



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MUJERES CON
INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA IDIOPÁTICA
INCIPIENTE”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

P R E S E N T A

**MONSERRAT FABIOLA
VÉLEZ MIJANGOS**

DIRECTOR DE TESIS

**DR. JULIO CÉSAR ROBERTO
MAYORGA CAMARGO**

Departamento de Biología de la Reproducción Humana



**INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

México, Ciudad de México

2018



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.

***“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MUJERES CON INSUFICIENCIA OVÁRICA
PREMATURA IDIOPÁTICA INCIPIENTE .***

Vélez Mijangos MF ¹., Mayorga-Camargo JCR. ²

¹ Médico Residente de la subespecialidad de Biología de la reproducción humana,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

² Médico adscrito; Departamento de Biología de la Reproducción Humana , Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Correspondencia:

Monserrat Fabiola Vélez Mijangos, MR.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga #15 , Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: monse.velez@hotmail.com

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE LA TESIS: "CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MUJERES CON INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA IDIOPÁTICA INCIPIENTE."



Dr. Sergio Ponce de León

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Fernando Larrea Gallo

Titular del curso y jefe del departamento de Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Julio César Roberto Mayorga Camargo

Director de Tesis

Médico adscrito al departamento de Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Marta Margarita Durand Carbajal

Profesora adjunta al curso de Biología de la Reproducción Humana
Médico adscrito al departamento de Biología de la Reproducción Humana

INDICE

	Página
1.Título	
2.Definición del problema	5
3.Marco teórico	6
4.Justificación	8
5.Pregunta de investigación	
6. Objetivos	9
6.1 Primario	
6.2 Secundarios	
7. Metodología	11
7.1 Diseño del estudio	
7.2 Población de estudio	
7.3 Criterios de inclusión	
7.4 Criterios de exclusión	
7.5 Criterios de terminación temprana del estudio	
7.6 Tamaño de la muestra	
7.7 Descripción del método	
7.7.1 <i>Proceso de reclutamiento e ingreso al estudio</i>	
7.7.2 <i>Consulta en la Clínica de Salud Reproductiva</i>	
7.7.3 <i>Cuantificaciones hormonales</i>	
7.7.4 <i>Otros estudios</i>	
8.Duración del estudio	12
9.Riesgos del estudio	12
10.Procesamiento y presentación de la información	
10.1 Población de análisis	
10.2 Análisis estadístico	
11.Resultados	14
12.Discusión	
13.Conclusiones	
14.Referencias bibliográficas	
15. Anexos	18

1. TITULO

Características clínicas de mujeres con insuficiencia ovárica prematura idiopática incipiente.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es una enfermedad que se presenta en ~1% de las mujeres menores a 40 años. Las manifestaciones clínicas son alteraciones menstruales (oligomenorrea y/o amenorrea) con incremento en las concentraciones de gonadotropinas. Cerca del 50% de las mujeres que cumplen los criterios diagnósticos tienen funcionalidad ovárica posterior al mismo, incluso se ha estimado que casi el 25% presentan reanudación de la función ovárica manifiesta con períodos de oligomenorrea y ovulación espontánea, que explican los embarazos espontáneos en el 5-10% de los casos. Sin embargo, la historia natural de la enfermedad ha mostrado diversas manifestaciones clínicas, como la infertilidad y las alteraciones menstruales, por lo que se han propuesto estadios clínicos que abarcan desde las formas incipientes hasta las formas con daño gonadal irreversible. El estadio incipiente (IOP incipiente u oculta) puede manifestarse sólo por infertilidad y/o alteraciones menstruales con concentraciones de FSH normales o discretamente incrementadas. Las características clínicas, la evolución y el pronóstico reproductivo de las mujeres afectadas ha sido poco evaluado. Por lo tanto, es fundamental generar dicha información para mejorar la atención integral de las pacientes con IOP incipiente.

3. MARCO TEÓRICO

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es una patología caracterizada por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años de edad. [5] Durante mucho tiempo se emplearon diversos términos para referirse a la entidad como menopausia precoz, menopausia prematura, falla ovárica prematura, entre otros.[6] Sin embargo, a diferencia de la menopausia natural, existe una funcionalidad ovárica residual variable, por lo que se ha considerado que el término “insuficiencia ovárica prematura” describe adecuadamente la naturaleza fluctuante de la condición.

La entidad es poco frecuente, se estima que afecta a menos del 1% de las mujeres menores a 40 años. Se ha descrito que existe una variación en la frecuencia de su presentación de acuerdo al grupo de edad, ya que la incidencia observada es de aproximadamente 1: 1000 mujeres antes de los 30 años, 1: 250 a los 35 años y 1: 100 a los 40 años [6]

En ausencia de ooforectomía bilateral, quimioterapia y radiación pélvica, las causas descritas de IOP abarcan un amplio espectro de condiciones a través de dos mecanismos principales: disfunción y depleción folicular. Las causas identificables en cerca del 10% de los casos incluyen anomalías cromosómicas (13 %), mutaciones génicas (6%), autoinmunidad (4-30%), trastornos metabólicos e infecciones. [13] Sin embargo, en el restante 90% las causas siguen siendo desconocidas. [1]. En la actualidad, diversos grupos de investigación y asociaciones médicas interesadas en el estudio de la enfermedad como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) han propuesto que el diagnóstico de la enfermedad se

establezca en aquellas mujeres menores a 40 años con ausencia de menstruaciones durante ≥ 4 meses e incremento en las concentraciones de la hormona folículo estimulante (FSH) > 25 UI/l en dos ocasiones distintas con un intervalo de 4 semanas. [7]

Presentación clínica

El 76% de los casos de IOP se presenta después de un adecuado desarrollo puberal y de la aparición de la menarca, por lo que la mayoría de los casos se presentan con amenorrea secundaria [7].

Una vez que se establece el diagnóstico, cerca del 50% de las mujeres con IOP tendrán diferentes grados de función ovárica de manera intermitente, caracterizada por períodos de oligomenorrea y ovulación espontánea. Estas alteraciones pueden repetirse intermitentemente durante meses o años hasta que se produzca una amenorrea definitiva por lo que se estima que aproximadamente el 5-10% de las pacientes con IOP son capaces de lograr un embarazo de forma espontánea durante estos períodos [7].

Debido a la evidencia de que el deterioro de la función ovárica tiene un curso clínico largo y variable, Nelson propuso hace unos años utilizar el término de “insuficiencia ovárica”, ya que era más adecuado para denotar la naturaleza fluctuante del deterioro de la función ovárica. Al mismo tiempo, reconoció que en la historia natural de la enfermedad existen grados variables de disfunción ovárica que van desde el deterioro incipiente hasta el daño establecido potencialmente irreversible, generando con esto diversos estadios clínicos. [15]

Cuadro 1. Estadios clínicos de la insuficiencia ovárica prematura

Terminología	FSH	Fertilidad	Menstruación
Normal	Normal	Normal	Normal
Incipiente u oculta	Normal	Disminuida	Regular
Bioquímica	Elevada	Disminuida	Normal
Establecida	Elevada	Disminuida	Irregulares o ausentes

La intermitencia de la funcionalidad ovárica ha sido demostrada por algunos investigadores. Rebar y colaboradores en 1990 reportaron que de 115 mujeres , 97 mujeres con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura presentaron sangrado espontáneo y ovulación posterior al diagnóstico. [16] Bachelot y colaboradores en 2011 reportaron que la reanudación de la función ovárica ocurre en el 25 % dentro de los primeros 48 meses posteriores a haber realizado el diagnóstico. [14]

De acuerdo a los criterios diagnósticos aceptados a nivel mundial, existen pocos estudios que han evaluado las características y la evolución clínica de las mujeres con IOP en estadios incipientes y/o bioquímicos. Utilizando los estadios propuestos por Nelson, las formas clínicas incipiente u oculta y el bioquímico corresponden aquellos casos con 1) concentraciones menores a 25UI/l, con ciclos menores a 120 días e infertilidad y 2) concentraciones ≥ 25 UI/l con ciclos menores a 120 días e infertilidad, respectivamente. Existen pocos estudios que han evaluado las características clínicas de las mujeres en estos estadios. Shestakova y colaboradores, mostraron que en las mujeres con las formas incipiente y bioquímica la principal característica fue la baja

reserva ovárica en términos de conteo folicular antral y las concentraciones de hormona antimülleriana (AMH).

Existe un desconocimiento sobre las características y evolución de las pacientes con las formas iniciales de la enfermedad. El conocimiento de las características permitirá conocer el comportamiento de la enfermedad para poder brindar una mejor atención médica y poder ofrecer asesoría del potencial reproductivo, así como posibles intervenciones.

4. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que hasta una cuarta parte de las mujeres con el diagnóstico establecido de IOP (amenorrea ≥ 4 meses y $FSH \geq 30$ UI/m) pueden presentar reanudación de la funcionalidad ovárica, en la gran mayoría de ellas el deterioro de la función es irreversible. De acuerdo a la historia natural de la enfermedad, pueden existir diversos estadios clínicos que van desde las formas incipientes caracterizadas por irregularidades menstruales y/o infertilidad con concentraciones de $FSH < 30$ UI/mL, hasta la forma establecida (amenorrea persistente y $FSH \geq 30$). Las características clínicas, la evolución y el pronóstico reproductivo ha sido evaluado en el grupo de mujeres con diagnóstico establecido de IOP, sin embargo en los estadios incipientes de la enfermedad los datos en la literatura son escasos.

En México no existen estudios que hayan evaluado dicha condición. Es necesario el generar conocimiento acerca de las características clínicas, la evolución y el pronóstico reproductivo de las pacientes con IOP en estadio incipiente para poder entender mejor la enfermedad y poder brindar un adecuado estudio y tratamiento, así como posibles intervenciones para la preservación de la fertilidad.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, la evolución y el pronóstico reproductivo de las mujeres con IOP incipiente?

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo primario

- Describir las características clínicas de las pacientes con IOP incipiente.

6.2 Objetivos secundarios

- Describir la evolución en términos de persistencia de alteraciones menstruales, progresión a amenorrea ≥ 12 meses, concentraciones de FSH, estradiol y AMH durante su seguimiento posterior al diagnóstico.
- Describir la frecuencia de embarazos (con y sin tratamiento médico).

7. METODOLOGÍA

7.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo y retrolectivo.

7.2 Población de estudio

Mujeres con diagnóstico de IOP que hayan acudido a la consulta de Endocrinología Reproductiva del Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto de enero del 2010 a julio de 2017.

7.3 Criterios de inclusión

1. Mujeres con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura idiopática.

7.4 Criterios de exclusión:

1. Ooforectomía bilateral
2. Exposición a gonadotóxicos.
3. Diagnóstico de:
 - Trastornos de la diferenciación sexual como síndrome de Turner, disgenesia gonadal, insensibilidad a la acción de andrógenos, deficiencias enzimáticas (17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, p450c17, p450c19).
 - Daño hepático crónico (Child-Pugh B o C)
 - Insuficiencia renal crónica (CCr<30mL/min o creatitina >1.5mg7mL)
 - Condición clínica crítica

7.5 Criterios de eliminación

1. Datos incompletos en el expediente.
2. Muerte de la paciente.
3. Haber presentado durante su seguimiento insuficiencia hepática crónica (Child-Pugh B o C), insuficiencia renal crónica (CCr<30mL/min) y/o condición clínica crítica.

7.6 Tamaño de la muestra

Se valorarán a todas las mujeres con diagnóstico de IOP que hayan acudido a la consulta asistencial de la consulta externa de Endocrinología Reproductiva del

Departamento de Biología de la Reproducción de 01 de enero del año 2011 al 01 de julio de 2017.

7.7 Descripción del método

7.7.1 Proceso de reclutamiento e ingreso al estudio

Se revisarán los expedientes de las pacientes que acudieron a la consulta de Endocrinología Reproductiva del Departamento de Biología de la Reproducción con diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura. De los casos que cumplan los criterios de inclusión, se revisarán los expedientes clínicos (electrónicos y físicos) para recabar la información. Ésta información consiste en datos clínicos obtenidos mediante interrogatorio directo y exploración física, así como resultados de diversos estudios hormonales y de gabinete solicitados en las consultas asistenciales. Se recabará y registrará la información en formatos previamente diseñados (anexo 1 y anexo 2). Se obtendrá la información previa y posterior al diagnóstico. La información previa al diagnóstico de IOP incluirá: motivo de referencia a nuestra consulta, antecedentes enfermedades sistémicas, de enfermedades autoinmunes sistémicas y glandulares, uso de medicamentos gonadotóxicos, antecedentes Ginecoobstétricos, historia de irregularidades menstruales e infertilidad, antecedentes, resultados de estudios hormonales (gonadotropinas, estradiol, andrógenos, prolactina, pruebas de función tiroidea, cortisol, resultado de pruebas dinámicas, etc), así como resultados de estudios de imagen como ultrasonido de útero y ovarios basales y/o durante estudios dinámicos.

7.7.4 Cuantificaciones hormonales

Los resultados de los estudios hormonales serán obtenidos de los registros del laboratorio central del Instituto. La metodología para la cuantificación hormonal se realiza por el sistema automatizado de quimiluminiscencia (QL) con estuches comerciales (Beckman Culter, Inc.)

7.7.5 Otros estudios

- Anticuerpos antiovario y suprarrenales: método indirecto por inmunofluorescencia.
- Anticuerpos antitiroideos
- Cariotipo en leucocitos de sangre periférica.
- Ultrasonido transvaginal - Se realizó ecografía transvaginal (TVS) en todos los pacientes con un aparato Voluson E8, usando una sonda transvaginal de 5,0 MHz.

El volumen uterino (V) se calculó en centímetros cúbicos (cm³), utilizando la fórmula de elipse $V = ABC \times 0.523$, en la que A, B y C son los diámetros uterino longitudinal, transversal y anteroposterior, respectivamente. El grosor endometrial se midió como la medición de doble espesor de ambas superficies endometriales en el punto más grueso en la vista sagital media. Los diámetros transversales máximo (D1), anteroposterior (D2) y longitudinal (D3) de cada ovario. El volumen ovárico se calculó en cm³ utilizando la fórmula volumen = $D1 \times D2 \times D3 \times 0,523$.

Una vez recabada la información se generó una base de datos para registrar la información obtenida para su análisis.

8. DURACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio tendrá una duración de 6 meses. 2 meses para seleccionar los casos y recabar la información. 2 meses para la selección y búsqueda de la literatura, 1 mes para generar la base de datos y 1 mes para el análisis estadístico, análisis de resultados, discusión y conclusiones.

9. RIESGOS DEL ESTUDIO

Ninguno identificado.

10. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

10.1 Población de análisis

Todas las pacientes que ingresen al estudio fueron incluidas en el análisis final. Este período corresponderá a la fecha de la primera valoración hasta la fecha de la última cita, o la terminación del estudio.

Los datos obtenidos fueron capturados en una base de datos electrónica para su análisis.

10.2 Análisis estadístico

- Se evaluaron las características clínicas previas al diagnóstico de IOP.
- Los datos fueron resumidos mediante estadística descriptiva.

La evolución de la IOP se realizó mediante:

- Cambio en la prevalencia de alteraciones menstruales, síntomas vasomotores, síntomas genitourinarios e infertilidad.
- Cambio en las concentraciones de FSH, AMH, estradiol.
- Frecuencia de embarazos

Para la presentación de las variables dimensionales se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables nominales se utilizarán frecuencias, las variables cuantitativas fueron expresadas en media \pm DE, en n (%) o en mediana e IQ.

La asociación entre características clínicas y las alteraciones hormonales se analizará mediante regresión logística. Se considerará significancia estadística cuando $p < 0.05$.

Se utilizará el programa estadístico SPSS 21.0.

11. RESULTADOS

Se incluyeron 56 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura de las cuales se excluyeron 26 pacientes por antecedente de uso de gonadotóxicos, 4 pacientes por IOP secundaria a mutación del receptor de FSH, 1 paciente con IOP de causa genética y 2 pacientes por edad mayor a 40 años.

Se realizó en análisis en 23 pacientes cuyas características demográficas, ginecológicas y clínicas se resumen en la tabla 1.

Se le realizó seguimiento folicular a 4 pacientes que representan el 17.4 % de la población, en donde se encontró un grosor endometrial en fase folicular temprana con una media de 8.6 mm (DE), el volumen ovárico una media de 9.1cc para el ovario

derecho y 10.1cc para el ovario izquierdo , con un conteo folicular basal de 1 y 1.6 por cada ovario.

Para evaluar la función ovárica se realizó prueba de citrato de clomifeno (100 mg durante 5 días) en 10 pacientes, en donde se observan concentraciones de FSH basales mayores de 10 UI/mL, con adecuada respuesta en términos de estradiol con progesteronas anovulatorias y concentraciones de AMH menores de 1 ng/mL.

En la tabla 3. se resumen las concentraciones hormonales de las pacientes en su primera evaluación por parte del servicio de biología de la reproducción.

Posteriormente para realizar un mejor análisis, las pacientes fueron clasificadas en 3 grupos según la clasificación de IOP de Nelson, las cuales se encuentran resumidas en la tabla 4.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el patrón menstrual, concentraciones basales de FSH y LH (Figura 1. y figura 2.) En el resto de las variables analizadas no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Se encontró que la oligomenorrea fue más frecuente en las pacientes con FSH mayor 30 (60%, n 6) sin diferencias significativas (p 0.65). La amenorrea secundaria fue más prevalente en las pacientes con FSH < 30 (55.6%, n 5) sin diferencias significativas (p 0.65).

12. DISCUSIÓN

No existen estudios en donde se hayan comparado las diferencias clínicas y bioquímicas entre los diferentes grupos de IOP que propuso Nelson en 2006, por lo tanto nuestro estudio es el primero en evaluar de forma retrospectiva las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con insuficiencia ovárica prematura oculta.

Previamente se han descrito por otros autores las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con falla ovárica prematura establecida basándose en las concentraciones de FSH ≥ 30 IU/mL y amenorrea ≥ 4 meses, sin embargo el grupo de pacientes con insuficiencia ovárica oculta, es decir aquellas pacientes en quienes las concentraciones de FSH permanecen ≥ 10 UI/mL pero ≤ 30 UI/mL la información es muy escasa.

Lawrence y col. describen la edad promedio al diagnóstico de 29 años, Vilodre y col. reportaron una edad media de 31 años; En nuestro estudio la edad promedio al diagnóstico fue similar a la reportada en ambos estudios.

Se ha descrito por diversos autores que el desarrollo de IOP ocurre después de un adecuado desarrollo puberal y aparición de menarca, siendo el síntoma más frecuente la amenorrea secundaria, sin embargo alrededor del 50% de las mismas cursan con diferentes grados de función ovárica con períodos de oligomenorrea y ovulación espontánea principalmente los primeros dos años posteriores a realizar el diagnóstico.

De acuerdo a nuestros resultados, una de las diferencias clínicas entre los tres grupos es el patrón menstrual, siendo el grupo de la IOP establecida el grupo que presenta con

mayor frecuencia amenorrea secundaria aunado a concentraciones de FSH mayores de 30 UI/mL pudiendo estar mayormente asociado a la positividad en anticuerpos anti ovario.

Estos hallazgos sugieren que la IOP incipiente podría sospecharse e identificarse en todas aquellas pacientes en las que las concentraciones de FSH se encuentren por encima de los 10 mUI/mL pero menores de 30 UI/mL asociadas a alteraciones en el patrón menstrual que inician con amenorrea secundaria que evoluciona a oligomenorrea y posteriormente a amenorrea persistente que puede acompañarse de sintomatología vasomotora y genitorurinaria.

CONCLUSIONES

Las pacientes con IOP atendidas en nuestra institución presentan características similares a las descritas en estudios internacionales.

Los diferentes espectros de la IOP se manifiestan principalmente en la tercera y cuarta década de la vida, siendo las alteraciones menstruales la manifestación más temprana de la enfermedad por lo que reconocer estos síntomas e identificar la patología desde sus formas iniciales puede cambiar el pronóstico reproductivo de las pacientes al realizar intervenciones médicas que ofrezcan terapias óptimas y oportunas.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nelson L M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360: 606–614.
2. Maclaran K, Panay N, Current concepts in premature ovarian insufficiency, *Womens Health* (2015) 11(2);169–182
3. Moreira A, Spritzer Mara Poli, Primary ovarian insufficiency: different approaches in three cases and a review of literatur, *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016;1-5
4. Saima Rafique, MBBS, DGO, Evelina W. Sterling, PhD, and Lawrence M. Nelson, Approach to Primary Ovarian Insufficiency *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012 December ; 39(4): 567–586.
5. Luisi S. Premature Ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management, *J Endocrinol Invest* 2015; 38:597–603.
6. Shestakova I.G, et al, Occult form of premature ovarian insufficiency, *Gynecol Endocrinol*, 2016; 32(S2): S30–S32
7. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*, 2016;31:926–37.
8. Lawrence M. Nelson, M.D., Primary Ovarian Insufficiency, *N Engl J Med*. 2009 February 5; 360(6): 606–614.
9. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reproductive Biology and Endocrinoly*, 2011;9:23.
10. Soave I, Lo Monte G, Marci R. POI: Premature Ovarian Insufficiency/pregnancy or infertility?. *North American Journal of Medical Sciences*. 2013;5:71.
11. Jin M, Yu Y Q, Huang H F. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci*, 2012, 55: 677–686
12. Van Noord P A, Dubas J S, Dorland M, et al. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril* 1997, 68: 95–102.
13. L.C. Vilodre, M.B.F. Kohek, and P.M. Spritzer, Screening of follicle-stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure in southern Brazil and associations with phenotype. *J. Endocrinol. Invest* 2008; 31: 552-557.
14. Anne Bachelot, Carole Nicolas, Maud Bidet, Jerome Dulon, Monique Leban, Jean Louis Golmard, Michel Polak and Philippe Touraine, Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017 Feb; 86(2):223-22.
15. Kalu E & Nick P, Spontaneous premature ovarian failure: Management challenges, *Gynecological Endocrinology*, May 2008; 24(5): 273–279.

16. Rebar RW, Connolly HV, Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea, Fertil Steril. 1990 May;53(5):804-10

14. Anexos

15.1 TABLAS

Tabla 1. Características demográficas, ginecológicas y clínicas de pacientes con insuficiencia ovárica prematura idiopática (n=23)	
Características demográficas	
Edad al diagnóstico, años – media (DE)	31.95 ± 5.8 (19-39)
Índice de masa corporal, kg/m ² – media (DE)	24.7 ± 4.6 (18-34.1)
Características ginecológicas	
Edad menarca, años- media (DE)	12.04 ± 1.3 (9-15)
Tipo de menarca n (%)	
Espontánea	23 (100)
Irregularidad menstrual desde menarca, n(%)	5 (20.8)
30-45 días	3 (12.5)
46-60 días	1 (4.2)
121 días - <12 meses	1 (4.2)
Embarazos previos al diagnóstico, n (%)	8 (33.3)
Uso de método de planificación previo al diagnóstico, n (%)	11 (45.8)
Uso de método de planificación en cualquier momento, n (%)	15 (62.5)
Motivo de atención a biología de la reproducción	
Alteraciones menstruales, n (%)	19 (82)
- Amenorrea secundaria	9 (39.1)
- Oligomenorrea	10 (43.5)
Síntomas vasomotores, n (%)	7 (30.4)

Síntomas genitourinarios, n (%)	4 (17.4)
Infertilidad, n (%)	4 (17.4)
Deseos de embarazo, n (%)	6 (26.1)
Patologías de base adicionales a la IOP	
Lupus eritematoso generalizado, n (%)	5 (21.7)
Patología Tiroidea, n (%)	9 (39.1)
Enfermedad tiroidea autoinmune	
- Enfermedad de Graves	1 (4.3)
- Tiroiditis crónica autoinmune	1 (4.3)
Hipotiroidismo primario	5 (21.7)
Otros	2 (8.6)
Anticuerpos antitiroideos solicitados, n (%)	13 (56.5)
- Anticuerpos antitiroideos positivos	2 (8.6)
Otras enfermedades autoinmunes, n (%)	4 (17.3)
- Artritis reumatoide	3 (13.0)
- Enfermedad de Devic	1 (4.3)
Anticuerpos anti suprarrenales solicitados, n (%)	14 (60.9)
- Anticuerpos anti suprarrenales positivos	2 (8.7)
Anticuerpos antiovario solicitados, n (%)	8 (34.8)
- Anticuerpos antiovario positivos	2 (8.7)

(DE)= desviación estándar, otras enfermedades tiroideas = nódulo tiroideo , cáncer papilar de tiroides.

Tabla 2. Prueba de citrato de clomifeno (n=10)

HORMONA	BASAL	+1D POSTCITRATO	+8D POSTCITRATO	+16D POSTCITRATO
FSH - mediana (IQ)	12.7(10.3-13.7)	18.2 (13.3-60.3)	-	-
LH – mediana (IQ)	7 (2.8-13.7)	-	-	-
Estradiol – mediana (IQ)	38.7(9.4-68.5)	189 (80-368)	286 (19-996)	-
AMH – mediana (IQ)	0.4 (0.0-0.6)	-	-	-
Progesterona – mediana (IQ)	-	-	-	0.8 (0.3-5.7)

+1d= 1 día posterior a la administración de citrato de clomifeno

+8d= 8 días posterior a la administración de citrato de clomifeno

+ 16d = 16 días posterior a la administración de citrato de clomifeno

IQ= Rango intercuartil , dosis citrato de clomifeno: 100 mg

Tabla 3. Concentraciones hormonales de pacientes con IOP.

HORMONAS	MEDIANA	IQ
TSH * (uU/mL)	2.0	(1.4-2.9)
T4T + (ug/dL)	8.8	(8.1-9.4)
T3T ** (ng/mL)	1.6	(1.2-1.8)
T3 captación (%)	40	(37.3-43.8)
Prolactina (ng/mL)	10.9	(7.7-19.5)
FSH ^ø (mUI/mL)	41	(16.8-76.9)
LH [§] (mUI/mL)	14	(6.3-46.4)
AMH *** (ng/mL)	0.05	(0.0-0.56)
TT ^ð (ng/mL)	0.1	(0.0-0.3)
E2 ^π (pg/mL)	24.6	(10.6-52.7)

TSH, hormona estimulante de tiroides, + T4T, tiroxina total, ** T3T, triyodotironina total, ^ø FSH, hormona folículo estimulante, [§] LH, hormona luteinizante, *** AMH, hormona antimülleriana, ^ð TT, testosterona total, ^π E2, estradiol. IQ= Rango intercuartil

Tabla 4. Características demográficas, ginecológicas y clínicas de pacientes con insuficiencia ovárica prematura idiopática por grupo (n=23)

	IOP INCIPIENTE (N=8)	IOP BIOQUIMICA (N=8)	IOP ESTABLECIDA (N=7)	p
Edad al diagnóstico Media (DE)	34.6 (5.1)	29.2 (6.4)	33.4 (3.2)	0.6
Menarca espontánea (n%)	8 (100)	8 (100)	7 (100)	NS
Edad a la menarca- media (DE)	11.3 (1.3)	12.7 (1.3)	12 (1.0)	0.1
Regularidad menstrual desde la menarca, (n%)	7(87.5)	5 (62.5)	6 (85.7)	0.4
Irregularidad menstrual desde la menarca, (n%)				-
- 30-45 días	-	2 (25)	1 (14.3)	
- 46-60 días	1 (12.5)	-	-	
- 121 < 12 meses		1 (12.5)	-	
Embarazo previo al diagnóstico, (n%)	2 (25)	4 (50)	2 (28.6)	0.5
Motivo de atención a biología de la reproducción				
Alteraciones menstruales, n(%)	5 (62.5)	7 (87.5)	7 (100)	0.1
Tipo de alteraciones menstruales n (%)				
Amenorrea secundaria	2 (25.0)	-	7 (100)	<0.005*
Oligomenorrea	3 (37.5)	7 (87.5)		<0.005*
Infertilidad	2 (25)	1 (12.5)	1 (14.3)	0.7
Síntomas vasomotores	2 (25)	2 (25)	3 (42.9)	0.6
Síntomas genitourinarios	2 (25)	-	2 (28.6)	0.2
Deseos de embarazo	1 (12.5)	2 (25)	3 (42.9)	0.4
Concentraciones hormonales				
FSH al diagnóstico Mediana (IQ)	17.3 (14- 22.8)	88.1 (35.9- 113.1)	52.8 (16.8- 63.3)	<0.005*
LH al diagnóstico Mediana (IQ)	3.4 (2.8-6.5)	37.6 (8.6-58.2)	29.3 (16.8- 45.1)	0.01*

AMH al diagnóstico Mediana (IQ)	0.25 (0.1-0.5)	0.00- 0.59	0.01- 0.02	0.3
E2 al diagnóstico Mediana (IQ)	45 (11.6- 86.5)	20.1 (8.12- 58.2)	20 (11.0 -35.0)	0.3
Patologías de base adicionales a la IOP				
Lupus eritematoso generalizado, n (%)	3 (37.5)	2 (25)	-	0.2
Patología tiroidea				0.6
Enfermedad tiroidea autoinmune, n (%)		-	-	
- Tiroiditis autoinmune	1 (12.5)	1 (12.5)	-	
- Bocio toxico difuso	-			
Hipotiroidismo primario	2 (25)	1 (12.5)	2 (28.6)	
otros	-	2 (25)	-	
OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES, N (%)	1 (12.5)	2 (25)	-	0.7
ARTRITIS REUMATOIDE	-	-	1 (14.3)	
ENFERMEDAD DE DEVIC				
ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS SOLICITADOS N (%)	5 (62.5)	4 (50)	4 (57.1)	0.8
ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS POSITIVOS	1 (12.5)	1 (12.5)	-	
ANTICUERPOS ANTI OVARIO SOLICITADOS N (%)	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (28.6)	
ANTICUERPOS ANTI OVARIO POSITIVOS	-	-	2 (28.6)	0.01*

NS= No significativo

Figura 1. Concentraciones de FSH en los diferente grupos de IOP

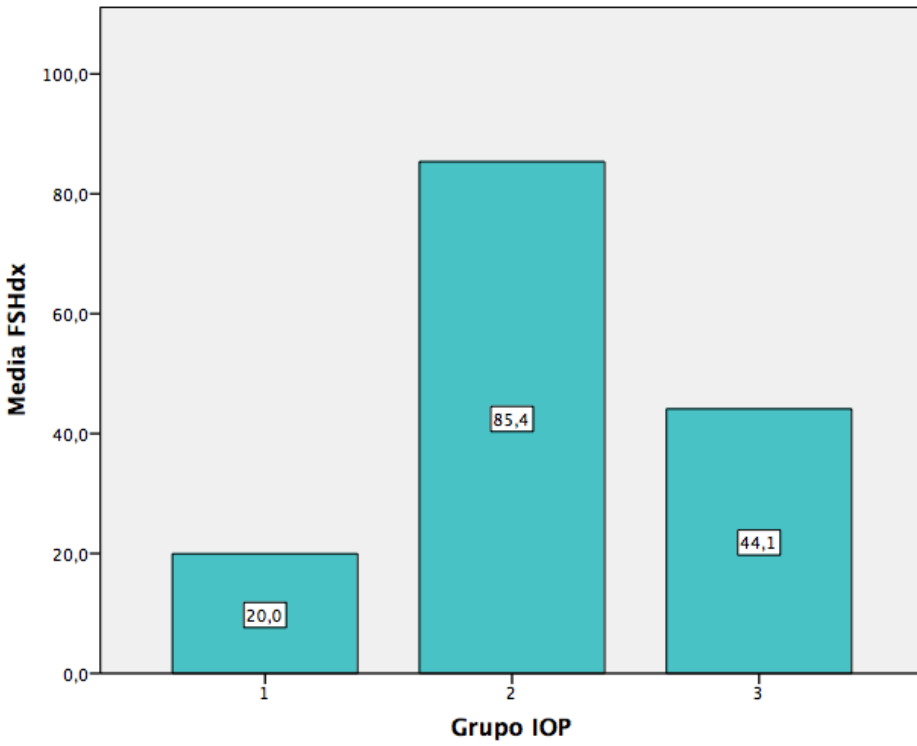
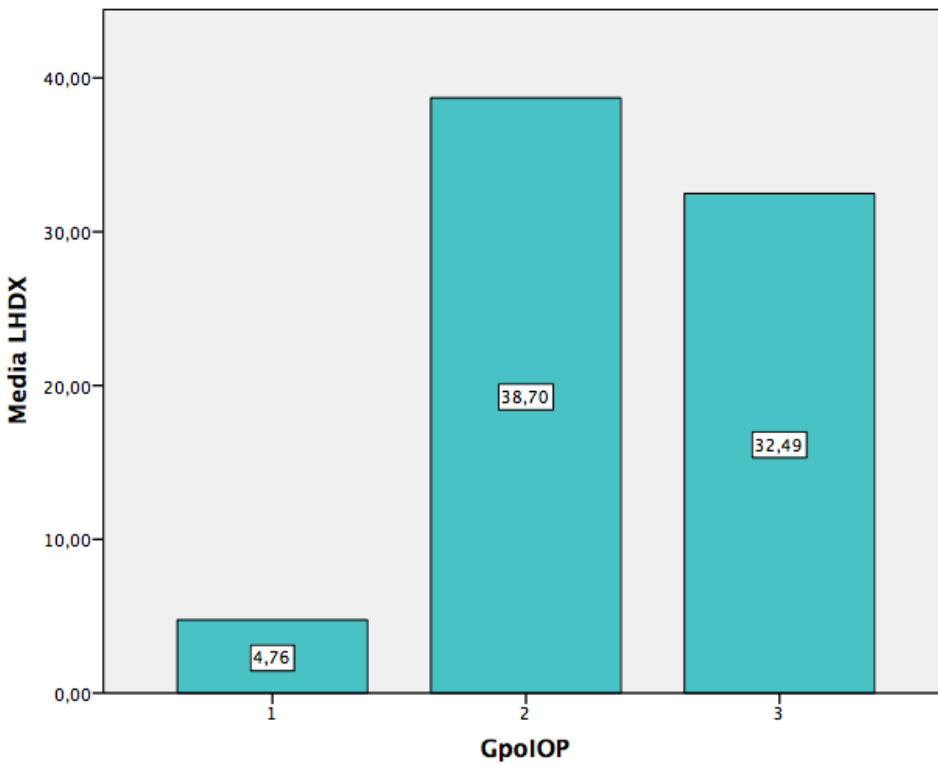


Figura 2. Concentraciones de LH en los diferente grupos de IOP



ANEXO 1. CRF BASAL

Factores asociados al desarrollo de amenorrea persistente en mujeres con IOP.

Datos basales.

- ▣ Instrucciones generales para el llenado de este documento:
 1. Excepto cuando se indique lo contrario, todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el investigador.
 2. En el caso de existir un código numérico, se asignará el número que corresponda.
 3. Las casillas sombreadas se llenarán con códigos asignados por el investigador.
 4. Se utilizará el código D para los datos no disponibles en el expediente.
 5. Cuando proceda: SI= 1 y NO= 0.
 6. Para fechas y resultados de estudios que no se realizaron escribir N.

Abreviaturas: **CMF:** ciclofosfamida /metotrexate/Fluorouracilo, **CEF:** Ciclofosfamida/epirubicina /Fluorouracilo, **CAF:** Ciclofosfamida /adriamicina (Doxirubicina)/ Fluorouracilo, **MOPP:** Mecloretamina/ vincristina/procarbacin/prednisona, **MVPP:** Mecloretamina/ vinblastina/procarbacin/Prednisona, **COPP:** Ciclofosfamida/Oncovin (Vincristina)/procarbacin/prednisona, **ChIVPP:** Clorambucil/vinblastina /procarbacin/ Prednisona, **EVA:** etopósido/ Vinblastina / procarbacin, **BEACOPP:** Bleomicina/ etopósido/ Adriamicina/ ciclofosfamida/Oncovin / Procarbacin/Prednisona, **ABVD:** Adriamicina/Bleomicina /vinblastina/Dacarbazina, **AC:** Adriamicina/ Ciclofosfamida **CHOP:** Ciclofosfamida/hidroxidaunicina/oncovin/ prednisona, **COP:** Ciclofosfamida/ oncovin/ Prednisona, **MF:** Metotrexate/ 5 FU

Identificación.

- | | | | |
|----------------------------------|---|---------------------------|---|
| 1. Fecha de recolección de datos | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 2. Número consecutivo | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | <small>d d m m a a a a</small> | | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 3. Número de registro INCMNZS | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 4. Iniciales del paciente | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 5. Fecha de ingreso al INCMNSZ | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 6. Fecha de nacimiento | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | <small>d d m m a a a a</small> | | <small>d d m m a a a a</small> |
| 7. Fecha de ingreso a BR | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | | |
| | <small>d d m m a a a a</small> | | |

Antecedentes personales patológicos.

Enfermedad de base

8. Lupus eritematoso generalizado (Si la respuesta es **No**, pase a la pregunta 9) _____

- 8.1. Tipo de actividad lúpica
- | | | | |
|----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------------|
| 1. Renal | <input type="checkbox"/> | 4. SNC | <input type="checkbox"/> |
| 2. Mucocutánea | <input type="checkbox"/> | 5. Hematológica | <input type="checkbox"/> |
| 3. Articular | <input type="checkbox"/> | 6. Otro | _____ <input type="checkbox"/> |

9. Neoplasia hematológica (Si la respuesta es **No**, pase a la pregunta 10) _____

- 9.1. Tipo de neoplasia hematológica _____
- | | | | |
|--------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------|
| 1. Leucemias | <input type="checkbox"/> | 4. Mielodisplasia | <input type="checkbox"/> |
| 2. Linfomas | <input type="checkbox"/> | 5. Otra | _____ <input type="checkbox"/> |
| 3. Mielomas | <input type="checkbox"/> | | |

10. Endocrinopatías autoinmunes (Si la respuesta es **No**, pase a la pregunta 11) _____

- | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---|
| 10.1. Síndrome Poliglandular | <input type="checkbox"/> | 10.1.1 Fecha de diagnóstico | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | | <small>d d m m a a a a</small> |
| 10.2. Insuficiencia suprarrenal | <input type="checkbox"/> | 10.2.1 Fecha de diagnóstico | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | | <small>d d m m a a a a</small> |
| 10.3. Diabetes melitus tipo 1 | <input type="checkbox"/> | 10.3.1 Fecha de diagnóstico | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | | <small>d d m m a a a a</small> |
| 10.4. Enfermedad tiroidea autoinmune | <input type="checkbox"/> | 10.4.1 Fecha de diagnóstico | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | | <small>d d m m a a a a</small> |
| 10.5. Tiroiditis autoinmune | <input type="checkbox"/> | 10.5.1 Fecha de diagnóstico | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | | <small>d d m m a a a a</small> |
- Tipo de ETA : 1. Bocio tóxico difuso 2. Tiroiditis crónica autoinmune 3. Ambas

10.6. Otra endocrinopatía autoinmune (especificar) _____

11. Otra(s) enfermedad(es) autoinmune(s) (Si la respuesta es **No**, pase a la pregunta 12)

11.1 (especificar) _____

**Factores asociados al desarrollo de amenorrea persistente en mujeres con IOP.
Datos basales.**

Evaluación por biología de la reproducción

22. Fecha de valoración por primera vez en BR d d m m a a a a

23. Sangrado endometrial espontáneo en el año previo al diagnóstico (al menos uno)

 23.1 Fecha del último sangrado espontáneo previo a la primer valoración d d m m a a a a

 23.2 Fecha de último sangrado d d m m a a a a

Motivo de atención biología de la reproducción

24. Alteraciones menstruales (*En caso de ser NO pasar a la siguiente pregunta 25*)

 Tipo de alteraciones

24.1. Amenorrea primaria <input type="checkbox"/>	24.4 Polimenorrea (>mL) <input type="checkbox"/>
24.2 Amenorrea secundaria <input type="checkbox"/>	24.5 Priomenorrea (<21 días) <input type="checkbox"/>
24.3 Oligomenorrea (>35 días) <input type="checkbox"/>	

 24.6 Fecha de inicio de las alteraciones menstruales d d m m a a a a

25. Síntomas vasomotores (*En caso de ser NO pasar a la siguiente pregunta 26*)

 25.1 Fecha de inicio de los síntomas vasomotores d d m m a a a a

26. Síntomas genitourinarios (*En caso de ser NO pasar a la siguiente pregunta 27*)

 26.1 Fecha de inicio de síntomas genitourinarios d d m m a a a a

27. Infertilidad (*En caso de ser NO pasar a la siguiente pregunta 28*)

 27.1. Fecha de inicio de búsqueda de embarazo d d m m a a a a

28. Deseos de embarazo al momento de la primer evaluación

□ **Evaluación suprarrenal**

30. Insuficiencia suprarrenal primaria □
30.1 Fecha del diagnóstico □ □ □ □ □ □ □ □
d d m m a a a a

Si es 0, pasar a 31

31. Anticuerpos anti-suprarrenal □
0= Negativo, 1= positivo, N= no realizado

Si es 0 o N, pasar a 32

31.1 Fecha de diagnóstico □ □ □ □ □ □ □ □
d d m m a a a a

Anti-suprarrenal Anti-CYP2

31.2 □ 31.3 □

□ **Evaluación Diabetes mellitus**

32. Diabetes mellitus **Si es 0, pasar a 32.3** □

32.1 Fecha del diagnóstico □ □ □ □ □ □ □ □
d d m m a a a a

32.2 Tipo de diabetes □

1. Tipo 1 2. Tipo 2 3. Secundaria

32.3 Determinación de anticuerpos □
0= Negativo, 1= positivo, N= no realizado

Si es 0 o N, pasar a 33

32.3.1 Fecha de determinación □ □ □ □ □ □ □ □
d d m m a a a a

Anti-GAD Anti-islote Anti-insul
32.3.2 □ 32.3.3[Ⓟ] 32.3.4[Ⓟ]

□ **Evaluación hepatopatía autoinmune**

33. Hepatitis autoinmune □

Si 0, pasar a 34

33.1 Fecha del dx □ □ □ □ □ □ □ □
d d m m a a a a

□ **Evaluación ovárica**

34. Anticuerpos anti-ovario (Si es 0 o N, pasar a 35) □
□ □ □ □ □ □ □ □

34.1 Fecha □ □ □ □ □ □ □ □
d d m m a a a a

34.2 Resultado □
0=negativo, 1= positivo, N= no realizado

35. Cariotipo convencional **Si es 0 o N, pasar a 36** □
35.1 Resultado _____

36. FISH **Si es 0 o N, pasar a 37** □
36.1 Resultado _____

▣ **Examen físico.**

- | | | | |
|---------------------------------------|-------|--|-------|
| 37. Peso (Kg) | ▣ ▣ ▣ | 38. Estatura (cm) | ▣ ▣ ▣ |
| 39. Segmento superior (cm) | ▣ ▣ ▣ | 40. Segmento inferior (cm) | ▣ ▣ ▣ |
| 41. Brazada (cm) | ▣ ▣ ▣ | | |
| 42. Presión arterial sistólica (mmHg) | ▣ ▣ ▣ | 43. Presión arterial diastólica (mmHg) | ▣ ▣ ▣ |
| 44. Estigmas de síndrome de Turner | ▣ | 44.1 especificar | _____ |

▣ **Evaluación hormonal al ingreso**

- | | | | | | | | |
|---|-------|--|-----------------|------------------|-------|-----------------------|-------|
| 45. Perfil tiroideo | ▣ | (0 = No 1= si, en caso de ser no pasar 46) | 45.1 Fecha | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | | | |
| 45.2 TSH (uUI/ml) | ▣ ▣ ▣ | 45.3 T4T (ug/dl) | ▣ ▣ ▣ | 45.4 T3T (ng/ml) | ▣ ▣ ▣ | 45.5 T3 Captación (%) | ▣ ▣ ▣ |
| 46. Prolactina (ng/ml) | ▣ | 46.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 46.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 47. Hormona Folículo Estimulante (mUI/ml) | ▣ | 47.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 47.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 48. Hormona Luteinizante (mUI/ml) | ▣ | 48.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 48.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 49. Hormona antimülleriana (ng/mL) | ▣ | 49.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 49.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 50. Testosterona total (ng/ml) | ▣ | 50.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 50.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 51. Androstendiona (ng/dL) | ▣ | 51.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 51.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 52. Dehidroepiandrosterona (ng/ml) | ▣ | 52.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 52.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 53. Estradiol (pg/mL) | ▣ | 53.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 53.2 | ▣ ▣ ▣ | | |

▣ **Evaluación hormonal al ingreso BR**

- | | | | | | | | |
|---|-------|--|-----------------|------------------|-------|-----------------------|-------|
| 54. Perfil tiroideo | ▣ | (0 = No 1= si, en caso de ser NO pasar 63) | 54.1 Fecha | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | | | |
| 54.2 TSH (uUI/ml) | ▣ ▣ ▣ | 54.3 T4T (ug/dl) | ▣ ▣ ▣ | 54.4 T3T (ng/ml) | ▣ ▣ ▣ | 54.5 T3 Captación (%) | ▣ ▣ ▣ |
| 55. Prolactina (ng/ml) | ▣ | 55.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 55.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 56. Hormona Folículo Estimulante (mUI/ml) | ▣ | 56.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 56.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 57. Hormona Luteinizante (mUI/ml) | ▣ | 57.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 57.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 58. Hormona antimülleriana (ng/mL) | ▣ | 58.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 58.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 59. Testosterona total (ng/ml) | ▣ | 59.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 59.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 60. Androstendiona (ng/dL) | ▣ | 60.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 60.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 61. Dehidroepiandrosterona (ng/ml) | ▣ | 61.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 62.2 | ▣ ▣ ▣ | | |
| 62. Estradiol (pg/mL) | ▣ | 63.1 | ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ | 63.2 | ▣ ▣ ▣ | | |

<input type="checkbox"/> Prueba de citrato de clomifeno (1)			
63. Sangrado inducido <input type="checkbox"/>		63.1 Fecha del sangrado	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
			<i>d d m m a a a a</i>
64. Realización de prueba de citrato de clomifeno <input type="checkbox"/>		(En caso de ser NO pasar a la 65)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
64.1. Fecha de inicio de prueba de citrato de clomifeno			<i>d d m m a a a a</i>
64.2. Dosis de citrato de clomifeno (mg)			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
65. Fecha Laboratorios Basales			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hormona Folículo Estimulante (mUI/mL)	65.1. <input type="checkbox"/>	65.1.1	<i>d d m m a a a a</i> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hormona Luteinizante (mUI/mL)	65.2. <input type="checkbox"/>	65.2.1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Estradiol (pg/mL)	65.3. <input type="checkbox"/>	65.3.1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hormona anti-mülleriana (AMH)	65.4. <input type="checkbox"/>	65.4.1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
66. Fecha laboratorios poscitrato (En caso de ser NO pasar a la 71)			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hormona Folículo Estimulante (mUI/mL)	66.1. <input type="checkbox"/>	66.1.1	<i>d d m m a a a a</i> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hormona Luteinizante (mUI/mL)	66.2. <input type="checkbox"/>	66.2.1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Estradiol (pg/mL)	66.3. <input type="checkbox"/>	66.3.1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
67. Fecha laboratorios poscitrato			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hormona Folículo Estimulante (mUI/mL)	67.1. <input type="checkbox"/>	67.1.1	<i>d d m m a a a a</i> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hormona Luteinizante (mUI/mL)	67.2. <input type="checkbox"/>	67.2.1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Estradiol (pg/mL)	67.3. <input type="checkbox"/>	67.3.1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
68. Fecha laboratorios poscitrato			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Progesterona (ng/mL)	68.1. <input type="checkbox"/>	68.1.1	<i>d d m m a a a a</i> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
69. Sangrado espontáneo posterior al citrato <input type="checkbox"/>		(En caso de ser NO pasar a la 71)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
69.1. Fecha de sangrado posterior al citrato			<i>d d m m a a a a</i>

**Factores asociados al desarrollo de amenorrea persistente en mujeres con IOP.
Datos basales.**

□

70. Seguimiento folicular **(En caso de ser NO pasar a la 73)**
- 70.1. Fecha de USG basal
d d m m a a a a
- 70.2. Grosor endometrial (mm)
- 70.3. Conteo folicular
- 70.3.1. Ovario derecho 70.3.2. Ovario izquierdo
- 70.4. Volumen ovárico (cc)
- 70.4.1 Ovario derecho 70.4.2 Ovario izquierdo

□

71. Seguimiento folicular **(En caso de ser NO pasar a la 73)**
- 71.1. Fecha de USG
d d m m a a a a
- 71.2. Grosor endometrial (mm)
- 71.3. Conteo folicular
- 71.3.1. Ovario derecho 71.3.2. Ovario izquierdo
- 71.4. Volumen ovárico (cc)
- 71.4.1 Ovario derecho 71.4.2 Ovario izquierdo

□

72. Seguimiento folicular **(En caso de ser NO pasar a la 73)**
- 72.1. Fecha de USG
d d m m a a a a
- 72.2. Grosor endometrial (mm)
- 72.3. Conteo folicular
- 72.3.1. Ovario derecho 72.3.2. Ovario izquierdo
- 72.4. Volumen ovárico (cc)
- 72.4.1 Ovario derecho 72.4.2 Ovario izquierdo

**Factores asociados al desarrollo de amenorrea persistente en mujeres con IOP.
Datos basales.**

▣ **Evaluación ósea**

73. Densitometría ósea (DMO) ▣ *(En caso de ser NO pasar a la 74)*

73.1. Fecha de DMO ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣

73.2. Densidad mineral ósea *d d m m a a a a*

73.2.1. Columna ▣ ▣ ▣

73.2.2. Densidad cadera ▣ ▣ ▣ 73.2.3. Densidad cuello femoral ▣ ▣ ▣

74. 25-hidroxivitamina D ▣

74.1 Fecha de 25OHVD₄ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ *d d m m a a a a* 74.2. Resultado 25OHVD₄ (ng/mL) ▣ ▣

▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣

75. Fecha de revisión *d d m m a a a a*

76. Nombre del investigador _____

▣

Observaciones _____

**Factores asociados al desarrollo de amenorrea persistente en mujeres con IOP.
Datos del seguimiento.**

▣ **Evaluación hormonal de seguimiento**

12 Perfil tiroideo	▣	12.1 Fecha	▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	
12.2 TSH (uUI/ml)	▣ ▣ ▣	12.3 T4T (ug/dl)	▣ ▣ ▣	12.4 T3T (ng/ml)
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	12.5 T3 Captación (%)
13. Prolactina (ng/ml)	▣			13.1
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	13.2
14. Hormona Folículo Estimulante (mUI/ml)	▣		▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	14.1
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	14.2
15. Hormona Luteinizante (mUI/ml)	▣		▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	15.1
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	15.2
16. Hormona antimülleriana (ng/mL)	▣		▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	16.1
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	16.2
17. Testosterona total (ng/ml)	▣		▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	17.1
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	17.2
18. Androstendiona (ng/dL)	▣		▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	18.1
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	18.2
19. Dehidroepiandrosterona (ng/ml)	▣		▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	19.1
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	19.2
20. Estradiol (pg/mL)	▣		▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	20.1
			▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣ ▣	20.2