



NATIONAL **FRAGILE X** FOUNDATION
FRAGILE X CLINICAL & RESEARCH CONSORTIUM

Consenso del Consorcio Clínico y de
Investigación del Cromosoma X Frágil

INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA ASOCIADA AL CROMOSOMA X FRÁGIL

Primera publicación: junio de 2011
Última actualización: octubre de 2018
fragilex.org/consensus



Introducción

La insuficiencia ovárica primaria asociada con el cromosoma X frágil (FXPOI) es uno de los trastornos asociados a la premutación del cromosoma X frágil. De hecho, la premutación (PM) del cromosoma X frágil es la causa de gen único más frecuente de insuficiencia ovárica primaria (POI) (Sherman 2000). La POI es un espectro y se diagnostica cuando los indicadores de la función ovárica se reducen y muestran una respuesta alterada, aunque las mujeres todavía pueden tener ciclos menstruales (Welt 2008). La POI «manifiesta» se diagnostica cuando una mujer 1) ha presentado al menos 4 meses de menstruaciones impredecibles o ausentes antes de los 40 años y 2) tiene dos niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) en suero en el rango de la menopausia según lo define el laboratorio que determina el medición (Nelson 2009). La POI «oculta» se diagnostica cuando una mujer tiene niveles normales de FSH y menstruaciones regulares, pero tiene fertilidad reducida. La POI «bioquímica» se diagnostica cuando los niveles de FSH son altos, y la mujer tiene menstruaciones regulares y fertilidad reducida (Nelson 2009). Otro término que se usa para la POI bioquímica es «reserva ovárica disminuida» (DOR), aunque no es preciso desde el punto de vista científico. El término DOR es un término clínico que se usa para describir una situación en la que una mujer no responde bien a los medicamentos para la fertilidad.

Usamos el término POI para indicar POI manifiesta, a menos que se especifique lo contrario. La terminología ha evolucionado y, si bien se han usado tanto la insuficiencia ovárica prematura (POF) como la menopausia prematura, con nuestra comprensión actual del proceso de la enfermedad, ya no son tan precisos desde el punto de vista científico como el término POI. Es importante mencionar que existen diferencias entre la menopausia y la POI además de la edad de la mujer. Alrededor del 50 % de las mujeres a las que se les ha diagnosticado POI tienen una función ovárica variable e impredecible. De hecho, alrededor del 5 al 10 % de las mujeres con POI tienen un embarazo viable luego de su diagnóstico (Hipp et al., 2016; Rebar 2009).

Alrededor del 20 % de las mujeres que tienen una premutación del cromosoma X frágil durante su vida reproductiva desarrollan POI, en comparación con solo el 1 % en la población general. Por lo tanto, hay un riesgo al menos 20 veces mayor de que las mujeres con una premutación presenten POI. Sin embargo, hay que recordar que es posible que las mujeres con una premutación no presenten síntomas de FXPOI; por lo tanto, identificar los factores de riesgo para predecir el inicio de la FXPOI es esencial para la salud de las mujeres. Las mujeres que tienen una premutación del cromosoma X frágil deben informar a su médico de atención primaria o ginecólogo sobre su mayor riesgo de presentar POI para facilitar el reconocimiento de síntomas tempranos y un mejor manejo. Todas las mujeres que presentan POI deben hacerse la prueba de premutación del cromosoma X frágil, independientemente de sus antecedentes familiares (ACOG 2010).



Características clínicas

La evidencia muestra que las mujeres con una premutación, en promedio, presentan la menopausia natural a una edad más temprana en comparación con aquellas sin premutación: la edad promedio de la menopausia natural, más o menos a los 51 años, se reduce en aproximadamente 5 años (Allen et al., 2014). Aproximadamente el 3 % de las mujeres que portan la premutación tendrán irregularidades en el ciclo menstrual en la adolescencia o los veinte años debido a la FXPOI, y el 1 % de las mujeres que portan la premutación dejarán de tener períodos antes de los 18 años (De Caro et al., 2008). Alrededor de un tercio de las personas con FXPOI, lo que equivale a un 7 % de las mujeres que portan la premutación, dejan de tener períodos a los 29 años o antes (De Caro et al., 2008).

La deficiencia temprana de estrógeno es una consecuencia de la POI. Los síntomas de la deficiencia de estrógeno incluyen bochornos/sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal y dolor en las relaciones sexuales. La deficiencia de estrógeno también provoca una densidad mineral ósea reducida, osteoporosis, un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular de inicio temprano y demencia. Una mujer con una premutación puede presentar otros trastornos al mismo tiempo que la FXPOI. Se requiere más evidencia para determinar si las siguientes alteraciones se experimentan con mayor frecuencia entre las mujeres con una premutación: trastornos de la glándula tiroides, depresión, ansiedad, fibromialgia, migrañas e hipertensión (revisado en [Wheeler et al., 2014]). Se sabe que los trastornos autoinmunitarios específicos están asociados con ciertas causas de la POI (Nelson 2009) y también se identifican en mujeres que portan la premutación del cromosoma X frágil (Coffey et al., 2008). Aún se desconoce si los trastornos autoinmunitarios aumentan específicamente en mujeres con FXPOI.

Predicción del riesgo de tener FXPOI

Como se indicó anteriormente, no todas las mujeres con la premutación presentan FXPOI. Un factor de riesgo bien documentado es la proporción de la repetición de la premutación: el mayor riesgo de disfunción ovárica lo tienen las mujeres que portan alelos de premutación en el rango de 80-100 repeticiones de CGG, no los alelos más altos de >100 repeticiones (aunque estos rangos de grupos no son exactos) (Allen et al., 2007; Ennis et al., 2006; Mailick et al., 2014; Spath et al., 2011b; Sullivan et al., 2005). En un estudio se calculó que el riesgo de tener FXPOI es del 38 % en este grupo de alto riesgo (Allen et al., 2007), aunque se necesitan más estudios para definir mejor los alelos de alto riesgo y el motivo de esta asociación no lineal. Independientemente, todas las portadoras de la premutación tienen al menos un pequeño aumento del riesgo por encima del de la población general (Spath et al., 2011b). El tabaquismo es otro factor de riesgo que se sabe que disminuye la edad de la menopausia. Esto aplica a todas las mujeres, no solo a aquellas que portan la premutación (Allen et al., 2007). Por último, los datos sugieren que otros genes pueden modificar la edad del inicio de la FXPOI, aquellos que pueden o no interactuar directamente con el gen FMR1 (Allen et al.,



2014; Hunter et al., 2008; Spath et al., 2011b). Se están realizando más actividades para identificar estos genes.

Diagnóstico

Menstruaciones impredecibles o ausentes durante 4 meses junto con niveles menopáusicos de FSH en suero, en dos ocasiones con un mes de diferencia, son diagnóstico de FXPOI en una mujer con una premutación conocida del cromosoma X frágil. La disminución de los niveles de la hormona antimulleriana (AMH) también puede ser una indicación de reserva ovárica disminuida (o capacidad de respuesta ovárica alterada) en etapas más tempranas de POI y puede ser útil como herramienta de cribado (Rohr et al., 2008; Spath et al., 2011a). Sin embargo, los niveles bajos de AMH no son un diagnóstico de POI ya que las mujeres pueden seguir teniendo ciclos regulares durante muchos años con un nivel de AMH no detectable. Incluso cuando una mujer es portadora conocida de la premutación, no debe suponerse que las menstruaciones irregulares son resultado de la FXPOI. Las investigaciones iniciales deben incluir una prueba de embarazo, la medición de los niveles de FSH, prolactina y hormona tiroidea en suero para evaluar otras afecciones médicas, como enfermedad de la tiroides, síndrome de ovario poliquístico o embarazo, que pueden presentarse de manera similar. Si una mujer tiene POI pero no es portadora de una premutación del cromosoma X frágil, existen otras causas de POI que deben investigarse, lo que incluye el síndrome de Turner o la POI asociada con la autoinmunidad suprarrenal. Un proceso diagnóstico típico de POI incluye un análisis para la detección de la premutación del cromosoma X frágil, prueba de cariotipo (análisis del cromosoma X no frágil), estudios de la tiroides y estudios de la autoinmunidad suprarrenal.

Estrategia terapéutica

En este momento, no existen terapias exitosas clínicamente establecidas para recuperar la función ovárica en mujeres con FXPOI. Sin embargo, existen estrategias importantes para minimizar las consecuencias clínicas y emocionales asociadas con la insuficiencia ovárica. El siguiente análisis de los problemas del manejo es un resumen de la excelente revisión de Nelson de la POI en la *New England Journal of Medicine* (2009).

1. Bienestar emocional. Un diagnóstico de POI puede ser emocionalmente devastador para una mujer que no ha completado, o incluso no ha comenzado, su planificación familiar. Incluso para una mujer que ni siquiera haya estado planeando un embarazo, la pérdida de la fertilidad puede provocar angustia emocional. Los proveedores de atención médica deben prestar atención al impacto psicológico de este diagnóstico y proporcionar el apoyo y los recursos adecuados. Además, es posible que las mujeres con la premutación tengan un mayor riesgo de tener depresión y ansiedad. La posibilidad de la infertilidad asociada puede desencadenar problemas de salud mental y existenciales significativos desde el punto de vista clínico. Se sugiere realizar una visita de seguimiento para detectar síntomas de depresión y ansiedad.

2. Terapia de reemplazo hormonal (TRH). Dado que la densidad ósea sigue aumentando durante los veinte y los treinta años, la masa ósea máxima es una preocupación importante para las mujeres con POI. La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva y la Sociedad Internacional de Menopausia recomiendan la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para las mujeres con POI (Board of the International Menopause et al., 2007; Practice Committee of the American Society for Reproductive 2004). En función de entrevistas con 79 mujeres que portan la premutación del cromosoma X frágil, más de la mitad tenía un uso de TRH insuficiente; la mayoría informó que su médico nunca mencionó la TRH o les aconsejó que no la usaran (Hipp et al., 2016). Por lo tanto, debe haber una mayor conciencia de los beneficios de la TRH para las mujeres con FXPOI. Como lo han indicado otras personas (Gatta et al., 2015; Groff et al., 2005), las conclusiones de la Iniciativa de Salud de la Mujer (Rossouw et al., 2002) que se llevó a cabo en mujeres mayores no se aplican a mujeres jóvenes con POI. Hay un intervalo de edad durante el que la TRH es beneficiosa, y la Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda su uso hasta la mediana de edad de la menopausia natural (North American Menopause Society 2012).

El estradiol es la forma más importante de estrógeno en mujeres en edad de procrear. Cuando se mide a lo largo de todo el ciclo menstrual, el nivel promedio de estradiol en suero es de aproximadamente 100 pg/ml (Mishell et al., 1971). El parche de estradiol de 100 microgramos (mcg) por día y el anillo vaginal liberan la cantidad adecuada de estradiol cada día para mantener los niveles en la sangre en este rango.

Se recomienda el estradiol transdérmico (parche o gel) o transvaginal de 100 mcg por día en lugar de las opciones de administración por vía oral, ya que tratan los síntomas de manera efectiva y se asocian con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (Canónico et al., 2007). Algunas mujeres prefieren la TRH de administración oral a pesar del mayor riesgo de tromboembolismo. En este caso, el estradiol de administración oral en una dosis de 2 mg por día proporcionaría el efecto estrogénico equivalente y generalmente se tolera bien. El acetato de medroxiprogesterona cíclico de 10 mg por vía oral por día durante 12 días por mes calendario es muy recomendable para el sangrado menstrual abundante, el crecimiento excesivo del revestimiento del útero y el cáncer de endometrio.

Las píldoras anticonceptivas orales no están indicadas como una forma de TRH en mujeres con POI. Los anticonceptivos orales superan la cantidad de estrógeno que se necesita para mantener la densidad ósea. Además, los anticonceptivos orales brindan una dosis continua de estrógeno y progesterona (generalmente durante tres semanas seguidas de una semana de placebos). Es mejor imitar el ciclo menstrual natural con dos semanas de exposición al estrógeno seguidas de dos semanas de combinación de estrógeno y progesterona («TRH fisiológica»). Cabe destacar que en un estudio en el que se evaluaron los regímenes de TRH en ratas a las que se les extirparon los ovarios, la densidad mineral ósea mejoró cuando el estrógeno y la progesterona no se administraron de forma continua, como sucede con las píldoras anticonceptivas orales (Vanin et al., 1995). Además,



la evidencia ha mostrado que las píldoras anticonceptivas orales no son tan eficaces a la hora de mejorar o mantener la densidad ósea. A cincuenta y nueve mujeres con POI espontánea se les hizo un seguimiento en un ensayo abierto y aleatorizado de dos años en el que se comparó la TRH fisiológica con las píldoras anticonceptivas orales y con no recibir ningún tratamiento. En el estudio se descubrió que las mujeres que recibían TRH fisiológica habían aumentado significativamente la densidad mineral ósea de la columna lumbar en comparación con las mujeres con POI que tomaban píldoras anticonceptivas orales, pero que ambos tratamientos eran significativamente mejores que no recibir ningún tratamiento (Cartwright et al., 2016). Además, un ensayo controlado, aleatorizado y prospectivo de tres años de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) mostró que las mujeres jóvenes (<42 años) con POI pueden restaurar su densidad ósea y que vuelva a la normalidad en el plazo de los tres años de comenzar el régimen recomendado de TRH fisiológica (Popat et al., 2014). Las mujeres con POI en este estudio que reciben el régimen recomendado de reemplazo fisiológico de estrógeno por vía transdérmica y progesterona por vía oral (edad promedio de 33 años) tuvieron un aumento del 7,7 % en la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral. El hecho de que las mujeres con POI pudieran alcanzar una densidad ósea normal es bastante sorprendente porque, por lo general, las mujeres no alcanzan la masa ósea máxima antes de los 30 años. Estas mujeres pudieron recuperar la densidad ósea por completo a pesar de que presentaron deficiencia de estradiol durante años antes de alcanzar la masa ósea máxima.

Como se indicó anteriormente, en entrevistas con mujeres portadoras de una premutación, Hipp et al. (2016) revelaron que una proporción de mujeres, y en algunos casos sus médicos, no comprendían la importancia de la TRH en mujeres jóvenes con POI. Por lo tanto, cada mujer debe compartir abiertamente sus preguntas o inquietudes sobre la TRH, y analizar las alternativas y los riesgos con su médico para encontrar su mejor opción de atención. A los 50 años, se deben volver a evaluar los riesgos y los beneficios de la TRH.

3. Densidad mineral ósea. Las pautas generales para minimizar la pérdida ósea incluyen la actividad física con pesas y la ingesta de una dieta sana y equilibrada. La cantidad diaria recomendada (CDR) de calcio es de 1000 mg por día para las mujeres de 19-50 años y de 1300 mg por día para las niñas de 9-18 años. Se prefiere la obtención del calcio adecuado a través de los alimentos en lugar de los suplementos debido a los nutrientes adicionales presentes en los productos lácteos. Se recomienda un rango adecuado de vitamina D, indicado por un nivel de 25-hidroxivitamina D de 30 ng/ml (75 nmol/l) en suero. Se sugiere la administración de suplementos de 800 a 1000 UI de vitamina D por día para todas las mujeres adultas que no se exponen al sol de manera significativa (Holick 2007). Los suplementos de calcio aumentan la densidad mineral ósea, pero es posible que no disminuyan el riesgo de fracturas y pueden aumentar el riesgo de tener un infarto de miocardio (Bolland et al., 2010). La densidad mineral ósea debe medirse en el momento del diagnóstico de POI y el seguimiento depende del resultado. No se recomiendan los bisfosfonatos en mujeres jóvenes con POI debido a los posibles efectos tóxicos para el embrión en caso de un embarazo inesperado posterior (Nelson 2009). Como se mencionó anteriormente, con el régimen adecuado de TRH fisiológica hasta la edad típica de la menopausia (~50 años), la densidad mineral ósea puede volver a la normalidad en mujeres con POI.

4. Planificación familiar. Las mujeres con FXPOI no deben asumir que no son fértiles y se recomienda la anticoncepción para aquellas que no desean concebir un embarazo. Se recomiendan los métodos anticonceptivos de barrera o los dispositivos intrauterinos en lugar de los anticonceptivos orales, que pueden tener una eficacia reducida en el contexto de la POI (Alper et al., 1986). Se recomienda el uso de un diario menstrual y que se realicen pruebas de embarazo rápidas si se presentan menstruaciones tardías.

5. Maternidad. Hay varias opciones de maternidad disponibles para las mujeres con FXPOI, dependiendo de las necesidades de la mujer. Algunas mujeres pueden querer adoptar un enfoque de «esperar y ver qué sucede» con respecto a la posibilidad de una concepción natural mientras reciben TRH, que se sabe que reduce eficazmente los niveles de la hormona luteinizante en suero. La cantidad de tiempo para usar este enfoque depende de la situación de cada mujer. Algunas mujeres pueden elegir un tratamiento de fertilidad, como la fertilización in vitro (FIV), especialmente si buscan un diagnóstico genético preimplantacional (DGP). Sin embargo, el tratamiento de fertilidad con los óvulos de una mujer puede no tener éxito debido a la respuesta ovárica gravemente disminuida, y es posible que algunos centros de FIV no ofrezcan la FIV a las mujeres con FXPOI por este motivo. Algunas mujeres eligen adoptar. Algunas mujeres recurren a otras tecnologías de reproducción asistida mediante la donación de óvulos o embriones. Se deben analizar todas las opciones con una mujer que tiene un diagnóstico de FXPOI.

En general, las mujeres que tienen un diagnóstico de POI y desean quedar embarazadas no deben tomar píldoras anticonceptivas orales porque se sabe que generan moco cervical hostil, lo que impide que los espermatozoides lleguen al óvulo en caso de que ovulen. Además, se sabe que las píldoras anticonceptivas orales provocan que el revestimiento del útero no se engrose, lo que puede impedir la implantación del embrión si se fertiliza un óvulo. La TRH fisiológica tiene la ventaja de reducir los niveles de la hormona luteinizante en suero a niveles normales en mujeres con POI, lo que teóricamente podría mejorar la posibilidad de un crecimiento folicular normal y la ovulación subsiguiente. Como se indicó anteriormente, para las mujeres con POI, hay un 5-10 % de posibilidades de tener un embarazo espontáneo (Taylor et al., 1996; van Kasteren et al., 1999). Esta tasa puede ser mayor (alrededor del 13 %) como se indicó en un estudio reciente (Hipp et al., 2016). Cuando se diagnostica FXPOI a una mujer, una derivación a un asesor genético es de mucha ayuda para analizar los riesgos de la transmisión de la premutación o la mutación completa del cromosoma X frágil al hijo y el riesgo de que otros familiares padezcan afecciones relacionadas con el cromosoma X frágil.

Dado que la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva ya no considera que la crioconservación de ovocitos maduros sea experimental, las mujeres en riesgo de tener POI pueden recurrir a la preservación de la fertilidad. Tener ovocitos criopreservados le permite a la mujer recibir un tratamiento de fertilidad en el futuro, cuando esté lista para tener hijos, pero cuando es posible que su fertilidad esté gravemente disminuida.



Recursos adicionales

Fundación Nacional del Síndrome del Cromosoma X Frágil: fxpoi.fraxilex.org

Salud de las mujeres y la premutación:

<https://d3ojjkythoefp.cloudfront.net/wp-content/uploads/2012/01/FX-Premutation-Emory-12.13.15.pdf>

<https://fragilex.org.au/womens-health-and-the-fragile-x-premutation/>

Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva: ReproductiveFacts.org (específicamente para una hoja informativa sobre la POI: <http://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/patient-fact-sheets-and-booklets/fact-sheets-and-info-booklets/what-is-premature-ovarian-insufficiency-also-called-premature-ovarian-failure/>)

Referencias

- Acog. (2010). ACOG Committee Opinion No. 469: Carrier screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 116(4):1008-10.
- Allen, E. G., Grus, W. E., Narayan, S., Espinel, W., Sherman, S. L. (2014). Approaches to identify genetic variants that influence the risk for onset of fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI): a preliminary study. *Front Genet* 5:260.
- Allen, E. G., Sullivan, A. K., Marcus, M., Small, C., Dominguez, C., Epstein, M. P., Charen, K., He, W., Taylor, K., Sherman, S. L. (2007). Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. *Human reproduction* 22:2142-2152.
- Alper, M. M., Jolly, E. E., Garner, P. R. (1986). Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67(3 Suppl):59S-62S.
- Board of the International Menopause, S., Pines, A., Sturdee, D. W., Birkhauser, M. H., Schneider, H. P., Gambacciani, M., Panay, N. (2007). IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 10(3):181-94.
- Bolland, M. J., Avenell, A., Baron, J. A., Grey, A., Maclennan, G. S., Gamble, G. D., Reid, I. R. (2010). Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 341:c3691.



- Canonico, M., Oger, E., Plu-Bureau, G., Conard, J., Meyer, G., Levesque, H., Trillot, N., Barrellier, M. T., Wahl, D., Emmerich, J., Scarabin, P. Y., Estrogen, Thromboembolism Risk Study, G. (2007). Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 115(7):840-5.
- Cartwright, B., Robinson, J., Seed, P. T., Fogelman, I., Rymer, J. (2016). Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab* 101(9):3497-505.
- Coffey, S. M., Cook, K., Tartaglia, N., Tassone, F., Nguyen, D. V., Pan, R., Bronsky, H. E., Yuhas, J., Borodyanskaya, M., Grigsby, J., Doerflinger, M., Hagerman, P. J., Hagerman, R. J. (2008). Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet A* 146(8):1009-1016.
- De Caro, J. J., Dominguez, C., Sherman, S. L. (2008). Reproductive Health of Adolescent Girls Who Carry the FMR1 Premutation: Expected Phenotype Based on Current Knowledge of Fragile X-Associated Primary Ovarian Insufficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1135:99-111.
- Ennis, S., Ward, D., Murray, A. (2006). Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers. *Eur J Hum Genet* 14(2):253-255.
- Gatta, L. A., Jiang, X., Schnatz, P. F. (2015). Hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency or early menopause. *Menopause* 22(9):923-5.
- Groff, A. A., Covington, S. N., Halverson, L. R., Fitzgerald, O. R., Vanderhoof, V., Calis, K., Nelson, L. M. (2005). Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *FertilSteril* 83(6):1734-1741.
- Hipp, H. S., Charen, K. H., Spencer, J. B., Allen, E. G., Sherman, S. L. (2016). Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI). *Menopause* 23(9):993-9.
- Holick, M. F. (2007). Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 24(12):1017-29.
- Hunter, J. E., Epstein, M. P., Tinker, S. W., Charen, K. H., Sherman, S. L. (2008). Fragile X-associated primary ovarian insufficiency: evidence for additional genetic contributions to severity. *Genet Epidemiol* 32(6):553-559.
- Mailick, M. R., Hong, J., Greenberg, J., Smith, L., Sherman, S. (2014). Curvilinear association of CGG repeats and age at menopause in women with FMR1 premutation expansions. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B(8):705-11.
- Mishell, D. R., Jr., Nakamura, R. M., Crosignani, P. G., Stone, S., Kharma, K., Nagata, Y., Thorneycroft, I. H. (1971). Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 111(1):60-5.
- Nelson, L. M. (2009). Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360(6):606-14.



- North American Menopause Society. (2012). The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 19(3):257-71.
- Popat, V. B., Calis, K. A., Kalantaridou, S. N., Vanderhoof, V. H., Koziol, D., Troendle, J. F., Reynolds, J. C., Nelson, L. M. (2014). 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. *J Clin Endocrinol Metab* 99(9):3418-26.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive, M. (2004). Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 82 Suppl 1:S33-9.
- Rebar, R. W. (2009). Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 113(6):1355-1363.
- Rohr, J., Allen, E. G., Charen, K., Giles, J., He, W., Dominguez, C., Sherman, S. L. (2008). Anti-Mullerian hormone indicates early ovarian decline in fragile X mental retardation (FMR1) premutation carriers: a preliminary study. *Hum Reprod* 23(5):1220-1225.
- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., Lacroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., Ockene, J., Writing Group for the Women's Health Initiative, I. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3):321-33.
- Sherman, S. L. (2000). Seminars in Genetics: Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 97 189-195.
- Spath, M. A., Feuth, T. B., Allen, E. G., Smits, A. P., Yntema, H. G., Van Kessel, A. G., Braat, D. D., Sherman, S. L., Thomas, C. M. (2011a). Intra-individual stability over time of standardized anti-Mullerian hormone in FMR1 premutation carriers. *Human reproduction (Oxford, England)* 26(8):2185-91.
- Spath, M. A., Feuth, T. B., Smits, A. P., Yntema, H. G., Braat, D. D., Thomas, C. M., Van Kessel, A. G., Sherman, S. L., Allen, E. G. (2011b). Predictors and risk model development for menopausal age in fragile X premutation carriers. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 13(7):643-50.
- Sullivan, A. K., Marcus, M., Epstein, M. P., Allen, E. G., Anido, A. E., Paquin, J. J., Yadav-Shah, M., Sherman, S. L. (2005). Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod* 20(2):402-412.
- Taylor, A. E., Adams, J. M., Mulder, J. E., Martin, K. A., Sluss, P. M., Crowley, W. F., Jr. (1996). A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 81(10):3615-21.
- Van Kasteren, Y. M., Schoemaker, J. (1999). Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 5(5):483-92.
- Vanin, C. M., Maclusky, N. J., Grynbas, M. D., Casper, R. F. (1995). The effect of three hormone replacement regimens on bone density in the aged ovariectomized rat. *Fertil Steril* 63(3):643-51.



Wheeler, A. C., Bailey, D. B., Jr., Berry-Kravis, E., Greenberg, J., Losh, M., Mailick, M., Mila, M., Olichney, J. M., Rodriguez-Revena, L., Sherman, S., Smith, L., Summers, S., Yang, J. C., Hagerman, R. (2014). Associated features in females with an FMR1 premutation. *Journal of neurodevelopmental disorders* 6(1):30.

Nota del autor: Los autores de esta guía son Stephanie L. Sherman, Lawrence M. Nelson, Karen Usdin, Heather Hipp, Dorothy Fink y Corrine Welt. La revisaron tanto miembros internos como externos del Consorcio Clínico y de Investigación del Cromosoma X Frágil y representa el consenso actual de los miembros del consorcio.

Financiamiento: Este trabajo fue apoyado, en parte (S.L.S.), por un premio (NIH U54NS09185) del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD) y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS). El trabajo también fue apoyado, en parte (LMN), por Mary Elizabeth Conover Foundation, Inc.

*El **Consorcio Clínico y de Investigación del Cromosoma X Frágil** se fundó en 2006 y existe para mejorar la prestación de servicios clínicos a las familias afectadas por el cromosoma X frágil y para desarrollar una infraestructura de investigación para lograr avances en el desarrollo y la implementación de tratamientos nuevos y mejorados. Comuníquese con la **Fundación Nacional del Síndrome del Cromosoma X Frágil** para obtener más información (800-688-8765 o fragilex.org).*

