



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes

**“Análisis molecular del gen FOXL2  
en un grupo de pacientes con  
insuficiencia ovárica primaria en el  
Instituto Nacional de  
Perinatología”.**

Tesis

Que para obtener el título de especialista en:  
**Biología de la Reproducción Humana**

PRESENTA

**Dr. Juan Pablo Manzo Magaña**

**Dr. Julio Francisco de la Jara Díaz**  
Profesor Titular del Curso de Especialización

**Dr. Alejandro Martínez Juárez**  
Director de Tesis



INPer

Ciudad de México

2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

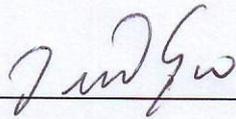
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

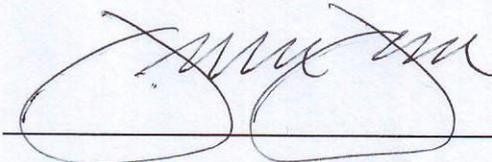
## AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“Análisis molecular del gen FOXL2 en un grupo de pacientes con insuficiencia ovárica primaria en el Instituto Nacional de Perinatología”.**



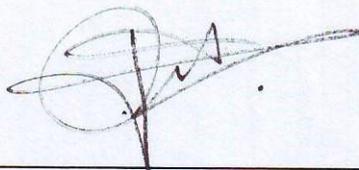
---

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



---

Dr. Julio Francisco de la Jara Díaz  
Profesor Titular del Curso en Especialización en Biología de la Reproducción  
Humana  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

Dr. Alejandro Martínez Juárez  
Director de Tesis  
Coordinación de genética  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

## INDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>6</b>
<b>Material y Métodos .....</b>	<b>8</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>12</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>18</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>21</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>23</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** La asociación inicial de mutaciones FOXL2 y el síndrome de Blefarofimosis-ptosis-epicanto-inverso tipo I planteó la cuestión de si las mutaciones en FOXL2 podrían conducir a falla ovárica prematura aislada, sin defectos del párpado, en este estudio se trató de buscar mutaciones en el gen FOXL2 en 30 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria sin defectos en los párpados.

**Objetivo:** Identificar mutaciones en el gen FOXL2 en un grupo de pacientes con insuficiencia ovárica primaria sin defectos en los párpados.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, analítico, prospectivo en mujeres diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, el estudio se conformó por 30 pacientes a quienes se les realizó el estudio molecular.

**Resultados:** De las 30 pacientes integradas en el estudio se identificó 1 (3.3%) paciente con mutación en la secuenciación del gen FOXL2, los niveles de FSH al momento del diagnóstico apenas rebasaban las 30UI/l, el promedio de edad del grupo estudiado oscilaba entre los 30 – 35 años (53.3%), contrastando con la edad de la paciente de 20 años, las alteraciones uterinas por ultrasonido fueron nulas en la mayoría de las pacientes (90%) estando presente como útero hipoplásico en la paciente con la mutación.

**Conclusiones:** La única paciente con mutación del gen FOXL2 finalmente presentó BPES, al ser valorada posteriormente por un especialista en genética, el inicio de la amenorrea es más temprana que el resto de la población, los niveles de FSH apenas rebasan las 30UI/l y la relación con ultrasonido pélvico alterado parece tener relación.

## **ABSTRACT**

**Background:** The initial association of mutations in the gene FOXL2 and blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus síndrome (BPES) type I raised the question of whether mutations could lead to isolated Premature Ovarian Failure (POF), we tried to find FOXL2 gene mutations in 30 patients with the diagnosis of primary ovarian failure without defects on the eyelids.

**Objective:** To identify mutations in the gene FOXL2 in a group of patients with primary ovarian failure without defects on the eyelids.

**Material and Methods:** A descriptive, analytical, prospective study in women diagnosed with primary ovarian failure at the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes", the study was formed by 30 patients who underwent a molecular study was conducted.

**Results:** Out of the 30 patients integrated in the study, one (3.3%) patient identified with a mutation in the FOXL2 gene, FSH levels at diagnosis barely exceeded the 30UI/l, the average age of the estudy group ranged between 30-35 years (53.3%), contrasting with the age of the 20 year old patient, uterine disorders via ultrasound were null in most patients (90%) being present as hypoplastic uterus in the patient with the mutation.

**Conclusions:** The only patient with a mutation of the gene FOXL2 finally presented BPES, to be subsequently evaluated by a geneticist, the onset of amenorrhea is earlier than the rest of the population, levels of FSH just beyond the 30UI / l and the relation to altered pelvic ultrasound appears to be related.

## ANTECEDENTES

La Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP) es un término que se utiliza cada vez más y ha sido adoptado para abarcar el diagnóstico de condiciones similares, incluyendo hipogonadismo hipergonadotrópico, insuficiencia ovárica prematura y disgenesia ovárica. Esta terminología es semánticamente más precisa, ya que este término es utilizado para describir el deterioro de la función ovárica continua en lugar de un punto específico final. <sup>(1)</sup> La IOP se caracteriza por amenorrea primaria o secundaria por al menos 4 meses en mujeres menores de 40 años, con niveles séricos de FSH esperados en una mujer menopaúsica (arriba de 30 UI/L ) obtenidos en dos ocasiones con al menos un 1 mes de diferencia y niveles bajos de estradiol (menor a 50pg/ml), otro indicador es la hormona anti mülleriana (HAM) cuyos niveles en suero pueden ayudar a evaluar el estado de senescencia folicular, que es un posible factor de predicción de riesgo para insuficiencia ovárica primaria. <sup>(2)</sup> Aunque se indica con frecuencia que el 1% de la población menor a 40 años se encuentra afectada por IOP y el 0.1% menor a 30 años, la prevalencia real es incierta. <sup>(3)</sup>

El trastorno es claramente heterogéneo, y la etiología aún no se ha dilucidado en la mayoría de los casos. Hasta hace una década algunas causas específicas aún permanecían desconocidas. <sup>(4)</sup> Los mecanismos genéticos asociados con IOP incluyen anomalías en el cromosoma X y mutaciones en ciertos genes autosómicos específicos (FMR1, receptor de LH), tanto dominantes como recesivos. La mayoría de los casos de IOP aislada aparecen esporádicamente, pero el 10-15% tiene un familiar de primer grado afectado, que indica etiología genética significativa. <sup>(5)</sup>

Por otro lado, el síndrome Blefarofimosis - ptosis – epicanto inverso (BPES; OMIM # 110100) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por una malformación en el desarrollo de los párpados frecuentemente asociada con IOP. Este síndrome tiene una prevalencia de aproximadamente 1 en 50,000 y en función de la presencia o ausencia de IOP, el BPES se ha dividido en dos subgrupos: el tipo I se caracteriza por malformación del párpado acompañada de infertilidad femenina debida a IOP, mientras que el tipo II se caracteriza por la afección exclusiva del párpado. <sup>(6)</sup> La mayoría de las pacientes con BPES tipo I presentan mutaciones en el gen FOXL2.

FOXL2 es un regulador clave en la transcripción de la diferenciación y el mantenimiento de las células de la granulosa que apoya la maduración de ovocitos y crecimiento durante la foliculogénesis. La asociación inicial de mutaciones FOXL2 y BPES tipo I planteó la interrogante de si las mutaciones en FOXL2 podrían conducir a IOP aislada, sin defectos del párpado. Por lo tanto, *De Baere et al.* buscaron mutaciones en este gen en 30 pacientes con IOP no relacionadas sin encontrar alguna mutación. <sup>(7)</sup> De igual forma *Harris S.E. et al.* estudiaron 70 pacientes de Nueva Zelanda y Eslovenia entre las cuales encontraron cambios silentes conservadores en 5 pacientes, los cuales fueron considerados como polimorfismos normales sin consecuencias funcionales. <sup>(8)</sup>

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio descriptivo, analítico, prospectivo en mujeres diagnosticadas con Insuficiencia Ovárica Primaria.

### **Tamaño de la muestra**

La muestra se obtuvo de las bases de datos de los servicios de reproducción asistida, climaterio y endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" en un periodo comprendido de enero de 2000 a marzo de 2016, incluyendo solo a las pacientes que fueron diagnosticadas con falla ovárica primaria, menopausia prematura o insuficiencia ovárica primaria.

### **Procedimiento de reclutamiento y de inscripción del paciente**

Se hizo revisión de los expedientes de las pacientes con los diagnósticos mencionados para conformar una base de datos.

Se invitó a las pacientes seleccionadas a participar en el estudio de manera personal, vía telefónica o cuando acudían a alguna de sus citas programadas en el instituto.

En las pacientes que así lo autorizaron, previo consentimiento informado, se realizó un interrogatorio, genealogía y toma de muestra de sangre periférica para análisis molecular del gen FOXL2.

## **Criterios de selección**

### ***Criterios de inclusión:***

- Pacientes del INPer con diagnóstico de falla ovárica primaria, menopausia prematura o insuficiencia ovárica primaria.
- Edad menor a 40 años de edad
- Alteración del ciclo menstrual por amenorrea de al menos 4 meses de evolución
- Determinación de niveles hormonales de FSH > 30 UI/l en dos ocasiones y con al menos 1 mes de diferencia

### ***Criterios de exclusión:***

- Pacientes con ooforectomía bilateral
- Estudio de cariotipo alterado.
- Pacientes que no deseen participar en el proyecto de tesis

### ***Criterios de eliminación:***

- Muestra insuficiente para obtener resultados confiables.

## **Desenlaces y variables**

***Variables/desenlaces principales a medir.*** Mutación del gen FOXL2

***Variables/desenlaces secundarios a medir.*** Edad al momento del diagnóstico, lugar de origen, paridad, nivel socioeconómico, índice de masa corporal, niveles hormonales de FSH al momento del diagnóstico, tiempo de infertilidad, servicio por el que se ingresó al instituto.

## **Frecuencia de las mediciones**

Transversal. Se obtuvieron datos de los expedientes y mediante la entrevista personal con las pacientes que participaron en el proyecto de tesis.

## **Especificación y fundamentación de las técnicas, aparatos y/o instrumentos utilizados.**

### ***Toma de muestra sanguínea***

Se extrajo un volumen de 10 ml de sangre en tubos vacutainer con EDTA. Después de su obtención, en un lapso no mayor a 1 hora se procedió a separar las células mononucleares por gradiente con ficoll, se preservaron a -70°C hasta su uso.

### ***Extracción de ADN de sangre periférica***

Se utilizaron kits comerciales (QuiAmp DNA, QIAGEN), se determinó la concentración de cada muestra y su pureza de acuerdo a estándares en el equipo Nanodrop, también se evaluó la calidad por electroforesis en el gel de agarosa, el ADN se mantuvo a -70 °C hasta su uso.

### ***Redacción de PCR y secuenciación***

Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se analizó en gen FOXL2 utilizando cuatro juegos de oligonucleótidos específicos, posteriormente se realizó secuenciación bidireccional directa de los fragmentos amplificados, el análisis de secuenciación se realizó por electroforesis capilar en el analizador genético automatizado de 3100 de Applied Biosystem.

### **Consideraciones éticas**

Las pacientes incluidas y que participaron en el proyecto de tesis fueron informadas ampliamente sobre las características del mismo y se obtuvo su consentimiento por escrito.

### **Análisis estadístico**

Se emplearon medianas, promedios y frecuencias para la parte de estadística descriptiva y para la comparación de frecuencias de variables cualitativas se utilizaron pruebas no paramétricas.

## RESULTADOS

En el periodo de enero de 2000 a marzo de 2016 se identificaron un total de 89 pacientes con diagnóstico clínico de insuficiencia ovárica primaria, menopausia prematura o falla ovárica primaria que cumplieron estrictamente con los criterios de inclusión. Tomando en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio cuyos datos fueron extraídos del expediente, se excluyeron a 59 pacientes (32 por diagnóstico de ooforectomía bilateral y 27 por monosomía del cromosoma X).

El total de pacientes que integraron el estudio fue de 30, a quienes se realizó análisis molecular del gen *FOXL2*.

Del total de 30 pacientes que fueron analizadas en el estudio, el promedio de edad se encontró en los 32.4 años con una edad mínima de 24 y una máxima de 38, encontrando el mayor porcentaje en el grupo de 30 – 34 años con 16 pacientes (53.3%). (tabla 1)

**Tabla.1 Edad de las pacientes al momento del diagnóstico**

<i>Edad en años</i>	<i>n =30</i>	<i>%</i>
20 – 24	1	3.3
25 – 29	3	10
30 – 34	16	53.3
35 – 39	10	33.3

Por el tipo de consulta al momento de su ingreso al Instituto, el mayor porcentaje se evaluó en el servicio de infertilidad con un total de 25 pacientes (83%), seguido de ginecología (10%) y climaterio (6.6%). Tabla 2.

**Tabla 2. Consulta al momento del ingreso**

<b>Consulta de ingreso</b>	<b>n=30</b>	<b>%</b>
Climaterio	2	6.6
Ginecología	3	10
Infertilidad	25	83

En cuanto al origen por entidad federativa de las pacientes estudiadas, se encontró que el mayor porcentaje se encuentra en la Ciudad de México con 13 pacientes (43.3%), seguido del Estado de México con 11 pacientes (36.6%) y en menor proporción Guanajuato y Morelos con 1 (3.35) paciente cada estado respectivamente. Tabla 3.

**Tabla 3. Estado de origen de las pacientes**

<b>Estado de origen</b>	<b>n=30</b>	<b>%</b>
Cd. De México	13	43.3
Estado de México	11	36.6
Guanajuato	1	3.3
Hidalgo	2	6.6
Morelos	1	3.3
Puebla	2	6.6

La ocupación de las pacientes estudiadas, dividido en tres categorías, se encontró el mayor porcentaje en las pacientes dedicadas a amas de casa con un

total de 20 (66.6%), seguidas de nivel técnico con 6 (20%) y al final las profesionistas con un total de 4 (13.3%). Tabla 4.

**Tabla 4. Ocupación de las pacientes**

<i><b>Ocupación</b></i>	<i><b>n=30</b></i>	<i><b>%</b></i>
Profesionista	4	13.3
Técnico	6	20
Ama de casa	20	66.6

En el análisis de los antecedentes obstétricos se encontró un mayor porcentaje en las pacientes nuligestas 20 (66.6%), seguidas de primíparas con 5 pacientes (16.6%) y posteriormente con hasta cuatro embarazos con un total de 2 pacientes (6.6%). Tabla 5

**Tabla 5. Antecedentes Obstétricos**

<i><b>Número de gestas</b></i>	<i><b>n=30</b></i>	<i><b>%</b></i>
Nuligesta	20	66.6
Gesta.1	5	16.6
Gesta. 2	3	10
Gesta. 3	0	0
Gesta. 4	2	6.6

El inicio de las alteraciones menstruales con amenorrea mayor a 4 meses se presentó en la mayoría de las pacientes entre las edades de los 30 y 34 años con un total de 16 (53.3%) pacientes, seguidos del grupo que se encuentra entre los 35 y 39 años con un total de 10 (33.3%) pacientes, y solo 1 (3.35) paciente entre los 20 y 24 años, ninguna menor a los 20 años. Tabla 6

**Tabla 6. Edad al inicio de la amenorrea**

<b><i>Edad en años</i></b>	<b><i>n=30</i></b>	<b><i>%</i></b>
<20	0	0
21- 24	1	3.3
25- 29	3	10
30-34	16	53.3
35-39	10	33.3

En cuanto al índice de masa corporal de las pacientes analizadas no se encontró ninguna con IMC bajo, en el grupo tomado como normal fueron la mayoría con un total de 16 (53.3%) pacientes, seguidos de sobrepeso con 13 (43.3%) y Obesidad 1 (3.3%). Tabla 7

**Tabla 7. Índice de masa corporal**

<b><i>IMC</i></b>	<b><i>n=30</i></b>	<b><i>%</i></b>
Bajo	0	0
Normal	16	53.3
Sobrepeso	13	43.3
Obesidad	1	3.3

En cuanto al tipo de infertilidad en de las pacientes, se encontró un porcentaje muy similar tanto en infertilidad primaria con 16 pacientes (53.3%) como en infertilidad secundaria con 14 pacientes (46.6%). Tabla 8

**Tabla 8. Tipo de infertilidad**

<i>Tipo de infertilidad</i>	<i>n=30</i>	<i>%</i>
Primaria	16	53.3
Secundaria	14	46.6

De los ultrasonidos pélvicos realizados a todas las pacientes que se incluyeron en el estudio la gran mayoría no presentaba alteraciones anatómicas, solo 3 (10%) pacientes fueron positivas a alguna alteración. Tabla 9

**Tabla 9. Alteraciones en ultrasonido pélvico**

	<i>n=30</i>	<i>%</i>
Si	3	10
No	27	90

Se analizó el punto de corte al momento del diagnóstico con niveles de FSH tomando en cuenta de 31 a 39UI/l donde se identificaron un total de 13 pacientes (43.3%), e iguales o mayores a 40UI/l con un total de 17 pacientes (56.6%). Tabla 10.

**Tabla 10. Niveles hormonales de FSH al momento del diagnóstico**

<b><i>Niveles de FSH (UI/l)</i></b>	<b><i>n=30</i></b>	<b><i>%</i></b>
31 – 39	13	43.3
≥ 40	17	56.6

En el análisis molecular del gen *FOXL2* que se realizó en las 30 pacientes, se observó solo 1 (3.3%) paciente con mutación en la secuenciación del gen, encontrando a la mayoría 29 (96.6%) sin alteraciones moleculares. Tabla 11

**Tabla 11. Pacientes con alteración en el gen FOXL2**

<b><i>Alteración génica</i></b>	<b><i>n=30</i></b>	<b><i>%</i></b>
Si	1	3.3%
no	29	96.6%

## **DISCUSION**

En esta tesis se presentan los datos obtenidos a partir de expedientes de pacientes con diagnóstico de IOP de acuerdo a la base de datos de los diferentes servicios en la consulta externa y los resultados del análisis clínico-molecular de las 30 pacientes incluidas en el estudio.

De manera general en la literatura se menciona que la etiología de IOP se desconoce en la mayoría de los casos, existiendo un 10 a 15% que conforman una etiología genética.

En el síndrome Blefarofimosis - ptosis – epicanto inverso está bien descrita su relación con mutaciones a nivel molecular del gen FOXL2, en la actualidad muchos estudios han tratado de identificar nuevas mutaciones tanto en el BPES tipo I y tipo II logrando ampliar el número de mutaciones descritas en la literatura, sin embargo pocos estudios hasta el momento han tratado de identificar tales mutaciones en pacientes que presenten alteraciones en la función ovárica sin las características sindromáticas. En el estudio de Baere E, y colaboradores se realizó el análisis de 30 pacientes con IOP sin el BPES en las cuales no se identificó ninguna mutación génica, en el presente estudio de igual forma se incluyeron a 30 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria a quienes se les realizó análisis molecular del gen FOXL2 identificando solo a 1 paciente (3.3%) con alteración en la secuencia del gen mencionado. La revisión clínica complementaria por un especialista en genética médica que se realizó en esta paciente permitió identificar en ella la presencia de ptosis bilateral y epicanto inverso, con agregación familiar, datos que no fueron consignados previamente en su expediente clínico.

Otro estudio que trata de correlacionar la función ovárica con mutaciones en FOXL2 independientemente de los hallazgos físicos que lo caracterizan es el estudio Harris S, en el cual se encontraron cambios silentes conservadores en aminoácidos de 5 pacientes, los cuales fueron considerados como polimorfismos normales sin consecuencias funcionales, en nuestro grupo de pacientes no existieron tales hallazgos fuera de la única paciente que mostró franca mutación en la secuenciación del gen, cabe mencionar que los estudios mencionados han sido en poblaciones europeas, totalmente diferentes a las nuestras y que en nuestro país no existe ningún estudio que trate de correlacionar estos hallazgos. De las diferentes variables analizadas en el grupo de pacientes que se incluyeron en el estudio, cabe resaltar el perfil fenotípico que presentó la paciente con la mutación del gen, tratando de identificar las características más sobresalientes con la finalidad de justificar el análisis molecular del gen FOXL2 en las pacientes que frecuentemente son diagnosticadas con IOP, ya que de entrada no parece ser un estudio que muestre mejor costo/beneficio.

En relación a la edad la paciente presenta un promedio menor a la mayoría de nuestros pacientes que conformaron el grupo, ya que la mayoría se encontraba entre los 30 y 34 años de edad, y la paciente que presentó la mutación génica tuvo 20 años. De igual forma los niveles de corte de la FSH para el diagnóstico de IOP varían en la literatura, algunos mencionan rangos mayores a las 30UI/l y otros mayores a 40UI/l, la paciente que presentó la mutación génica presentó FSH de 31 UI/l. Este nivel no permite diferenciarla claramente del resto de las pacientes con IOP. Con respecto al nivel de IMC y tipo de infertilidad la paciente cae dentro de los rangos normales como casi la mayoría de la población del presente estudio, así como el número de gestas, lo que indica también que

presentan infertilidad primaria y poca oportunidad de lograr 1 embarazo como el resto de la población estudiada. En cuanto a las alteraciones pélvicas por estudio ultrasonográfico, la paciente presentó hipoplasia uterina contrastando ampliamente del resto de las pacientes ya que la gran mayoría no presentaban alteraciones a este nivel n=27 (90%).

Es importante mencionar que para llegar a conclusiones más específicas sería necesario ampliar el número de población estudiada en nuevos protocolos de investigación, resaltar además de que en la mayoría de los centros que tratan a este grupo de pacientes carecen de la tecnología para el análisis molecular, es por ello que necesitamos identificar un mayor número de características tanto clínicas como bioquímicas en las pacientes con insuficiencia ovárica primaria que justifiquen con más precisión el análisis molecular del gen FOXL2.

## CONCLUSIONES

En el Instituto Nacional de Perinatología contamos con el servicio de infertilidad en donde un porcentaje de pacientes son diagnosticadas con insuficiencia ovárica primaria, sin embargo en la mayoría de ellas se desconoce con precisión su etiología, en un esfuerzo por crear protocolos para su diagnóstico y manejo se han unido esfuerzos en los diferentes servicios tanto de reproducción humana, endocrinología, genética y climaterio aportando evidencia médica basada en la experiencia de cada servicio que nos ayuden a estandarizar el manejo en nuestro instituto, haciendo mayor énfasis en tratar de identificar pacientes que pueden cursar con alteraciones monogénicas asociadas.

Finalmente la paciente que presentó la mutación génica presentaba también defectos a nivel de los párpados al ser valorada posteriormente por un especialista en genética, de las características clínicas en relación a pacientes que pudieran presentar alteraciones del gen FOXL2 serían la edad al inicio de las alteraciones menstruales las cuales parecen ser a edades tempranas cercanas a los 20 años, además de que los niveles de FSH parecen ser silentes y apenas rebasar las 30UI/l, el grupo mayormente afectado en nivel de educación son las amas de casa, así como ser de la ciudad de México, nuligestas o presentar infertilidad primaria, de igual forma en los estudios de imagen y su relación con alteraciones uterinas de tipo hipoplasia es otro hallazgo que podemos rescatar el presente análisis.

El ingreso de estas pacientes al Instituto sería por el servicio de infertilidad en donde habría que enfocar la atención en todas las pacientes con diagnóstico de

IOP, haciendo minuciosa la valoración médica para tratar de resaltar todas estas características que tuvieran relación con la mutación del gen FOXL2.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nelson L. Primary Ovarian insufficiency; The New England Journal of Medicine, 2009; 360:606-14.
2. Cox L, Liu J. Primary ovarian insufficiency: an update; International Journal of Women's Health. 2014;6 235-243
3. Meskhi A, Seif M. Premature ovarian failure, Obstet Gynecolo 18:418-426, 2006.
4. Qin Y, Jiao X, Leigh J et al. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities, Human Reproduction Update, Vol. 21, No.6 pp. 787-808 2015.
5. Fortuño C, Labarta E. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review, J Assist Reprodu Genet (2014) 31:1573-1585.
6. Xue M, Zheng J, Zhou Q et al. Novel FOXL2 mutations in two Chinese families with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus síndrome. Bio Med Central, Medical Genetics (2015) 16:73.
7. Baere E, Dixon M, Small K, et al Spectrum of FOXL2 gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicantus inversus (BPES) families demonstrates a genotype-phenotype correlation, Human Molecular Genetics, 2001, Vol.1 10, No.15. 1591-1600.
8. Harris S, Chand A, Winship I. Identification of novel mutation in FOXL2 associated with premature ovarian failure, Molecular Human Reproduction Vol.8, pp. 729-733, 2002.

