



AEEEM



FEEM

PROGRAMA NACIONAL DE FORMACIÓN EN MENOPAUSIA ONLINE

Tema 6. Semana 25 de octubre de 2021

- Menopausia quirúrgica e IOP secundaria a procesos gonadotóxicos. Dr. Camil Castelo Branco
- Manejo de la IOP
y Dra. Misericordia Guinot Barcelona



PROGRAMA NACIONAL DE FORMACIÓN EN MENOPAUSIA ONLINE

Manejo de la IOP **Misericordia Guinot Gasull**



Universidad Autónoma de Barcelona.
Facultad de Medicina.
Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



◆ Diagnóstico

◆ Manejo

◆ Estudios en curso

◆ **Diagnóstico**

◆ **Manejo**

◆ **Estudios en curso**

Diagnóstico

- **Diagnóstico clínico:**

- Antecedentes personales, ginecológicos, familiares y exploración física.
- Síntomas: amenorrea/oligomenorrea, sub/infertilidad y síntomas de deficiencia de estrógenos (vasomotores, genitourinarios, psicoafectivos). Fenotipo muy variable.

- **Diagnóstico hormonal:**

- Estudio hormonal inicial: FSH, LH, E2, Prolactina
 - Si FSH >40, repetir en 4-6 semanas

- **Pruebas complementarias:**

- Anticuerpos anti-adrenales, anti-tiroideos (anti-tiroglobulina i anti-peroxidasa) y anti- transglutaminasa Ig A
- AMH, si deseo gestacional
- Cariotipo y estudio de la pre-mutación FMR1.
- Perfil lipídico, tiroideo y evaluación de la resistencia a la insulina.
- Densitometría ósea

1. Baber S, et al. *Climacteric*. 2016; 19 (2):109-150.

2. ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, et al. *Human Reprod*. 2016;31 (5): 926-37.

Consenso de solicitud de anticuerpos

Ac relacionados con enfermedades asociadas al IOP

y

Ac asociados a enfermedades autoinmunes

Se tendrá que pedir siempre:

- **Ac. Antiadrenal**
- **Ac. anti-tiroideos (anti-tiroglobulina, antiperoxidasa)**
- **Ac. transglutaminasa IgA**

En función de la clínica:

- **Ac. anticardiolipina, IgG, IgM**
- **Ac. anticoagulante lúpico: Sicilia y RUSELL**
- **Ac. anti-beta 2 microglobulina IgG, IgM**
- **Ac. anti-beta 2 glicoproteína IgG, IgM**
- **Ac. triple tejidos (AMA;AML;AMG)**
- **Ac. antimicrosomales**
- **Ac. anti-ováricos: investigación**

1. In primary ovarian insufficiency ☆ C.A. Silva a,b,, L.Y.S. Yamakami c, N.E. Aikawa a,b, D.B. Araujo b,d, J.F. Carvalho e, E. Bonfá. Autoimmunity Reviews/13/2014)*

2. Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism . Pte de publicación

Diagnóstico

¡Atención!

- La IOP muchas veces esta infradiagnosticada.
- Investiga a cualquier mujer joven con amenorrea de más de 3 meses.
- Los síntomas vasomotores son típicos pero NO universales.
- Recuerda otras causas comunes de Amenorrea secundaria:
 - Embarazo.
 - Hiperprolactinemia.
 - Amenorrea hipotalámica.
 - SOP



◆ Diagnóstico

◆ Manejo

◆ Estudios en curso

Visión general del manejo de la IOP

Asesorar a todas las mujeres con cambios de estilo de vida.

Deseo de gestación

no

-THS + Método contraceptivo
Si sexualmente activa
-Anticoncepción hormonal

si

- Donación
- Papel de la THS

Educación
Asesoramiento
Soporte psicológico

Se tiene que hacer un manejo holístico

Principios del THS en la IOP

El tratamiento de primera línea es el THS con **estrógenos + gestágenos** al menos hasta la edad natural media de la menopausia (50 años).

- ◆ **IOP prepuberal**: inducir el desarrollo de **características sexuales secundarias**
- ◆ Para crear un ambiente propicio para las mujeres **con deseos de gestación**
- ◆ **Para aliviar** los síntomas del déficit estrogénico, calidad de vida
- ◆ **Para prevenir** las secuelas de la menopausia a largo plazo
- ◆ **No se pueden extrapolar los datos** de estudios realizados en una población de mayor edad.
- ◆ THS **no protección** frente ovulaciones espontáneas en estas pacientes
- ◆ Forma de administración **individualizada** hasta los 50 años.
- ◆ La **vía no oral ofrece ventajas** con respecto a minimizar el efecto protrombótico del estrógeno oral.

1. *Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper.* N. Panay, R. A. Anderson, R. E. Nappi, A. J. Vincent, S. Vujovic, L. Webber and W. Wolfman. IMS 2020.

2. *ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, et al. Human Reprod. 2016;31(5);926-37.*

Webber L, Anderson RA, Davies M, et al. Human Reproduction Open. 2017;1-11.

IOP: tratamiento

THM

AHOC

Dieta sana y
ejercicio
moderado diario

Hasta los
50 años

Condición	Tipo	Tratamiento
Sin útero	Terapia estrogénica continua	Estrógenos
Con útero y quiere sangrado periódico	Terapia combinada secuencial	Anticoncepción combinada
		Estradiol diario + progesterona 12 días/mes
Con útero y no quiere sangrado	Terapia combinada continua	Estradiol + progesterona diarios
		Estradiol + DIU de levonorgestrel

DIU: dispositivo intrauterino.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

Manejo del THS

THS a dosis estándar: alivio síntomas, protección cardiovascular y ósea.

- **Estrógenos:**

- **vía oral.**

- **17β-estradiol 2 mg/día**
- **CEE 0,625 mg**

- **vía no oral**

estrógeno transdérmico 50 µg /día, gel de estradiol, spray-17-B- estradiol .El spray libera a la circulación sistémica unos **21 µg** de estradiol tras la aplicación de una dosis de **1,53 mg** en pulverizaciones de **90 µl**. Con dos o tres pulverizaciones eran de aproximadamente **29 µg/día** y **40 µg / día, respectivamente (perfil farmacocinético no es lineal)** .

- **+/- estrógeno vaginal a dosis bajas si AVV.**

- **Progesterona:**

- **Progesterona micronizada, régimen cíclico (200 mg durante 12 días/mes) o continuo (100 mg /día). Vía oral.**

- **Alternativas oral.** Acetato de medroxiprogesterona, 5mg/ día.(progevera)
acetato de noretisterona 10 mg (Primolut nor)

- **Píldora anticonceptiva combinada** (etinilestradiol 30ug + gestágeno en régimen cíclico o continuo, 20 ug ó anticonceptivo con 17β-estradiol.

Preparados que llevan asociados los estrógenos y los progestágenos vía oral :pauta cíclica de 21 días con dosis estándar

- **Progyluton** - Valerato de Estradiol 2 mg diario y Norgestrel 0,5 mg/día.
21 días

-**Perifem** :2 valerato de estradiol 11 comprimidos y 10 comprimidos de valerato de estradiol más acetato de medroxiprogestona.21 días

-**Climen** , **Clisin** :11 grageas de 2 mg de valerato de estradiol y 10 grageas con 2 mg de valerato de estradiol y 1 mg de acetato de ciproterona.21 días

Preparados que llevan asociados los estrógenos y los progestágenos vía oral :pauta cíclica 28 días con dosis estándar.

-**Nuvelle**, **Auroclin**):-Valerato de Estradiol 2 mg/ diario y levonorgestrel 75 ng a partir del día 17 hasta el 28.

-**Trysequens** : 12 comprimidos de 2 mg 17-B estradiol micronizado ,10 comprimidos de 2 mg de 17-B Estradiol micronizado y 1 mg de acetato de noretisterona y 6 comprimidos de 1mg de 17-B-Estradiol micronizado.(NF)

Preparados que llevan asociados los estrógenos y los progestágenos vía oral :pauta combinada continua con dosis estándar.28 días

-Boltin o tibolona: tibolona.1 comprimido diario, continuo.

-Climodien: 2mg de valerato de estradiol continuado y 2 mg de dienogest continuado en todos los comprimidos

Preparados que llevan asociados los estrógenos y los progestágenos vía oral :pauta cíclica con dosis bajas.28 días

-Duofemme: 16 comprimidos rojos con 1 mg de estradiol y 12 comprimidos blancos con 1 mg de estradiol y 1 mg de acetato de norestisterona. 28 comprimidos

Preparados que llevan asociados los estrógenos y los progestágenos vía oral, pauta combinada continua. Dosis bajas

Activelle: estradiol 1 mg y acetato de noretisterona 0,5 mg, 28 comprimidos.

-Angeliq :1mg de estradiol hemihidrato y 2mg de drospirenona.28 comprimidos

Preparados que llevan asociados los estrógenos y los progestágenos vía transdérmica :pauta combinada cíclica con dosis estándar, 28 días.

-Estalis sequidot:

Fase I Fase I contiene 4,33 mg de estradiol (en forma de hemidrato). La tasa nominal de liberación es de 50 μg /24 horas de estradiol.

(los pequeños rectangulares con bordes redondeados) y

parches de Fase II (los circulares): contiene 0,51 mg de estradiol (en forma de hemidrato) y 4,80 mg de acetato de noretisterona.

Cada ciclo de tratamiento dura cuatro semanas (dos semanas para Fase I y dos semanas para Fase II).

Preparado transdérmico que llevan asociados los estrógenos y los progestágenos, pauta combinada continua con dosis estandar 28 días.

■Estalis50/250:

50 microgramos de estradiol /250 de acetato de norestisterona microgramos/24 horas

ACO como terapia hormonal

- ◆-Todavía existe un debate sobre si el reemplazo debe ser conTHS o ACO (si no deseos de gestación).
- ◆-Con el objetivo de recopilar datos de mejor calidad, el NIH en UK, ha financiado un estudio a largo plazo, prospectivo y multicéntrico sobre la THS vs ACO en la IOP
- ◆-Aunque el objetivo primario de este estudio será la DMO, se estudiarán muchos aspectos de la salud de las mujeres con IOP, incluida la calidad de vida física y emocional y los marcadores de riesgo cardiometabólico
- ◆- Tratar con THS/ACO es preferible a no tratar.

Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. N. Panay, R. A. Anderson, R. E. Nappi, A. J. Vincent, S. Vujovic, L. Webber and W. Wolfman. IMS 2020.

TRIAL PROTOCOL



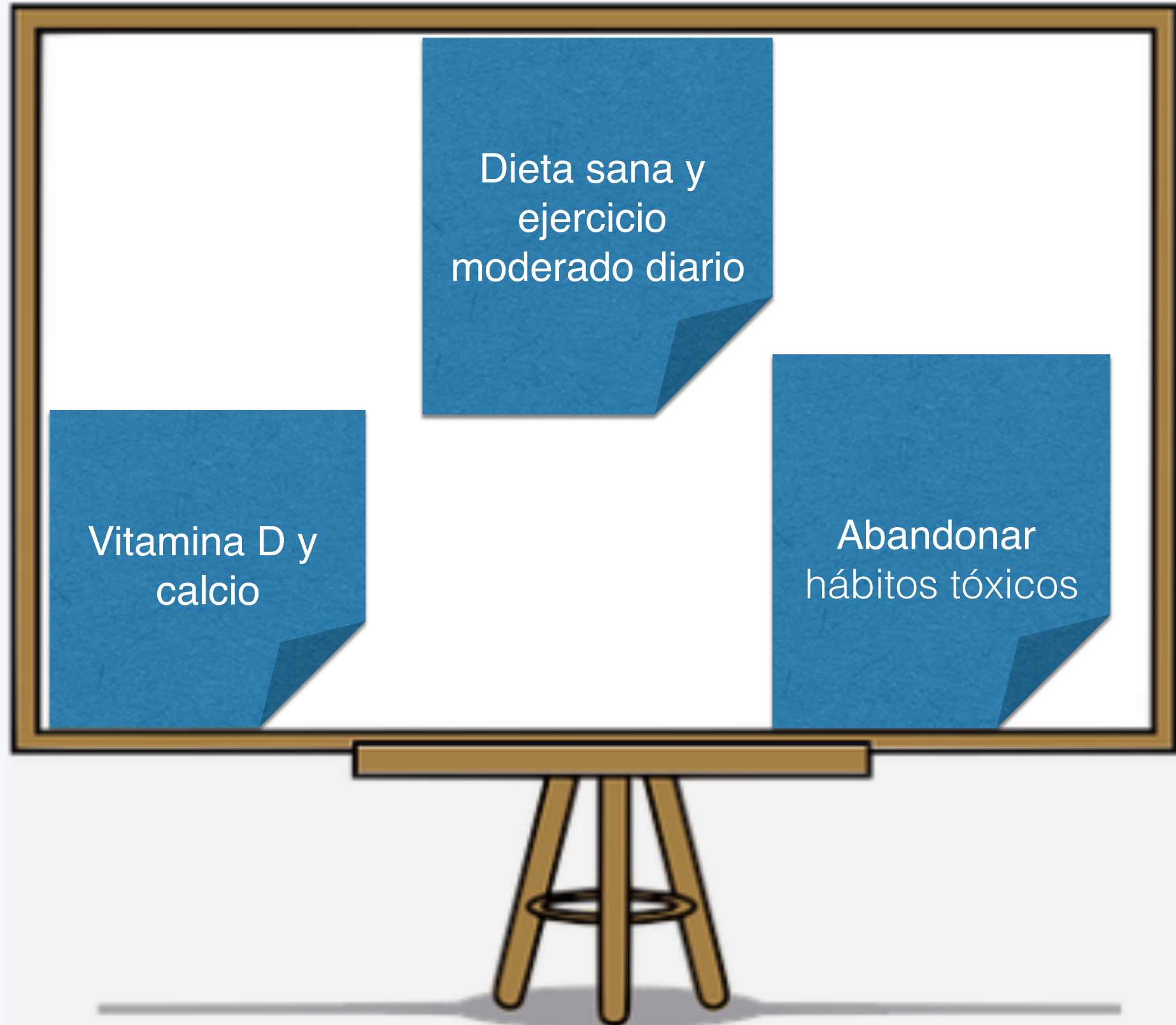
Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness of hormonal therapy
(POISE)

(Hormone therapy for premature ovarian insufficiency: randomised trial and long-term evaluation)

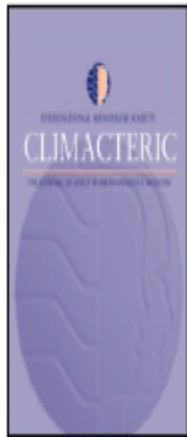
Protocol version number and date: <draft 0.3, 21 Jul 2020

Multi-centre prospective, open, two-group parallel randomised controlled trial with equal allocation to receive either hormone replacement therapy (HRT) or the combined oral contraceptive pill (COC) aiming for 480 subjects over 5 years with long term observational phase beyond this.

IOP: tratamiento



IMS Recommendations on Midlife Health



Climacteric



ISSN: 1369-7137 (Print) 1473-0804 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/icmt20>

2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy

R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group

To cite this article: R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, Climacteric, 19:2, 109-150, DOI: [10.3109/13697137.2015.1129166](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>

- 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 (Grado de recomendación [B], nivel de evidencia <2++>).

REVIEW

IMS 2020

Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper

N. Panay^a, R. A. Anderson^b, R. E. Nappi^c, A. J. Vincent^{d,e}, S. Vujovic^f, L. Webber^g and W. Wolfman^h

IOP: seguimiento



Apoyo psicológico

sofocos

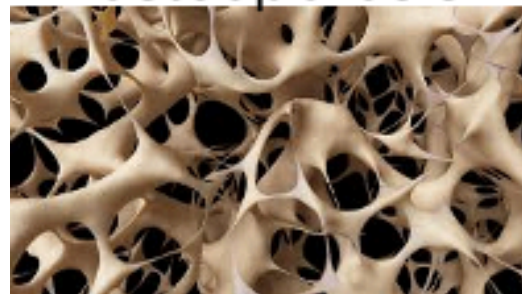


SGUM

insomnio



osteoporosis



E. cardiovascular



disfunciones sexuales



fertilidad



psicológicos/cognitivos



endocrino

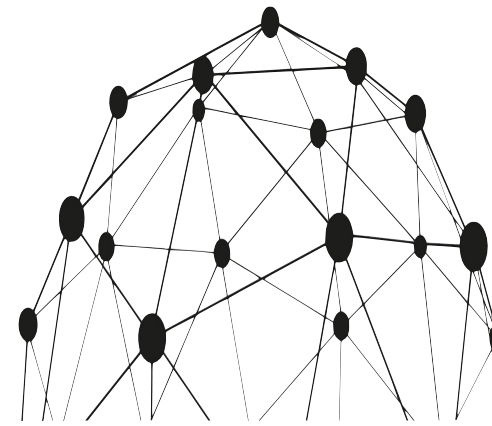
IOP: seguimiento

En cada visita:

- ✓ Síntomas de hipoestrogenismo.
- ✓ Signos de alarma de enfermedades autoinmunes
- ✓ Anual: peso, TA, hábito tabáquico.
- ✓ Cumplimiento del tratamiento y posible efectos secundarios
- ✓ Analítica: p. lipídico y Hb glicosilada.
- ✓ DMO: bianual, o cada 3 años, en función edad paciente y resultado DMO basal.



- ◆ Diagnostico
- ◆ Manejo
- ◆ Estudios en curso



13TH EUROPEAN CONGRESS
ON MENOPAUSE AND ANDROPAUSE

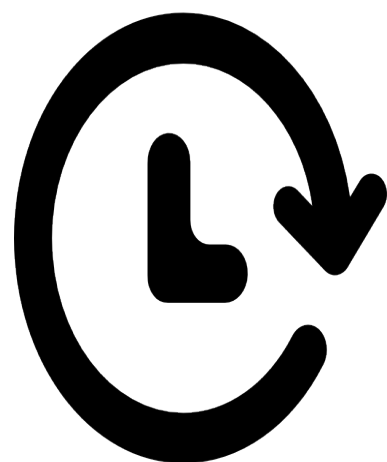
8–10 SEPTEMBER 2021 **VIRTUAL**

Fem Salut  Som Sant Pau

Resultados preliminares de la base de datos de Insuficiencia Ovárica Prematura en España

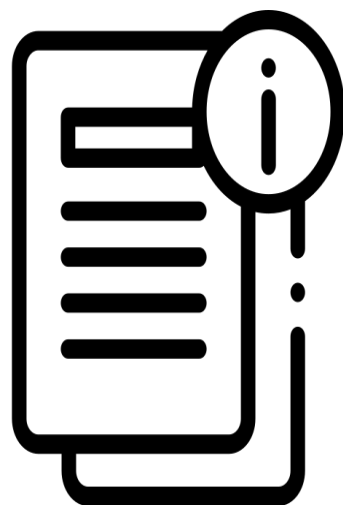
Balcells, L. Guinot, M. Muro, P. Robert, E. Tomás, j. Ilaneza , p. Castro, a. Baquedano, I.

Evaluar características epidemiológicas y clínicas de pacientes afectadas por IOP en España



“Investigators premature ovarian insufficiency”(iPOI):

Guinot Gasull M, Roca Comella B; Tomás i Massaguer J; Escamilla P; Fernández Parra J; Llaneza Coto P; Mendoza Ladrón de Quevara N; Otero GarcíaRamos B; Ñiguez Sevilla I; Castro Pérez, A; García Alfaro P; Baquedano Mainar L; Romero Duarte P; Sanchez Mendez S; Palacios S



Aprobado por el Comité de Bioética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

IIBSP protocol code: IOP-2012-109.

ClinicalTrials.govID: NCT0206897

Estudio prospectivo observacional multicentrico



Criterios de inclusión

FSH > 40 mUI/ml

E2 < 20 pg/ml

Menores de 40 años

Determinaciones basales

Antecedentes

- personales
- familiares
- hábitos

Analítica basal

- hormonal (FSH, LH, E2, PRL, TSH)
- perfil bioquímico
- inmunológico
- Cariotipo y pre-mutaciones FMR1

Evaluación DMO (DEXA)

- columna vertebral
- femur

Características basales



13TH EUROPEAN CONGRESS
ON MENOPAUSE AND ANDROPAUSE
8 – 10 SEPTEMBER 2021 VIRTUAL



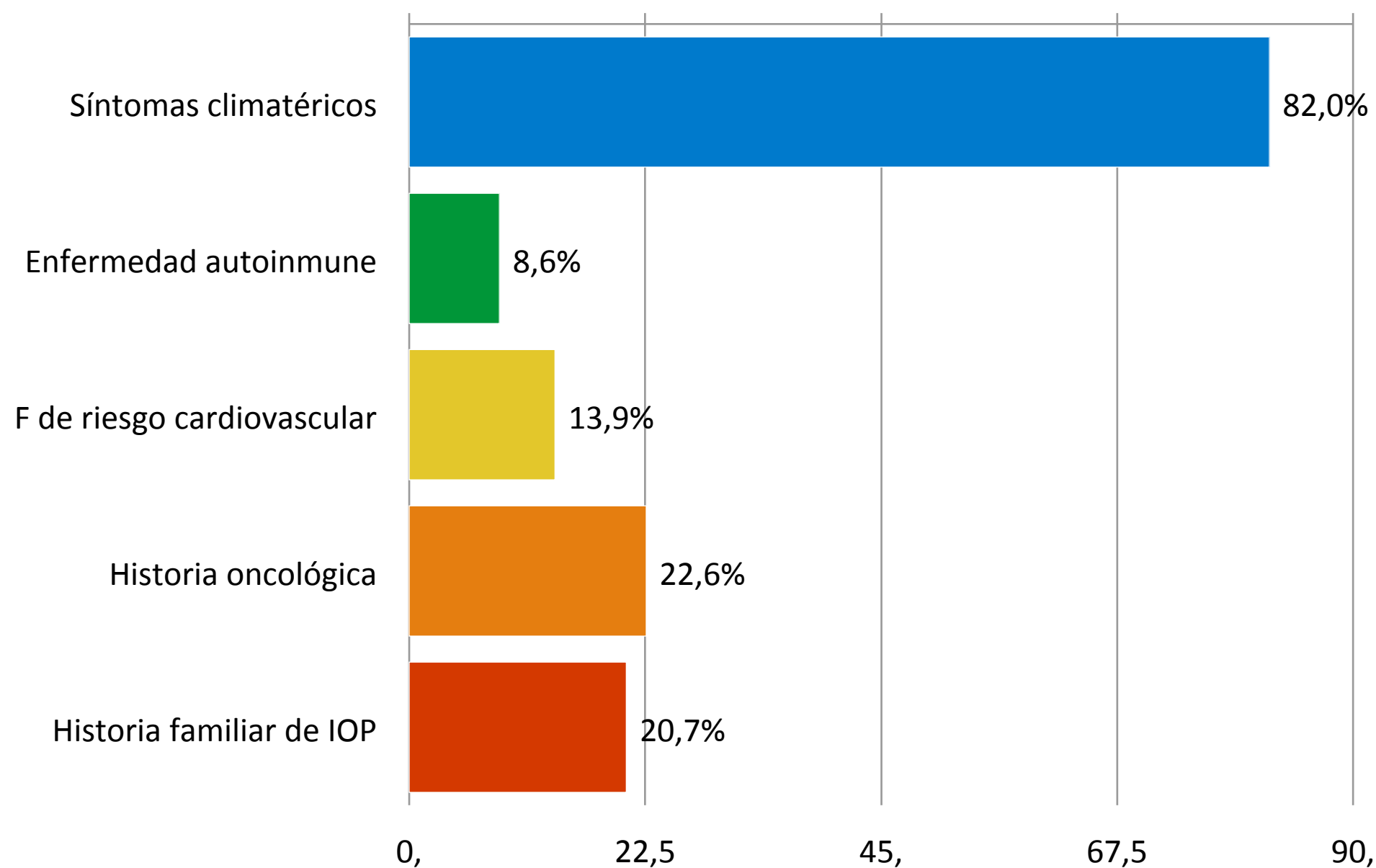
Edad media: 36,54 years

Media IMC: 24,71 mg/m²

Medía en el tiempo de
diagnostico: 4,22 años

280
casos

Características basales



280
casos

Historia familiar

20% de las pacientes con historia familiar de IOP

Familiar 1º grado

1 hermana	3,6%	(10 pacientes)
2 hermanas	0,4%	(1 paciente)
3 hermanas	0,7%	(2 pacientes)
Madre	13,2%	(37 pacientes)

280
casos

Familiar 2º grado: 7,5% (21 pacientes)



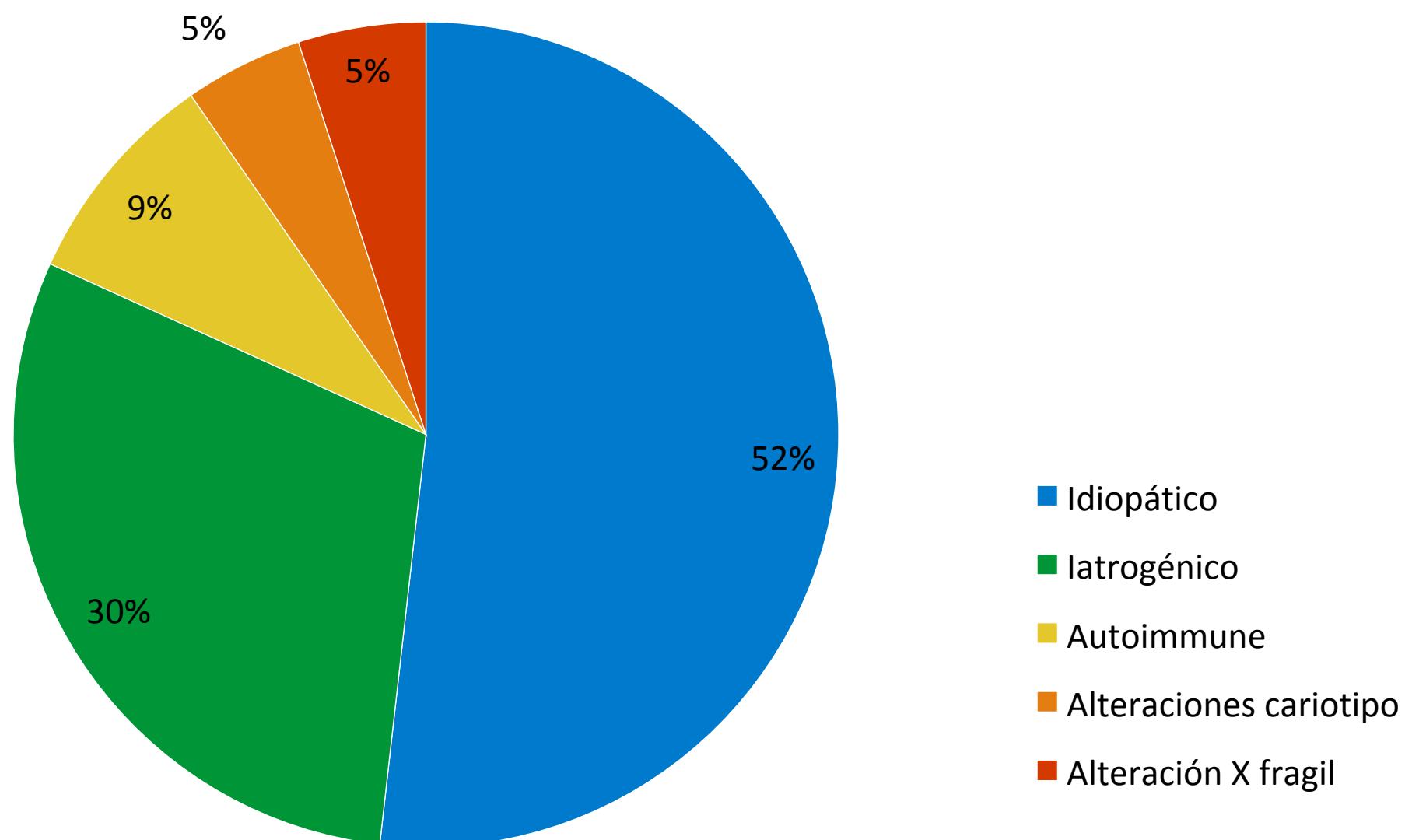
GEN X-FRAGIL: 13 portadoras de 156 en las que se ha determinado: 8,3 %

Posible etiología



13TH EUROPEAN CONGRESS
ON MENOPAUSE AND ANDROPAUSE

8–10 SEPTEMBER 2021 VIRTUAL

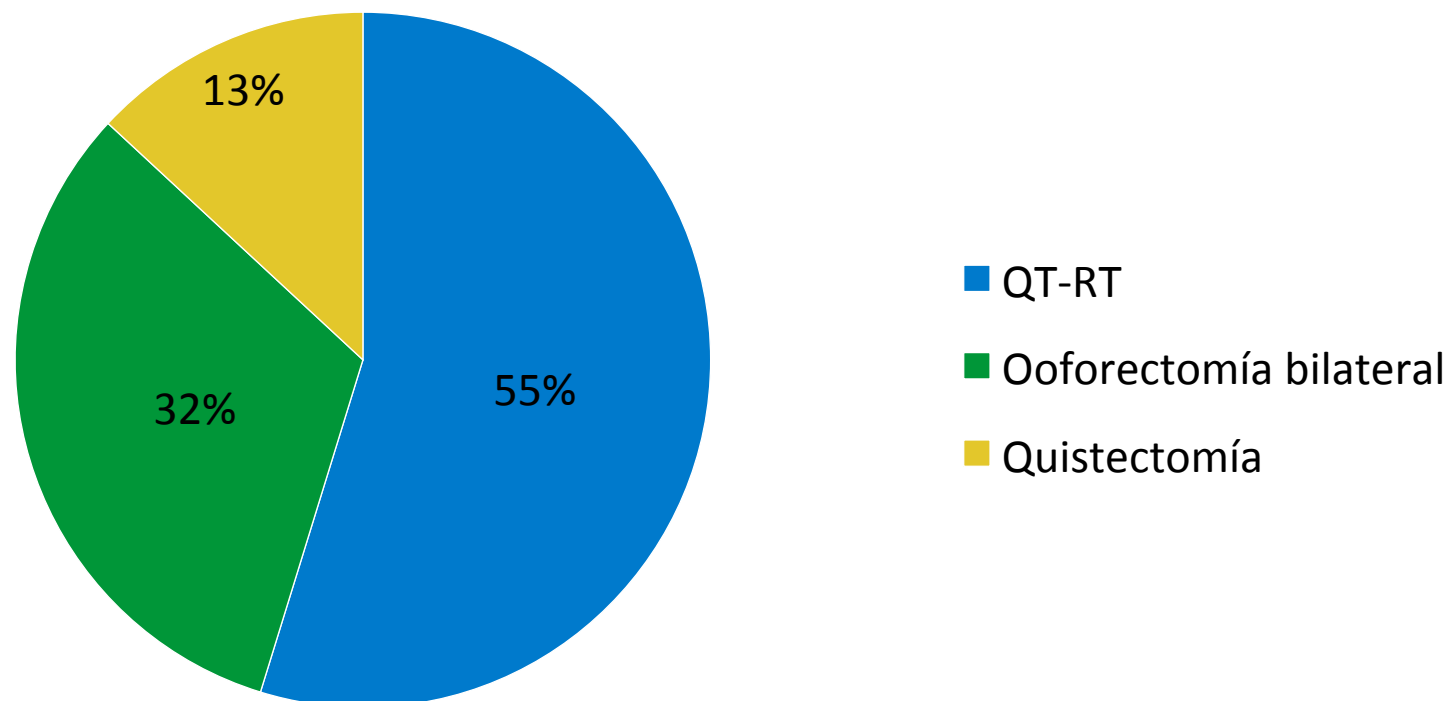


280
casos

latrogenia

Cirugía ginecológica - 38 (13,6%)

Causa oncológica no quirúrgica — 46 (16,4%)

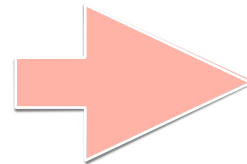


280
casos

Autoinmunidad

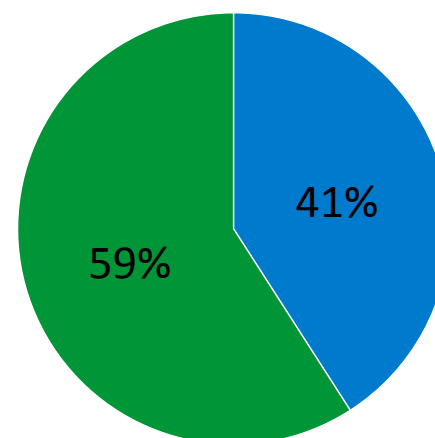
9% (24 casos)
Enfermedad autoinmune

23,7% (66 casos)
≥1 autoanticuerpo positivo



3,6% (10 casos)
≥1 autoanticuerpo positivo Y
enfermedad autoinmune

280
casos

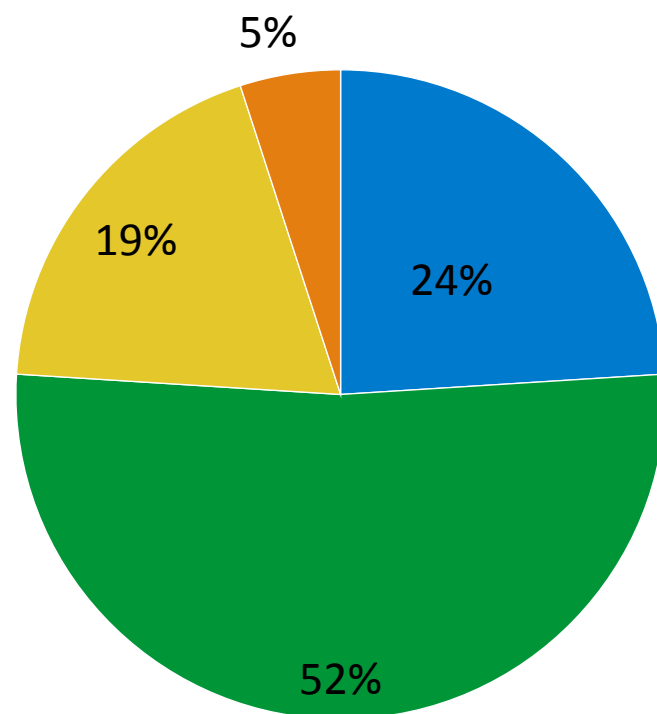


■ 1 autoanticuerpo +
■ >1 autoanticuerpo +

Síntomas

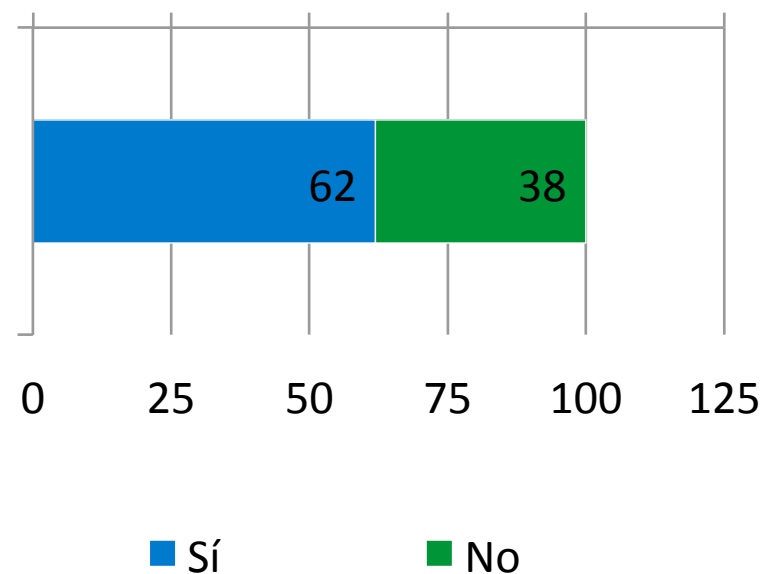
82% de las mujeres presentan síntomas al diagnóstico

Calidad de vida



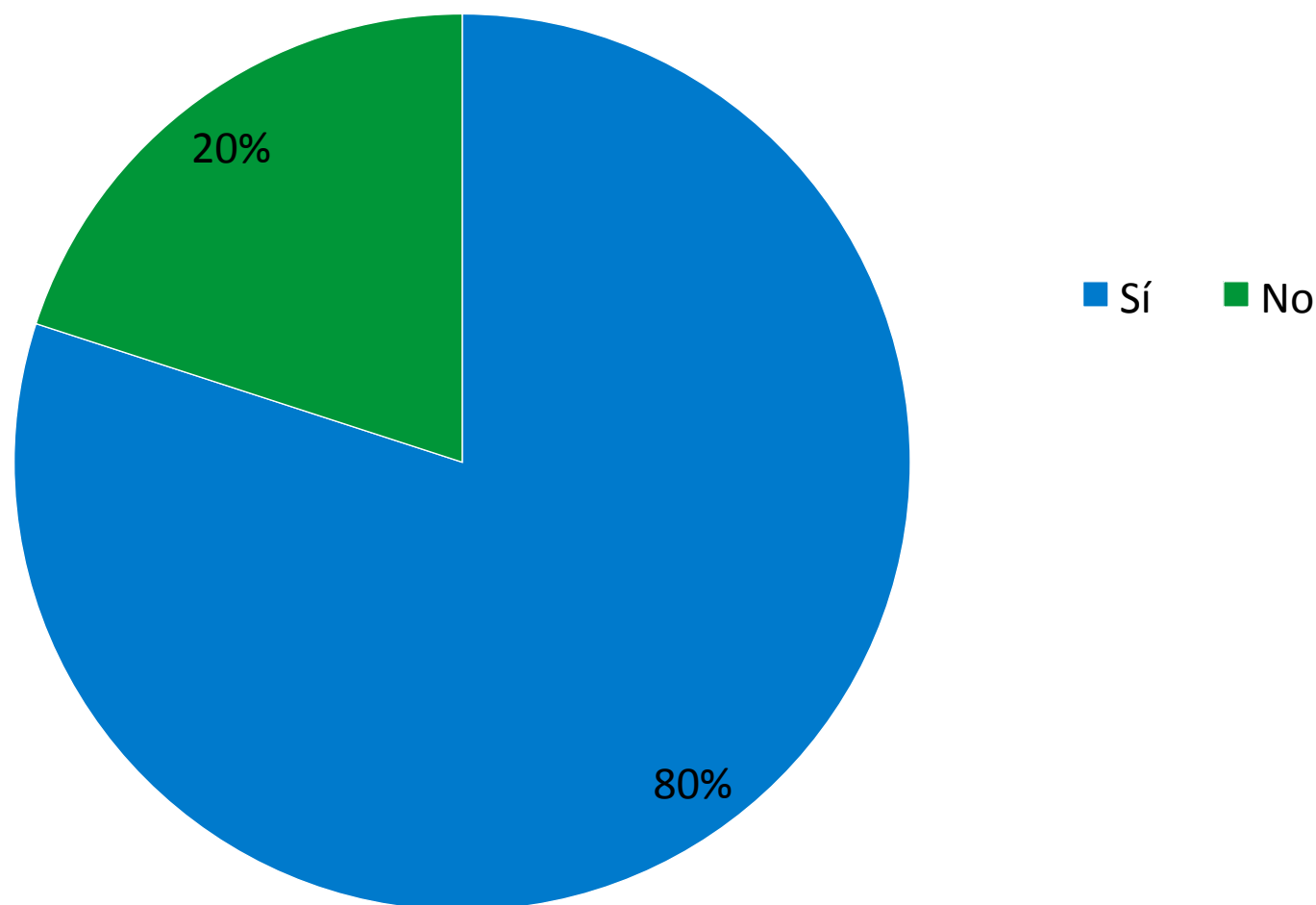
■ Normal
■ Regular
■ Mal
■ Muy mal

Afectación psicológica



280
casos

Terapia hormonal sustitutiva



280
casos

De las 39 pacientes sin THS, solo 5 encontramos una causa médica (Neo mama, Neo ovario, trombofilia, cirrosis, nefropatía) y las demás presentan negativa propia

IOP: puntos clave

- De acuerdo con datos publicados hasta la fecha, las causas más frecuentes de IOP son:
 - **Iatrogénica**
 - **Autoimmune**
 - Sin embargo, el **52% son idiopáticas**
- La IOP se diagnostica tarde, con un **retraso medio de 4,22 años**
- La IOP tiene **graves efectos sobre la calidad de vida**
- La prevalencia de la asociación familiar sugiere causas genéticas no identificadas.
- Se aconseja la detección de premutaciones en FMR1 en **mujeres con IOP, especialmente si AF y Tb en mujeres con FOO (ACOG)**

IOP: puntos clave

Educación para profesionales

Diagnóstico temprano

Inicio de THS

Mejorar síntomas/calidad de vida

Evitar complicaciones a largo plazo

¿Por qué tener registros?

- ✓ IOP: situaciones poco frecuentes
- ✓ Con el fin de comprender en su totalidad la magnitud del problema de la IOP
- ✓ El registro se puede utilizar para crear un biobanco global para estudios genéticos y para definir y caracterizar las diversas presentaciones de la IOP.

Se podran formular directrices basadas en la evidencia y optimizar la práctica clínica.

Bibliografía

- ◆ *Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munmany M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llaneza P, Sánchez-Borrego R. Spanish consensus on premature menopause. Maturitas 2015;80:220-2*
- ◆ *Guinot M, Alcoverro L, Perelló J, Espinós JJ, Calaf J. Review of premature ovarian failure. Menopause. State of the Art. Edizioni Internazionali. 2011. ISBN: 978-88-7141-924-4.*
- ◆ *Beth Cartwright, Jillian Robinson, Paul Seed. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomised controlled trial of the effects on bone mineral density. J Endocrinol Metab 2016.*
- ◆ *2016 IMS Recommendations on Midlife Health.*
- ◆ *Evaluation of basal bone mass in premature ovarian failure (POF) of patients. Preliminary results. Bailón Queiruga, M; Guinot Gasull, M; Roca Comella, B ; Tomás i Massaguer, J; Ñiguez Sevilla, I .Maturitas, 2019;04,16.*
- ◆ *Preliminary results (protocol code IIBSP health-IOP- 2012-109. clinical trials.gov ID: NCT02068976. Bailón Queiruga, M; Guinot Gasull, M ; Roca Comella, B; Tomás i Massaguer, J ; Ñiguez Sevilla, I. Maturitas Premature ovarian failure (POF): what do we know about our patients? 2019;04.112*
- ◆ *Panay, R. A. Anderson, R. E. Nappi, A. J. Vincent, S. Vujovic, L. Webber & W. Wolfman. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper, Climacteric 2020;23:5,426-446.*



Muchas gracias por su atención.



mguinot@santpau.cat