



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**Características clínico bioquímicas en una cohorte
de 12 años de mujeres mexicanas con Insuficiencia
Ovárica Primaria del Instituto Nacional de
Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

T E S I S

Que para obtener el Título de especialista en:

Biología de la Reproducción Humana

PRESENTA:

Dra. Cristina Magaly Sánchez González

Dra. Patricia Aguayo González.

Profesor Titular del Curso de Especialización en
Biología de Reproducción Humana

Directora de Tesis:

Dra. Nayeli Martínez Cruz

Asesor metodológico:

Dra. Estibalitz Laresgoiti Servije



Ciudad de México

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

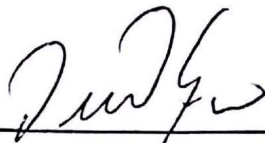
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

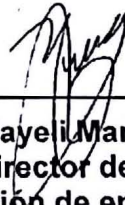
“Características clínico bioquímicas en una cohorte de 12 años de mujeres mexicanas con Insuficiencia Ovárica Primaria del Instituto Nacional de Perinatología”



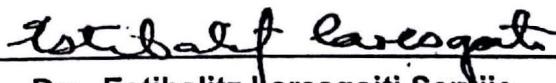
Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes



Dra. Patricia Aguayo González.
Profesor de Titular del curso de Especialización en Biología de la
Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes



Dra. Nayeli Martínez Cruz
Director de Tesis
Coordinación de endocrinología
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes



Dra. Estibalitz Laregoiti Servije
Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes

INDICE

1. Resumen.....	4
2. Abstract.....	5
3. Introducción.....	7
4. Objetivos	15
5. Materiales y Métodos.....	16
6. Resultados.....	21
7. Discusión.....	28
8. Conclusión.....	30
9. Bibliografía.....	31

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las características clínicas y bioquímicas de pacientes con insuficiencia ovárica e identificar las principales etiologías en el Instituto Nacional de Perinatología.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico. Se incluyeron mujeres mexicanas con diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo 2005-2017. Se excluyeron a mujeres con diagnóstico de Síndrome de Turner. Las participantes se clasificaron en 4 grupos de estudio de acuerdo a la etiología de la IOP como: Grupo 1: Autoinmune órgano específica, Grupo 2: Cromosómica, Grupo 3 : Quirúrgica y Grupo 4: Idiopática.

Resultados: Excluyendo la causa quirúrgica (n=52), el 71.1% fueron clasificadas como idiopáticas, el 17.3% cromosómicas y el 11.5% como autoinmune órgano-específica. Dentro de las características clínicas se observó que las pacientes con IOP de causa cromosómica tuvieron una fecha de última menstruación espontánea antes de los 30 años en el 80% de los casos, mientras que en el grupo de IOP quirúrgica el 53.8% tuvieron la última menstruación espontánea después de los 30 años. En relación a la densidad mineral ósea se encontró que las mujeres con IOP de origen cromosómica tenían menor densidad mineral ósea al momento del diagnóstico comparado con las demás categorías de IOP y la zona mayormente afectada era la columna lumbar de L1 a L4.

Conclusión: La principal causa de insuficiencia ovárica espontánea en el INPer es de origen idiopático (71.1%), seguido de la etiología cromosómica (17.3%) y autoinmune órgano específica (11.5%). El 10% de las mujeres con IOP espontánea no cuentan con un estudio de cariotipo en sangre periférica y hasta el 11.5% tienen el antecedente familiar en primer grado de IOP, por lo que se debe hacer énfasis en protocolizar el diagnóstico y manejo de estas pacientes para ofrecer una asesoría genética y reproductiva individualizada.

Palabras clave: insuficiencia ovárica primaria, cromosómica, idiopática, quirúrgica

ABSTRACT.

Objective: To evaluate the clinical and biochemical characteristics of patients with ovarian failure and to identify the main etiologies in the National Institute of Perinatology.

Research design and methods: Observational, transversal, retrospective, analytical study. We included Mexican women diagnosed with primary ovarian insufficiency treated at the National Institute of Perinatology (INPer) during the period 2005-2017. Women with a diagnosis of Turner Syndrome were excluded. Participants were classified into 4 study groups according to the etiology of POI as: Group 1: Autoimmune specific organ, Group 2: Chromosomal, Group 3: Surgical and Group 4: Idiopathic.

Results: Excluding the surgical cause (n = 52), 71.1% were classified as idiopathic, 17.3% chromosomal and 11.5% as organ-specific autoimmune. Within the clinical characteristics, it was observed that patients with chromosomal cause POI had a spontaneous last menstruation date before the age of 30 in 80% of the cases, whereas in the surgical IOP group 53.8% had the last menstrual period Spontaneous after 30 years. Regarding bone mineral density, women with POI of chromosome origin had lower bone mineral density at the time of diagnosis compared to the other POI categories, and the most affected area was the lumbar spine from L1 to L4.

Conclusions: The main cause of spontaneous ovarian failure in INPer is idiopathic origin (71.1%), followed by chromosomal etiology (17.3%) and autoimmune specific organ (11.5%). 10% of women with spontaneous POI do not have a karyotype study in peripheral blood and up to 11.5% have a first-degree family history of POI, so emphasis should be placed on protocolizing the diagnosis and management of these patients To provide individualized genetic and reproductive counseling.

Keywords : Primary, chromosomal, idiopathic, surgical ovarian failure

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica primaria (IOP) es el término preferido, aunque imperfecto, para referirse a otros sinónimos utilizados en la literatura como insuficiencia ovárica prematura, falla ovárica prematura o menopausia prematura. El término insuficiencia ovárica fue sugerido por Albright en 2008, el cual lo describía como una alteración de la función ovárica, más que un cese de ésta, siendo un término menos estigmatizado que los previamente utilizados.

Esta condición se define cuando una mujer de menos de 40 años de edad ha tenido amenorrea de 4 o más meses de duración y/o que puede alternarse con otras irregularidades menstruales e incluso con ciclos regulares, acompañada bioquímicamente de incremento en las concentraciones de la hormona estimulante del folículo (FSH) en rangos de menopausia. El proceso es evolutivo y finaliza cuando la amenorrea es mayor de un año de duración aunada a concentraciones de FSH ≥ 40 UI/L.⁽¹⁾

Prevalencia y Etiología

Se estima que afecta a 1 de cada 100 mujeres (1-3%) menores de 40 años.^(2,3) Sin embargo, se ha descrito que de acuerdo al origen étnico las prevalencias pueden cambiar, encontrándose una prevalencia del 1.4% en mujeres afroamericanas e hispanas, 1.0% en caucásicas, 0.5% en población china y 0.1% en población japonesa.⁽⁴⁾

La etiología de la insuficiencia ovárica prematura es diversa. Se puede originar por causas iatrogénicas o en forma espontánea. Dentro de las causas iatrogénicas se encuentran la administración de fármacos gonadotóxicos como quimioterapia y radioterapia así como la extirpación quirúrgica de los ovarios.

Dentro de las causas espontáneas se ha descrito que hasta en el 90% de los casos la etiología no logra ser detectada (idiopática) y en el 10% restante se han encontrado alteraciones cromosómicas, genéticas, procesos autoinmunes órgano-específicos, procesos autoinmunes de tipo sistémico con afección glandular e infecciones. La prevalencia de estas patologías varía en función del tipo de población estudiada en donde se han realizado las investigaciones para estimar las prevalencias de las diversas etiologías.

En contraste con lo que sucede en IOP, la menopausia fisiológica se define como el cese permanente de la menstruación resultado de la depleción de folículos primordiales. ⁽¹⁾ La edad promedio en países desarrollados es aproximadamente de 51 años⁽⁵⁾ y en México se calcula que en promedio se presenta entre los 48 y 50 años de edad. ⁽⁶⁾

La desnutrición y el tabaquismo son las únicas causas ambientales asociadas a la presentación más temprana de la edad de menopausia fisiológica, sin embargo para IOP no parece haber factores ambientales consistentes implicados en su fisiopatología aunque se ha intentado asociar con la edad de menarca, uso de hormonas exógenas, peso corporal entre otros. ⁽⁷⁾

1.-IOP de causa Idiopática.

Aproximadamente el 90% de las pacientes se clasifican como IOP idiopática ⁽⁸⁾. Este es un diagnóstico de exclusión y se considera en las pacientes que han sido estudiadas de manera exhaustiva, descartando otras etiologías.

2.-IOP de causa Autoinmune.

El origen autoinmune explica aproximadamente el 10% de las causas de IOP, una de las principales características de las enfermedades autoinmunes "órgano específicas" es la infiltración del órgano diana por células mononucleares, enriquecidas en linfocitos y monocitos (ooforitis linfocítica) mientras que en los procesos autoinmunes sistémicos como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia gravis se pueden combinar procesos autoinmunes y gonadotóxicos. ^(9,10,11)

Algunas enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las mujeres con IOP que en la población general, aproximadamente el 15-20% de las mujeres con IOP presentan autoinmunidad tiroidea positiva.⁽¹²⁾ Los anticuerpos antisuiprarrenal y anticuerpos contra enzimas esteroideogénicas del ovario como 21 alfa-Hidroxilasa están presentes en el 4-8% de las mujeres con insuficiencia ovárica, mucho más alto que lo esperado en la población general que es de <0.5%. Por otro lado, 10-20% de las mujeres con enfermedad de Addison desarrollan insuficiencia ovárica

prematura, las mujeres con síndrome poliglandular tipo 1 (desorden monogénico caracterizado por la asociación de enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo autoinmune y candidiasis mucocutánea) el riesgo de IOP es tan alto como del 50-70%. ⁽¹³⁾ Los anticuerpos anti-ovario carecen de especificidad y no se justifica su búsqueda intencionada en las mujeres con IOP. ^(11,13,14).

3.-IOP de causa Cromosómica o Genética.

En diferentes series de IOP se ha reportado que las alteraciones del cromosoma X (numéricas o estructurales) están presentes en el 10% de las pacientes y la premutación en el gen FMR1 en el 6%.

A pesar de que en la mayoría de los casos de IOP se desconoce el mecanismo etiológico, es posible que al tener un mayor conocimiento de las bases moleculares de los genes implicados en el desarrollo de IOP, se puedan reducir el número de casos que siguen siendo clasificados como idiopáticos. ⁽¹⁵⁾

La monosomía del X, se considera la alteración cromosómica más frecuente en IOP y puede presentarse como pura (Síndrome de Turner) o bien en mosaico, donde dos o más líneas celulares pueden presentar diferentes complementos sexo-cromosómicos.

Dentro de las causas genéticas se han identificado genes candidatos en el cromosoma X como DIAPH2, XPNEP2, DACH2, POF1B, ZFX, que regulan el desarrollo folicular y se han descrito regiones críticas como Xp11.1 a Xp21, POF1: Xq21.3-q27 y POF2: Xq13.3-q21.1 para el desarrollo el desarrollo y función ovárica.

Respecto a la participación de genes autosómicos, se ha descrito que las regiones 1p21, 5p14, 5q13, 6p25, 14q32, 16p11, 17q12q14.1-q15 ⁽¹⁶⁾ contienen genes que podrían tener participación en IOP ⁽²²⁾ ; sin embargo, aunque sólo se ha asociado un pequeño número de casos con mutaciones génicas (FMR1, FMR2, AIRE, FSHR, LHR, GALT1, BMP15, FOXL2, EIF2B, NOGGIN, POLG e INHA), aún existen una

gran cantidad de genes candidatos que podrían ser analizados para dar explicación a algunos de los casos que hoy conocemos como idiopáticos.

Aproximadamente 2% de las mujeres 46 XX con IOP sin antecedente familiar y 14% con antecedente familiar de IOP, tienen una premutación de FMR1, lo que les confiere un riesgo de tener un hijo con síndrome de X frágil.

4.- IOP de causa iatrogénica.

Dentro de las causas iatrogénicas en primer lugar se encuentra la administración de fármacos gonadotóxicos como quimioterapia y radioterapia, fármacos citotóxicos para enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide o prevención de rechazo de trasplante que pueden provocar daño gonadal y por último los procedimientos quirúrgicos de los ovarios. ⁽¹⁰⁾

Cada vez existe un mayor número de supervivientes de cáncer por lo que el número de mujeres con IOP secundaria a estos tratamientos es cada vez mayor, y dentro de los factores pronósticos que se han relacionado a IOP en este grupo de mujeres son la edad de la paciente, extensión, tipo y localización de la radiación, tipo y dosis de quimioterapia, entre otros. ⁽¹⁷⁾.

Fisiopatología

Específicamente hablando de la IOP espontánea, podemos describir dos mecanismos fisiopatológicos principales:

1.-Disfunción folicular: esto significa que los folículos están presentes en los ovarios pero un proceso patológico impide su normal funcionamiento o existe una alteración en la producción esteroidogénica, por ejemplo como resultado de una mutación del receptor de FSH o deficiencias enzimáticas como CYP17A1.

2.-Depleción folicular: indica que los folículos primordiales se han agotado por diferentes mecanismos, como una falla en el desarrollo desde la vida intrauterina o una pérdida acelerada de folículos en la vida post-natal como en el síndrome de Turner, defectos genéticos como en el gen FOXL2, gonadotóxicos, entre otros. ⁽¹⁾

Nelson en 2009 (Tabla1), sugirió cuatro estadios clínicos en el espectro de la IOP de los cuales se hace referencia en la siguiente Tabla ⁽²²⁾. Cualquier etapa puede

corresponder a una disminución en el número de folículos primordiales, un aumento en la apoptosis o destrucción del folículo, o un fracaso del folículo para responder a gonadotropinas.

Tabla 1. Estadios clínicos de Insuficiencia Ovarica Primaria.

Estadio Clínico	Niveles de FSH	Fertilidad	Menstruación
Normal	Normal	Normal	Regular
Oculto	Normal	Reducida	Regular
Bioquímico	Elevado	Reducida	Regular
Manifiesto	Elevado	Reducida	Irregular o ausente

En la mayoría de los casos la IOP se desarrolla después de una pubertad normal con menstruaciones regulares, y la menstruación se detiene después del embarazo o después de suspender algún tratamiento con anticonceptivos orales y es más frecuente que se presente inicialmente como sangrado uterino anormal antes de llegar a la amenorrea de más de 12 meses y acompañada de otros datos clínicos de hipoestrogenismo como síntomas vasomotores o atrofia genitourinaria.

Por lo que se debe sospechar el diagnóstico en toda mujer con ciclos de más de 90 días o con oligomenorrea o menos de 9 ciclos por año .

Diagnóstico

Los estudios que se han utilizado para evaluar la reserva ovárica son la medición de FSH en fase folicular, la cuenta de folículos antrales y la cuantificación de hormona antimülleriana. ^(11,19,20) A diferencia de la FSH, las concentraciones de la hormona antimülleriana no se ven afectadas durante el ciclo menstrual por lo que parece ser una prueba más directa y precisa de insuficiencia ovárica. ^(19,21) Una vez confirmada la IOP con los datos clínicos y bioquímicos y excluyendo las causas iatrogénicas, todas las pacientes deben ser estudiadas con cariotipo en sangre periférica, la búsqueda intencionada de procesos autoinmunes y por lo menos la identificación de mutaciones del gen FMR1 .

Aproximadamente 20 a 30% de mujeres con IOP tienen familiares afectados, lo que

hace suponer que la predisposición hereditaria a este padecimiento es común. Debido a que se trata de un trastorno heterogéneo causado por mutaciones en múltiples genes, la detección y estudio familiar permite un manejo oportuno. Una historia familiar de síndrome de X frágil, desorden intelectual, demencia, temblor o ataxia, o síntomas similares asociados con enfermedad de Parkinson podrían sugerir una premutación del gen FMR1. ⁽²³⁾

Tratamiento

El diagnóstico de IOP afecta a una mujer desde el punto de vista físico y emocional por lo tanto ambos aspectos deben ser abordados en el manejo de estas pacientes. Además de las implicaciones reproductivas, las repercusiones clínicas a largo involucran al sistema endocrinológico, inmunológico, cardiovascular, musculoesquelético, además de tener implicaciones en la economía, calidad de vida, sexualidad y estado psicológico de las pacientes.

1.-Terapia de reemplazo hormonal.

Como un enfoque de primera línea se recomienda la terapia de reemplazo hormonal estrogénica oral o transdérmica para mantener concentraciones séricas adecuadas que disminuyan los síntomas y prevengan las complicaciones asociadas al hipoestrogenismo en estas pacientes.

La terapia estrogénica se puede administrar en forma de 1-2mg vía oral de 17β-estradiol al día, 100mcg de 17β-estradiol transdérmico, o estrógenos conjugados equinos 0.625 a 1.25 mg al día. La terapia estrogénica debe ser complementada con una progestina en régimen secuencial o continuo para prevenir hiperplasia endometrial y cáncer. Con estos esquemas se espera mantener una concentración media de estradiol sérico de 100 pg/mL, similar a lo que ocurre con mujeres sanas con ciclos menstruales regulares. ⁽²⁵⁾

La administración de anticonceptivos orales combinados es otra forma de terapia hormonal con una dosis estrogénica mayor que la utilizada en la terapia hormonal de reemplazo, y se prefiere indicar en la mujer que está en transición de la insuficiencia ovárica, aún con ciclos ovulatorios espontáneos irregulares y que no desea fertilidad ya que pese a las bajas probabilidades de embarazo espontáneo

en mujeres con IOP, esta es una consideración crítica para aquellos que consideran la prevención del embarazo una prioridad.

Hasta la fecha no existen estudios controlados aleatorizados que comparen la terapia de reemplazo hormonal y la administración de anticonceptivos en mujeres con IOP para determinar el riesgo cardiovascular, calidad de vida, prevención ósea, por lo que se siguen prefiriendo las formulaciones de reemplazo estrogénico debido al menor riesgo cardiovascular comparado con las formulaciones anticonceptivas en estudios en población general. (24)

La terapia de reemplazo hormonal se debe considerar mantener hasta los 50-51 años (edad promedio de la menopausia natural), o se puede extender más si la paciente tiene síntomas clínicos considerando el riesgo beneficio. (22).

2.-Mantenimiento de la salud ósea

Los estrógenos son importantes en el proceso de remodelamiento óseo. La deficiencia de estrógenos resulta en un desbalance entre la actividad osteoclástica y la osteoblástica con una pérdida progresiva del hueso trabecular lo que ocasiona osteopenia y osteoporosis, especialmente en mujeres jóvenes que desarrollan disfunción ovárica antes de alcanzar la masa ósea máxima del adulto. (26)

Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria tienen una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas. (27) En un estudio transversal de mujeres jóvenes con 46, XX e insuficiencia ovárica primaria en comparación con mujeres control, los pacientes tenían en promedio 2 a 3 % menos densidad ósea en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total (27). Los factores de riesgo identificables fueron: retraso de más de un año en el diagnóstico de deficiencia de estrógenos, bajos niveles de vitamina D (<32 ng/mL), la falta de adherencia a la terapia de reemplazo hormonal, bajo consumo de calcio y falta de ejercicio. Aproximadamente el 50 % de las mujeres con 46, XX insuficiencia ovárica primaria espontánea tenía evidencia de deficiencia de vitamina D e ingesta inadecuada de calcio y el 25 % no tenía un programa de ejercicio regular (28).

La disminución de la densidad mineral ósea conlleva un riesgo de 50% de fractura

en general y un 15% de fractura de cadera, en mujeres blancas con presentación de la menopausia a una edad esperada, sin embargo en mujeres con IOP a pesar de tener una menor densidad mineral ósea no hay reportes que sugieran que la posibilidad de fractura se incrementa en esta población de mujeres. ⁽²⁹⁾

3.-Riesgos asociados

Los esteroides gonadales son importantes para el funcionamiento del tracto reproductivo, sistema cardiovascular, aprendizaje y sexualidad. Pocos estudios se han realizado para investigar las implicaciones generales en la salud de la mujeres con insuficiencia ovárica como consecuencia de esta deficiencia hormonal a una edad más temprana.⁽³⁰⁾ Un meta-análisis reportó que la mortalidad cardiovascular fue mayor posterior a ooforectomía bilateral cuando esta se realizaba antes de los 45 años (HR 1.67, 95% CI 1.16–2.40, p=0.006) con un incremento en la mortalidad en mujeres en quienes no habían recibido terapia con estrógenos hasta los 45 años o más ⁽³¹⁾⁽³²⁾. Knauff y colaboradores reportaron cambios en el perfil de lípidos en mujeres con insuficiencia ovárica, predominando la hipertrigliceridemia e hipo alfa-lipoproteinemia. ⁽³³⁾

Las mujeres que desarrollan IOP también presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular en comparación con las mujeres que no experimentan menopausia temprana. Se realizó un estudio de cohorte durante 12 años, que incluyó 6000 mujeres norteamericanas, el cual concluyó que las pacientes que presentaron menopausia entre los 35 y 40 años tuvieron 50% más riesgo de enfermedad isquémica cardíaca, en comparación con las mujeres que presentaron menopausia entre los 49-51 años de edad. La asociación entre la IOP y el riesgo de enfermedad cardíaca es explicado por la deprivación estrogénica y su repercusión a nivel metabólico y endotelial. Actualmente no existe evidencia epidemiológica que respalde el uso de terapia hormona para prevenir eventos cardiovasculares en mujeres con insuficiencia ovárica prematura. Sin embargo, tampoco hay datos que indiquen que las mujeres con insuficiencia ovárica primaria que son tratadas con terapia hormonal experimenten un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares en comparación con las mujeres no afectadas que usan terapia hormonal o los anticonceptivos hormonales combinados.

4.-Fertilidad

La infertilidad asociada a pacientes con IOP se explica en la mayoría de los casos por la ausencia de folículos primordiales y en una minoría es por falta de respuesta hormonal de los folículos restantes. ^(1,29,34) Este problema en la fertilidad impacta a la economía de las pacientes que se someten a procedimientos de reproducción asistida de alta complejidad así como a donación de gametos para lograr un embarazo.⁽³⁵⁾

Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria son candidatas a fertilización in vitro (IVF) con ovocitos de donadora . En un reporte de 61 mujeres con insuficiencia ovárica primaria sometidas a 90 ciclos de tratamiento, la probabilidad acumulada de embarazo después de tres ciclos fue de aproximadamente 90 por ciento ya que las tasas de éxito para este procedimiento dependen principalmente de la edad de la donante de ovocitos. Las mujeres con síndrome de Turner requieren una cuidadosa evaluación cardiovascular antes de ser consideradas para esta terapia, ya que se han reportado muertes por disección aórtica durante el embarazo.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar las características clínicas y bioquímicas de pacientes con Insuficiencia Ovárica Primaria e identificar las principales etiologías en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar las características clínicas al momento del diagnóstico de IOP.
2. Identificar las características bioquímicas hormonales (concentraciones de FSH, LH y E2) y metabólicas (concentraciones de glucosa, insulina, colesterol, triglicéridos, C-HDL, C-LDL)
3. Identificar la densidad mineral ósea de las pacientes con IOP al momento del diagnóstico.
4. Identificar el tipo de terapia hormonal administrada al momento del diagnóstico.
5. Evaluar el efecto de la terapia hormonal inicial en la densidad mineral ósea evaluada a los 6 meses de tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Diseño:

- a) Por la participación del investigador: Observacional
- b) Por temporalidad del estudio: Transversal
- c) Por la lectura de los datos: Retrospectivo
- d) Por el análisis de datos: Analítico

Población de estudio: se incluyeron mujeres mexicanas con diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo 2005-2017.

Criterios de inclusión:

- 1.-Mujeres con el diagnóstico de IOP de cualquier etiología, definida por las siguientes características:
 - Amenorrea de cuatro o más meses de duración.
 - Edad menor de 40 años.
 - Al menos dos determinaciones de FSH ≥ 40 mUI/mL con un mes de diferencia entre cada una.

Criterios de exclusión:

- 1.-Mujeres con diagnóstico de síndrome de Turner por datos clínicos y cariotipo confirmatorio con monosomía pura del cromosoma X.
- 2.-Mujeres que no contaran con información completa en el expediente clínico.

Variables de estudio:

Las participantes se clasificaron en 4 grupos de estudio de acuerdo a la etiología de la IOP como Grupo 1: Autoinmune órgano específica, Grupo 2: Cromosómica, Grupo 3 : Quirúrgica y Grupo 4: Idiopática.

Variable Independiente:

IOP Autoinmune Órgano-Específica: Se clasificó aquella paciente con IOP sin antecedentes quirúrgico, con cariotipo normal, y presencia de anticuerpos anti-tiroideos y/o anti-suprarrenales positivos.

IOP Cromosómica: Se clasificó aquella paciente con IOP sin antecedente quirúrgico, con anticuerpos anti-tiroideos y/o anti-suprarrenales negativos y cariotipo anormal.

IOP Quirúrgica: Paciente con antecedente de cirugía ovárica uni o bilateral.

IOP Idiopática: Se clasificó aquella paciente con IOP sin antecedentes quirúrgico, con cariotipo normal, y presencia de anticuerpos anti-tiroideos y/o anti-suprarrenales negativos.

Variables Dependientes:**Peso al momento del diagnóstico de IOP :**

Definición operacional: Masa corporal de un individuo expresada en kilogramos.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: kg

IMC al momento del diagnóstico de IOP:

Definición operacional: relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: kg/m^2

Edad a la última menstruación espontánea:

Definición operacional: Tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento de la paciente expresado en años, al momento de la última menstruación espontánea.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: años

Edad al inicio de terapia hormonal:

Definición operacional: Tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento de la paciente expresado en años, al momento del inicio de terapia hormonal después del diagnóstico de IOP.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: años

Densidad mineral ósea al momento del diagnóstico de IOP:

Definición conceptual: cantidad de materia mineral generalmente fósforo o calcio por unidad de área en los huesos.

Definición operacional: se calculó mediante la medición de Z-score obtenida por densitometría ósea por DXA-HOLOGIC al momento del diagnóstico de IOP.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Nivel de medición: Z-score, número de desviaciones estándar de un paciente diferente de la densidad ósea promedio por edad, sexo y etnia.

Terapia Hormonal al momento del diagnóstico de IOP:

Definición operacional: se definió como la prescripción hormonal en la primera consulta después del diagnóstico de IOP. Y se clasificó de acuerdo al tipo de terapia hormonal.

- 1.-Terapia hormonal de reemplazo.
- 2.-Terapia anticonceptiva combinada.
- 3.-Otros tipos de terapia hormonal.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

Hormona foliculoestimulante (FSH):

Definición operacional: concentración sérica de FSH cuantificada mediante quimioluminiscencia al momento del diagnóstico de IOP.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: mUI/mL

Hormona luteinizante (LH):

Definición operacional: concentración sérica de LH cuantificada mediante quimioluminiscencia al momento del diagnóstico de IOP.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: mUI/mL

Estradiol (E2):

Definición operacional: concentración sérica de estradiol cuantificada mediante quimioluminiscencia al momento del diagnóstico de IOP.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

Hormona Antimülleriana (AMH):

Definición operacional: concentración sérica de AMH cuantificada mediante ELISA al momento del diagnóstico de IOP.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: nmol/L

Calcio:

Definición operacional: concentración sérica de calcio cuantificada mediante potenciometría con electrodo ión selectivo al momento del diagnóstico de IOP.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: mg/dL

Cortisol:

Definición operacional: concentración sérica de cortisol cuantificada mediante quimioluminiscencia al momento del diagnóstico de IOP.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: mcg/dL

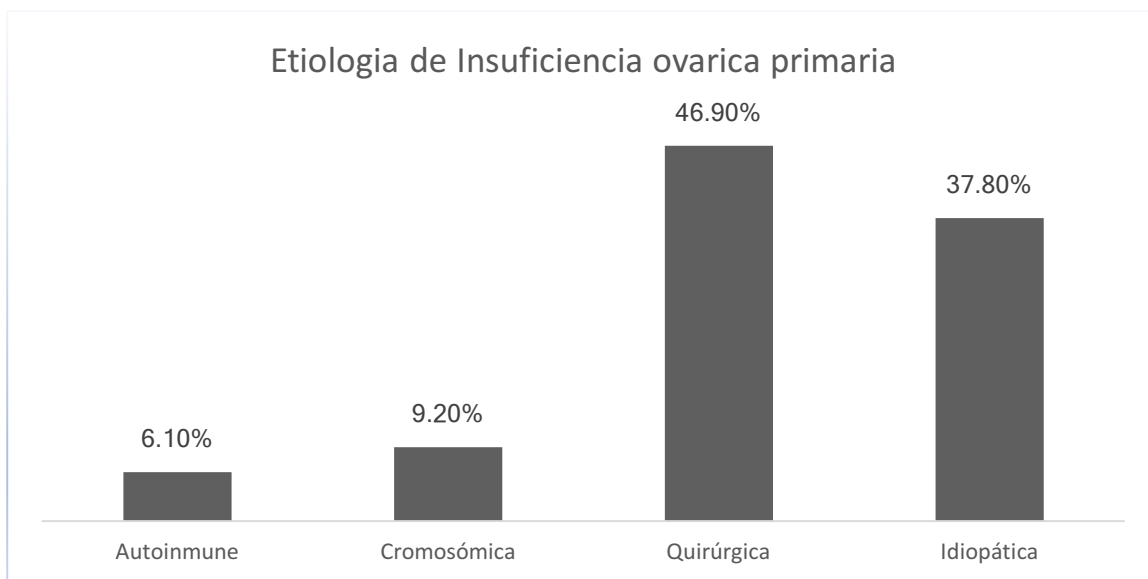
Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para IBM en su versión 22. Se utilizó estadística descriptiva para los cuatro grupos utilizando media y desviación estándar y/o frecuencia y porcentajes para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Se realizó prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni para identificar diferencias en las variables cuantitativas en los 4 grupos de estudio. Se realizó un modelo no lineal de tipo CHAID (Chi-square automatic interaction detector) con el cual buscamos predecir la edad a la que se inicia terapia hormonal según la etiología de la insuficiencia ovárica primaria, excluyendo la etiología quirúrgica .

RESULTADOS

Del período 2005 a 2017 se seleccionaron 98 pacientes con IOP atendidas en el INPer que contaban con la información completa en el expediente clínico. Se clasificaron por causa etiológica (Gráfica 1) encontrándose: 6 pacientes con IOP autoinmune órgano-específica (6.1%), 9 con IOP cromosómica (9.2%), 46 con IOP con antecedente quirúrgico (46.9%) y finalmente se clasificaron 37 pacientes con IOP idiopática (37.8%). Excluyendo la causa quirúrgica (n=52), el 71.1% fueron clasificadas como idiopáticas, el 17.3% como cromosómicas y el 11.5% como autoinmune órgano-específica.

Gráfica 1. Clasificación etiológica de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura entre 2005-2017.



Un análisis de acuerdo a la edad de la última menstruación espontánea, demostró que en las mujeres con FUM entre los 15-29 años, la etiología principal fue la idiopática en un 65% y en segundo lugar la etiología cromosómica en un 20%. Mientras que para las mujeres cuya FUM ocurrió entre los 30-40 años, no se encontraron causas cromosómicas y el 89% era de etiología idiopática.

De las pacientes clasificadas como IOP autoinmune órgano-específica, una tuvo autoinmunidad suprarrenal y las 5 restantes autoinmunidad tiroidea y en las pacientes catalogadas con IOP cromosómica se encontró que la alteración más frecuente fueron mosaicos con diferente complemento sexo-cromosómico.

Dentro de las características clínicas se observó que las pacientes con IOP de causa cromosómica tuvieron una fecha de última menstruación espontánea antes de los 30 años en el 80% de los casos, mientras que en el grupo de IOP quirúrgica el 53.8% tuvieron la última menstruación espontánea después de los 30 años.

En cuanto a la edad de la menarca, edad de inicio de irregularidades menstruales, e índice de masa corporal al momento del diagnóstico, no se encontraron diferencias entre los cuatro grupos. Sin embargo, se observó que el grupo de IOP cromosómica tuvo una edad a la última menstruación y edad al inicio de la terapia hormonal más temprana comparada con los demás grupos (Tabla1).

Tabla 1. Características clínicas de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura entre 2005-2017.

	IOP Autoinmune OE Media±DE	IOP Cromosómica Media±DE	IOP Quirúrgica Media±DE	IOP Idiopática Media±DE	P
Edad al ingreso (años)	30.3±5.3 ¹	19.6±4.4 ^{1,2}	30±5.6 ^{2,3}	28±6.8 ³	0.000
Edad al inicio de irregularidad menstrual (años)	19.8±8.5	20±6	28.2±5.2	24±7.6	0.123
Edad al inicio de terapia hormonal (años)	29.6±5.2 ⁶	19.8±4.1 ^{6,7,8}	31.7±6.5 ⁸	29±6.8 ⁷	0.000
Edad a la última menstruación espontánea (años)	27.2±5.6	18.2±6.5 ^{4,5}	30.5±6.1 ⁴	28.1±6.6 ⁵	0.003
Edad de la menarca (años)	13±2.0	13±1.8	12.2±1.6	12.5±1.6	0.461
IMC inicial (Kg/m2)	25.5±2.2	23.3±4.1	27.4±5.2	25.5±3.7	0.680
IMC última consulta (Kg/m2)	26.7±2.6	24.5±5.1	28±5.2	26.7±4.1	0.228

ANOVA con corrección de Bonferroni. 1= 0.007, 2=0.000,3=0.002, 4=0.002, 5=0.026, 6=0.031, 7=0.001, 8=0.001.

Dentro de las características bioquímicas hormonales y metabólicas (Tabla 2 y 3) al momento del diagnóstico, no se encontraron diferencias en las cuatro categorías de IOP, todas las pacientes contaban con una FSH promedio >40 mUI/mL al momento del diagnóstico, sin embargo el grupo de IOP quirúrgica tenía las concentraciones más altas de estradiol al momento del diagnóstico, aunque sin diferencia significativamente estadística. Con respecto a las características metabólicas, tampoco se encontraron diferencias en los parámetros de glucosa, insulina y perfil de lípidos al diagnóstico, sin embargo, el grupo de IOP idiopática tenía una tendencia a tener las concentraciones más altas de insulina en ayuno comparado con los otros grupos.

Tabla 2. Características hormonales de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura entre 2005-2017.

	IOP Autoinmune OE Media±DE	IOP Cromosómica Media±DE	IOP Quirúrgica Media±DE	IOP Idiopática Media±DE	P
AMH (nmol/L)	0.73±0.24	-	0.40±0.30	0.17±0.25	0.020
FSH (mUI/mL)	59.4±38.6	62.2±19.6	42.3±33	52.5±35.5	0.246
LH (mUI/mL)	32.9±20.7	18.2±9.6	25.4±29	23.2±15.7	0.644
E₂ (pg/mL)	20±17	26.8±12.5	47.9±37.6	29.6±47.6	0.110
OHD₃ (ng/mL)	28	-	-	27±5.6	0.880
Calcio (mg/mL)	9.2±1	9.5±0.28	9.4±0.35	9.3±0.13	0.932
Cortisol am (mcg/mL)	9.3±8.9	20.3±3.4	14.3±3.5	16.3±5.2	0.215

AMH: hormona antimulleriana FSH: hormona foliculoestimulantes, LH: hormona luteinizante E2: estradiol, OHD3: vitamina 25OHD3. No se hizo análisis post HOC en la variable AMH porque al menos un grupo tuvo menos de dos casos .

Tabla 3. Características metabólicas de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura entre 2005-2017.

	IOP Autoinmune OE Media±DE	IOP Cromosómica Media±DE	IOP Quirúrgica Media±DE	IOP Idiopática Media±DE	P
Glucosa (mg/dL)	86.1±13.7	80.7±5.8	92.1±26.5	91.3±14.4	0.526
Insulina (uUI/mL)	11.1 ±6.3	7.4±0.9	14.2±6.3	18±12.2	0.274
Colesterol (mg/dL)	194 ±26	178±19	189±36	178±31	0.471
Triglicéridos (mg/dL)	121±77	153±91	165±91	148±89	0.689
C-HDL (mg/dL)	51.8 ±14	48.4±12	52.2±17	49.2±14	0.848
C-LDL (mg/dL)	120.2±16	99.2±21	107.6±34	101.6±23	0.513

En relación a la densidad mineral ósea (Tabla 4) se encontró que las mujeres con IOP de origen cromosómica tenían menor densidad mineral ósea al momento del diagnóstico comparado con las demás categorías de IOP y la zona mayormente afectada era la columna lumbar de L1 a L4. Después de 6 meses de terapia hormonal se observó en promedio se redujo -0.66 DE el Z-score en las tres zonas anatómicas evaluadas en la DMO después de iniciada la terapia hormonal, sin embargo, el grupo que seguía estando más afectado aún con terapia hormonal fue el grupo de IOP cromosómica.

Tabla 4. Densidad mineral ósea evaluadas mediante Z-score por DXA de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura entre 2005-2017.

	IOP Autoinmune OE Media+DE	IOP Cromosómica Media+DE	IOP Quirúrgica Media+DE	IOP Idiopática Media+DE	P
DM1 Cuello	-0.4±.96	-1.9±1.2 ^{A,C}	0.18±1.1 ^{A,D}	-0.5±0.6 ^{C,D}	0.000
DM2 Cuello	0.6±1.8	-1.2±1.0 ^B	0.21±0.94 ^B	-0.3±0.59	0.001
DM1 Columna	-1.34±1.01	-2.5±1.5 ^{G,H}	-0.42±1.01 ^{G,I}	-1.38±0.93 ^{H,I}	0.000
DM2 Columna	-1.2±0	-2.1±0.62 ^J	-0.5±0.87 ^{J,K}	-1.1±0.73 ^K	0.000
DM1 Cadera	-0.56±0.57	-1.7±1.3 ^E	0.33±0. ^{94E,F}	-0.5±0.87 ^F	0.000
DM2 Cadera	0±0.98	-0.85±1.2	0.09±0.79	-0.39±0.78	0.052

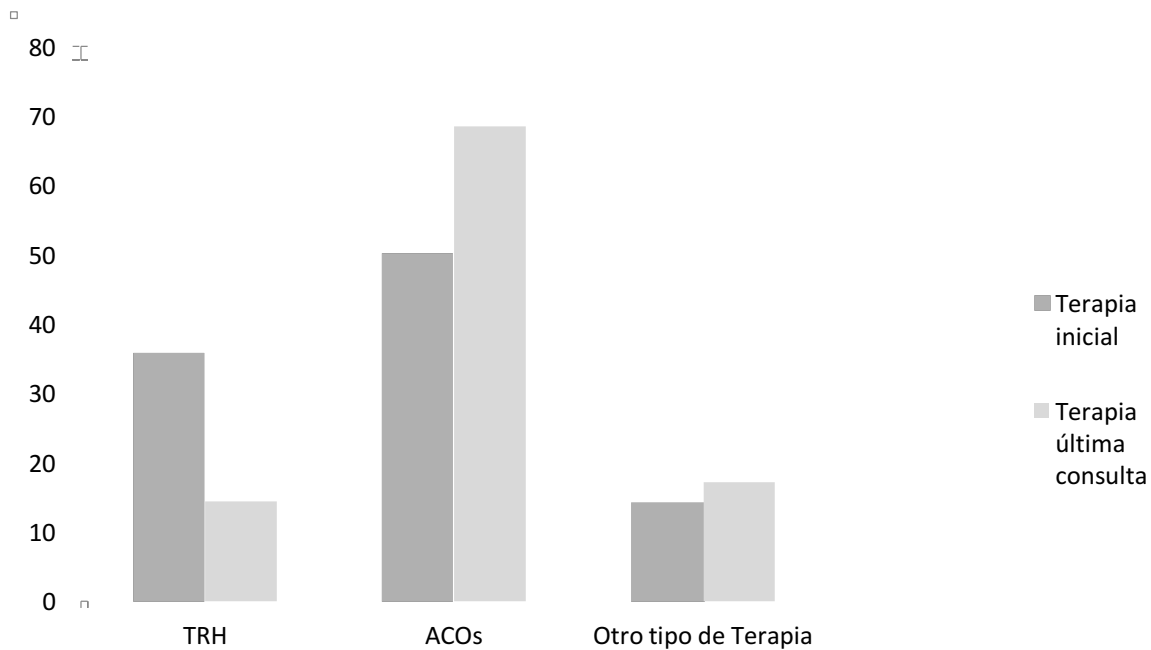
ANOVA con corrección de Bonferroni : A=0.000, B=0.003 , C =0.008, D=0.049, E=0.000, F =0.003, G=0.000, H=0.028
I=0.003, J=0.000, K 0.037

DM1: Densidad mineral ósea al momento del diagnóstico (Z-score)

DM2: Densidad mineral ósea 6 meses después de la terapia hormonal inicial (Z-score)

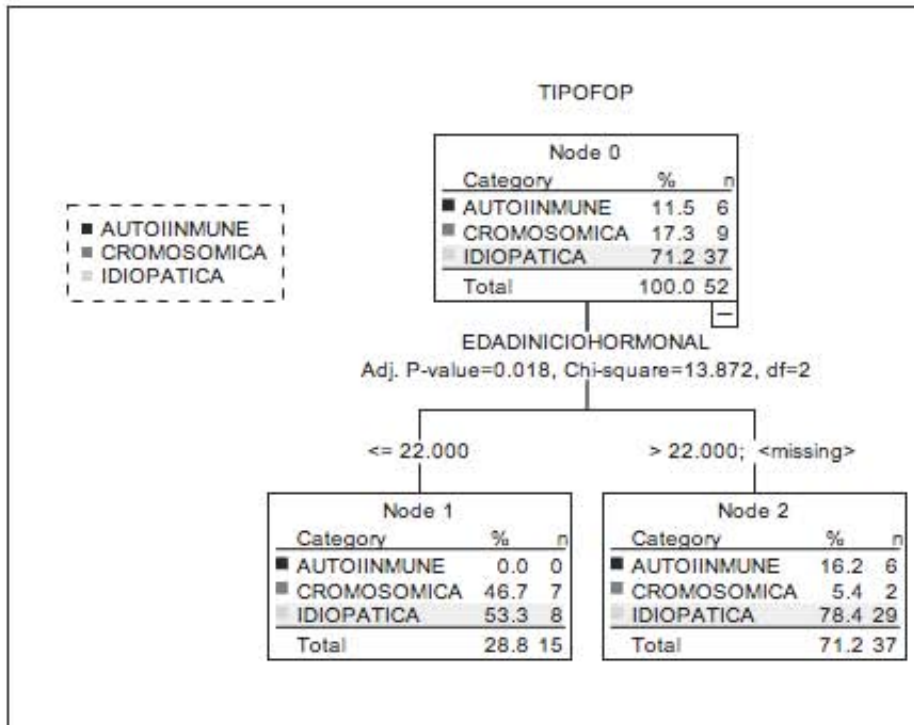
Con respecto a la terapia hormonal (Gráfico 2) se identificó que el 50% de las mujeres independientemente de la etiología de IOP, recibió anticonceptivos orales combinados (ACOs) como primera línea de terapia después del diagnóstico de IOP, mientras que al 35.5% se le prescribió terapia de reemplazo hormonal (TRH) y al 14.2% restante algún otro tipo de terapia. Esto resulta importante debido a que poco más del 10% de las mujeres con IOP no reciben la terapia hormonal indicada para su condición endocrina, encontrándose tratamientos con terapia androgénica, progestina sola, tibolona entre otras.

Gráfica 2. Terapia hormonal inicial y en la última consulta de las 98 mujeres mexicanas diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura entre 2005-2017.



Se realizó un modelo no lineal de tipo CHAID para determinar por causa etiología que grupo de paciente necesitaría tratamiento hormonal a menor edad. Se excluyeron a las pacientes de IOP de etiología quirúrgica, se eligió como variable dependiente la etiología de la insuficiencia ovárica y como variables independiente edad de inicio de hormonal, edad de menarca, edad al inicio de irregularidad menstrual, FHS, LH, estradiol, AMH, valores de Z-score, testosterona total, prolactina, TSH, T4L, OHD3, cortisol, PTH. Nodo padre en 15 nodo hijo en 5, encontrándose que la variable que reporta una diferencia es la edad de inicio de terapia hormonal con una $p = 0.018$, Chi cuadrada de 13.872 lo cual nos indica que de las pacientes que inician antes de los 22 años son principalmente aquellas con etiología cromosómica e idiopática, mientras que las pacientes con etiología autoinmune requieren en su mayoría TH después de los 22 años.

Imagen 1. Se realizó modelo no lineales de t tipo CHAID (Chi-square automatic interaction detector edad de inicio de terapia hormonal).



DISCUSIÓN

Excluyendo las causas quirúrgicas, la principal causa de insuficiencia ovárica espontánea en el INPer es de origen idiopático en el 71.1%, muy similar a lo que reporta la literatura, mientras que la segunda causa es la etiología cromosómica en un 17.3%, ligeramente mayor a lo publicado (5% publicado) y en tercer lugar es de origen autoinmune órgano específica con una prevalencia del 11.5%.⁽³⁶⁾

En relación a las características clínicas, se observó que el grupo de IOP de etiología cromosómica tiene una edad a la última menstruación y edad al inicio de terapia hormonal significativamente menor comparado con los demás grupos, así como una menor densidad mineral ósea al momento del diagnóstico particularmente en columna lumbar y este hallazgo permanece después de iniciada la terapia hormonal.

Con respecto a las intervenciones terapéuticas que se realizan en este grupo de mujeres observamos que la terapia hormonal se inicia en promedio 1.6 años después de la fecha de última menstruación espontánea. De acuerdo a lo observado en el árbol de decisiones tipo CHAID ; el grupo de causa cromosómica requerirá terapia hormonal a una edad más temprana, antes de los 22 años comparado con los demás grupos por lo es muy importante no retrasar el tratamiento adecuado de estas mujeres. La evidencia clínica indica que a menos que exista una contraindicación absoluta para una terapia estrogénica, las mujeres con insuficiencia ovárica primaria deberán de recibir terapia hormonal con estrógenos , vía oral o transdérmica, para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea y en todos los casos de mujeres con útero intacto deberá de agregarse una progestina cíclica. Diferentes estudios sugieren que la vía transdérmica es más fisiológica y tiene un mayor impacto en la densidad mineral ósea, probablemente porque a diferencia del estrógeno oral, el estradiol transdérmico no suprime las concentraciones de IGF-1 que es una hormona trófica importante para el hueso.,(37) Se debe enfatizar en este grupo de pacientes otras medidas preventivas como ingesta de calcio y vitamina D a dosis adecuadas, así como la suspensión del tabaquismo. Finalmente el enfoque actual es tratar con un régimen

de reemplazo hormonal que imite la fisiología normal lo más cercano posible hasta la edad media de la menopausia a los 50 a 51 años de edad (29).

De las 98 pacientes estudiadas, una paciente presentó un embarazo espontáneo después de 5 años del diagnóstico de IOP establecida con concentraciones de gonadotropinas francamente elevadas e hipoestrogenismo al momento del diagnóstico; cabe mencionar que la paciente recibió terapia hormonal con anticonceptivos combinados durante 4 años después del diagnóstico y al suspenderlos temporalmente presentó el embarazo espontáneo. Este hallazgo en nuestra población está en relación a lo reportado en la literatura, en la cual se describe que hasta el 10% de las mujeres con IOP pueden presentar embarazo espontáneo después del diagnóstico.

En un subgrupo de mujeres con IOP espontánea con cariotipo normal (n=18), se realizó la búsqueda de mosaicos del cromosoma X de baja proporción (<5%) mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) en tres líneas celulares de mucosa oral, orina y sangre periférica en al menos 1000 núcleos. De este sub-análisis se reportó un caso de una mujer de 19 años sin datos clínicos de Turner con cariotipo convencional normal, la cual posterior al estudio mediante FISH reportó un mosaico en mucosa oral: 45,X en 23 núcleos, 47,XXX en 825 núcleos, 46,XX en 152 núcleos; en orina: 45,X 110 núcleos, 47,XXX 710 núcleos, 46,XX 208 núcleos; en sangre periférica: 45,X en 812 núcleos, 47,XXX en 51 núcleos y 46, XX en 137 núcleos. En el resto de las 17 pacientes estudiadas, no se encontraron mosaicismos del cromosoma X de baja proporción.

En este mismo sentido, es relevante mencionar, que el 10% de las mujeres de nuestra población, excluyendo las de etiología quirúrgica, no cuentan con un cariotipo en sangre periférica, por lo que fueron clasificadas como idiopáticas.

Hasta en el 11.5% de las pacientes con IOP espontánea se encontró el antecedente familiar de insuficiencia ovárica prematura, por lo que particularmente en este grupo de mujeres se debe de considerar el estudio familiar y la búsqueda intencionada de los defectos genéticos más frecuentemente asociados a IOP como son las

mutaciones en el gen FOXL2, FMR1, FSHR, entre otros. Esto es de vital importancia dado que muchas de estas pacientes acudirán a centros de reproducción asistida en búsqueda de un embarazo y es primordial realizar una asesoría genética pre-concepcional adecuada.

Finalmente debido que el INPer es un centro de tercer nivel de atención, es imprescindible contar con un protocolo de diagnóstico y atención para este grupo de mujeres, en el que se busque de manera protocolizada la etiología de IOP, lo que permitirá establecer una consejería genética y reproductiva individualizada y planear estrategias de intervención que permitan el manejo efectivo de la sintomatología relacionada al hipoestrogenismo, la prevención de osteoporosis, la disminución del riesgo cardiovascular, con un enfoque individualizado de acuerdo a las características de cada paciente.

CONCLUSION

La principal causa de insuficiencia ovárica espontánea en el INPer es de origen idiopático (71.1%), seguido de la etiología cromosómica (17.3%) y autoinmune órgano específica (11.5%). En relación a las características clínicas, se observó que el grupo de IOP de etiología cromosómica tiene una edad de presentación más temprana, comparado con los demás grupos. En relación a parámetros metabólicos al momento del diagnóstico, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos, sin embargo, la densidad mineral ósea se encontró mayormente disminuida en el grupo de IOP cromosómica, particularmente en la columna lumbar y este hallazgo se mantuvo aún después de iniciada la terapia hormonal. El 10% de las pacientes reciben algún tipo de terapia diferente a la indicada como primera línea en este grupo de mujeres, el 10% de las mujeres con IOP espontánea no cuentan con un estudio de cariotipo en sangre periférica y hasta el 11.5% tienen el antecedente familiar en primera grado de IOP, por lo que se debe hacer énfasis en protocolizar el diagnóstico y manejo de estas pacientes para ofrecer una asesoría genética y reproductiva individualizada.

REFERENCIAS

1. Nelson LM. NIH Public Access. *N Engl J Med*. 2009;360(11):606–14.
2. Levy HP. Premature Ovarian Failure. *Intern Med News*. 2009;42(17):47–47.
3. Jagarlamudi K, Reddy P, Adhikari D, Liu K. Genetically modified mouse models for premature ovarian failure (POF). *Mol Cell Endocrinol*. 2010;315(1–2):1–10.
4. Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric* [Internet]. 2007;10(1):11–22. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697130601135672>
5. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):391–410.
6. Mayagoitia S. La edad de la menopausia en México. *Rev Endocrin Nutr* [Internet]. 2006;14(3):133–6. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2006/er063c.pdf>
7. Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction*. 2010;140(5):633–41.
8. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature ovarian failure: A critical condition in the reproductive potential with various genetic causes. *Int J Fertil Steril*. 2014;8(1):1–12.
9. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4):359–66.
10. Tuohy VK, Altuntas CZ. Autoimmunity and premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2007;19(4):366–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001703-200708000-00014>
11. La Marca A, Brozzetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A. Primary

ovarian insufficiency: autoimmune causes. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001703-9000000000-99881>

12. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev.* 1997;18(1):107–34.
13. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23(3):327–64.
14. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):2983–92.
15. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18(1):199–206.
16. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol.* 2010;45(5):257–79.
17. Sommezer M, Oktay K. Fertility reservation in female patients. *Hum Reprod Update.* 2004;10(3):251–66.
18. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;95(6):1890–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.016>
19. Knauff EAH, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CCM, et al. Anti-Müllerian hormone, inhibin b, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.*

2009;94(3):786–92.

20. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, Vanderhoof VH, Premkumar A, Chen S, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;84(4):958–65.
21. Visser JA, Schipper I, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012;1–11. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrendo.2011.224>
22. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: A more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):499–509.
23. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, et al. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril*. 2007;87(3):456–65.
24. Therapy H, Insufficiency PO. C ommittee opinion. 2017;129(698):134–41.
25. Robert D, Sergio P, Yukihiro K, Mishell G. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle.
26. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, et al. Bone Mineral Density in Young Women With Primary Ovarian Insufficiency: Results of a Three-Year Randomized Controlled Trial of Physiological Transdermal Estradiol and Testosterone Replacement. 2015;99(September 2014):3418–26.
27. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, et al. Bone Mineral Density in Estrogen-Deficient Young. 2009;94(July):2277–83.
28. Faulkner KG, Stetten E Von, Miller P. Discordance in Patient Classification Using T -Scores. 1999;2(3):343–50.

29. Marino R, Misra M. Bone Health in Primary Ovarian Insufficiency. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2011;29(4):317–27. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1280917>
30. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3040–3.
31. Rocca WA, Grossardt BR, Andrade M De, Malkasian GD, Iii LJM. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women : a population-based cohort study. :821–8.
32. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. 2007;14(3):562–6.
33. Knauff EAH, Westerveld HE, Goverde AJ, Eijkemans MJ, Valkenburg O, Santbrink EJP Van, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. 2008;15(5):919–23.
34. Baber R. Primary ovarian insufficiency. *Med Today*. 2014;15(3):73–5.
35. Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;20(4):416–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18660695>
36. Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction* [Internet]. 2010;140(5):633–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716613>
37. Shalet SM. The Impact of Dose and Route of Estrogen Administration on the Somatotrophic Axis in Normal Women. 2003;88(10):4668–72.