limitados.

Densidad ósea y menopausia temprana

En las mujeres con SOB, la pérdida ósea es mayor (dos veces más aproximadamente) en relación a las mujeres con menopausia natural (*Estudio de Yoshida y colegas*). Asimismo, se observó una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) dentro de los 12 meses postoperatorio en comparación con mujeres de la misma edad con ovarios intactos.

En el estudio transversal de *Hadjidakis y colegas*, se encontró que las mujeres con menopausia temprana tenían valores de T score de columna lumbar y de cuello femoral más bajas que las mujeres con menopausia natural en el grupo de edad de 45-55 años. Sin embargo, a la edad de 65-70 años, no hubo diferencias estadísticas entre los grupos de menopausia temprana y natural. Las mujeres con SOB temprana tenían una DMO vertebral más baja en comparación con aquellas con menopausia natural entre los 45 y los 50 años, pero se mantuvieron estables entre los 65 y los 70 años. *Francucci y cols* encontraron que las mujeres con menopausia entre los 40 y 44 años tenían una DMO vertebral más baja en comparación con aquellas con menopausia natural.

Los estudios sobre el riesgo de fractura en la menopausia temprana en comparación con la menopausia natural han demostrado un aumento en las tasas de fractura asociados con la pérdida ósea y la terapia hormonal es protectora contra la fractura. Sin embargo, los estudios han sido inconsistentes. *Gardsell y cols* encontraron un 50% más de fracturas en casos de menopausia temprana hasta la edad de 70 años, mientras que *Van Der Voort* y sus colegas informaron un aumento en la fractura después de los 70 años. Una cohorte del *Study of Osteoporotic Fractures* encontró que las mujeres con SOB premenopáusica, con y sin terapia estrogénica posterior, no tenían un mayor riesgo de fractura no vertebral en comparación con las mujeres que presentaron menopausia natural.

Efectos cardiovasculares de la menopausia temprana

En el estudio de *Framingham*, se encontró que las mujeres de 40 años posmenopáusicas tenían una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en comparación con las mujeres de la misma edad que eran premenopáusicas lo cual llevó a la hipótesis de que el estrógeno es protector contra la enfermedad cardiovascular.

Un metanálisis observó un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres mayores de 50 años con SOB temprana cuando se comparó con mujeres con edad de menopausia a los 50 años o más. Se encontró que las mujeres con menopausia natural o inducida quirúrgicamente antes de los 40 años tenían el doble de riesgo de angina y una mayor gravedad al primer año después del infarto de miocardio en comparación con las mujeres que experimentaron la menopausia a los 50 años o más. Además, las mujeres jóvenes con IOP tenían una función endotelial vascular significativamente alterada, con mejoría de su función luego de 6 meses de iniciada la terapia hormonal.

Dos estudios recientes sugieren una asociación entre la menopausia temprana y el riesgo de insuficiencia cardíaca. En el estudio *Multiethnic study of Atherosclerosis*, el riesgo de insuficiencia cardíaca aumentó en un 66% en las mujeres menopáusicas mayores de 45 años en comparación con las mujeres con menopausia tardía, con un 4% de disminución en el riesgo con cada año de aumento en la edad de inicio de la menopausia. Del mismo modo,

Rahman y colegas informaron un aumento del 36% en la incidencia de insuficiencia cardíaca en mujeres con menopausia natural a los 40 a 45 años de edad en comparación con la menopausia a las edades de 50 a 54 años, con una disminución del 2% en la tasa de insuficiencia cardíaca en cada año de aumento en la edad de la menopausia. No está claro si la deficiencia de estrógenos participa en la etiología de la insuficiencia cardíaca u otros factores de riesgo cardiovascular.

Igualmente, muchos estudios han confirmado el mayor riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres menopáusicas, siendo la menopausia temprana un mayor riesgo para ACV en particular el de tipo isquémico. La terapia hormonal de reemplazo reducir el riesgo cardiovascular en la menopausia natural e inducida quirúrgicamente.

Función sexual después de la menopausia temprana

En menopausia inducida por SOB, hay una disminución repentina e inmediata del estrógeno, la progesterona y la testosterona y puede asociarse con síntomas como insomnio, cambios de humor, artralgias y cambios en la función sexual.

La función sexual en las mujeres está modulada por estrógenos y andrógenos, el estrógeno participa en la congestión vaginal y la lubricación, y la testosterona promueve el deseo y la excitación centralmente a través de los efectos sobre la dopamina. Los signos y síntomas de la deficiencia de estrógenos incluyen adelgazamiento de la mucosa vaginal, sequedad, pérdida de elasticidad, dificultad con la excitación sexual, el interés y el dolor sexual. Las mujeres ooforectomizadas informaron significativamente mayor sequedad vaginal y dispareunia que el grupo de control, a pesar del uso de terapia hormonal de reemplazo.

DISCUSIÓN

Manejo de la mujer con menopausia temprana

La recomendación actual para las mujeres que experimentan menopausia temprana o IOP de considerar la terapia de reemplazo hormonal al menos hasta la edad habitual de la menopausia es respaldada por la American Society for Reproductive Medicine, la Asia Pacific Menopause Federation, la Endocrine Society, la European Menopause and Andropause Society, la International Menopause Society, la International Osteoporosis Foundation, la North American Menopause Society, y la British Medical Society.

1. Los resultados de los ensayos del estudio WHI no se aplican a las mujeres con menopausia temprana o IOP

2. Las mujeres menores de 45 años con IOP o SOB se benefician de la terapia hormonal, no solo para el tratamiento de los síntomas vasomotores, sino también para la prevención de efectos adversos cardiovasculares, óseos y neurocognitivos
3. Se debe considerar la terapia hormonal de reemplazo al menos hasta la edad habitual de la menopausia para mujeres que experimentan menopausia temprana o IOP.
4. Es posible que se necesiten dosis más altas de estrógeno (al menos el equivalente de 100 mcg de estradiol transdérmico) para aproximar las concentraciones sanguíneas de estradiol similares a las de las mujeres que menstrúan
5. Las mujeres con IOP tienen un 5-10% de posibilidades de concepción espontánea y requieren asesoramiento adecuado sobre anticoncepción si no se desea el embarazo
6. Actualmente no se recomienda la testosterona de manera rutinaria en mujeres con IOP o ooforectomía bilateral, aunque se ha demostrado que mejora la función sexual.
7. El asesoramiento sobre la salud ósea incluye recomendaciones para ejercicios de levantamiento de pesas, fortalecimiento muscular, evaluación del riesgo de caídas, dejar de fumar y evitar el consumo excesivo de alcohol, junto con una ingesta dietética diaria de 1200 mg de calcio y 600 -1000 UI de vitamina D
8. Las mujeres con IOP o con SOB pueden beneficiarse del apoyo psicológico.
9. Se podrá considerar la terapia de mayor duración si los síntomas así lo requieran.

Dosis óptima de estrógeno

Aunque no hay estudios que hayan investigado la dosis óptima de estrógenos para mujeres con IOP y ooforectomía bilateral, a menudo se necesitan dosis más altas para el control de los síntomas. Se sugiere una dosis equivalente a al menos 100 ug de estradiol transdérmico. La individualización de la terapia es particularmente importante para las mujeres con IOP.

Otras hormonas

La Endocrine Society no recomienda el uso rutinario de testosterona dado que no hay datos adecuados sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo. En un estudio reciente realizado por *Guerrieri y sus colegas*, el tratamiento con testosterona no se asoció con una mejoría en la calidad de vida o la autoestima y tuvo un efecto mínimo sobre el estado de ánimo. Las recomendaciones actuales no respaldan el uso de androgenoterapia en mujeres para estas indicaciones.

Prevención de osteoporosis y fracturas óseas

Las recomendaciones para la ingesta de calcio y vitamina D para las mujeres que experimentan la menopausia temprana no difieren de las de las mujeres que ingresan a la menopausia a la edad natural. Se recomienda una ingesta diaria de 1200 mg de calcio y 600 UI de vitamina D para mujeres entre las edades de 51 y 70 años. La *National Osteoporosis Foundation* recomienda aconsejar a las mujeres: dejar de fumar y evitar el consumo excesivo

de alcohol, evaluación del riesgo de caídas, ejercicios regulares de levantamiento de pesas y fortalecimiento muscular, y una ingesta diaria de 1200 mg de calcio para mujeres de 51 años o más y 800-1000 UI de vitamina D, incluidos suplementos si es necesario para disminuir el riesgo de osteoporosis y fractura.

En mujeres con cáncer de mama, se sugiere la medición de la DMO dentro de los 3 meses posteriores a la menopausia inducida. Se ha recomendado una ventana de 2 años para la medición de la DMO en mujeres con SOB que no han iniciado terapia estrogénica.

Salud Mental

Se ha encontrado que la esfera psicológica se ve afectada negativamente en las mujeres con menopausia temprana en comparación con las mujeres con menopausia a la edad promedio normal. Las mujeres con menopausia temprana a menudo tienen dificultades para adaptarse a una disfunción sexual y a la pérdida de fertilidad asociada con la privación de estrógeno, y pueden beneficiarse con la asistencia psicológica o terapeuta sexual.

CONCLUSIONES

La menopausia temprana e IOP se asocian con numerosos resultados adversos para la salud que incluyen deterioro cognitivo, demencia, enfermedad de Parkinson, glaucoma, enfermedad coronaria, osteoporosis, trastornos del estado de ánimo, disfunción sexual y aumento de la mortalidad general. Los resultados de los ensayos relacionados con la terapia hormonal de reemplazo en mujeres menopáusicas mayores no pueden extrapolarse a mujeres que experimentaron menopausia temprana ni IOP. A menos que exista una contraindicación, se recomienda terapia hormonal de reemplazo hasta al menos la edad habitual de la menopausia para protegerse contra estos efectos negativos e incluso puede considerarse de mayor duración si es necesario según los síntomas. Es posible que se requiera una dosis más alta de para aproximar las concentraciones fisiológicas de estradiol en sangre similar a las mujeres que menstrúan antes de la menopausia. Es esencial prestar atención al impacto psicológico de la menopausia temprana, y la posibilidad de derivación a un profesional de la salud mental.

RESUMEN REALIZADO POR:

Aura María González Yamil

Becaria de Perfeccionamiento de Sección de Endocrinología Ginecológica
Hospital Italiano de Buenos Aires

María Alejandra Belardo

Jefa de Sección de Endocrinología Ginecológica
Hospital Italiano de Buenos Aires