



Fallo ovárico prematuro (FOP)

*Grupo de interés de
Endocrinología Reproductiva
de la SEF*

O

Índice

1. Concepto, epidemiología, clínica y diagnóstico del FOP.
2. Alteraciones genéticas responsables del FOP.
3. FOP y síndromes autoinmunitarios.
4. Quimio-radioterapia, factores ambientales.
5. Concepto de reserva ovárica. Valoración endocrinológica y ecográfica.
6. Opciones terapéuticas reproductivas en la baja respuesta ovárica.
7. Opciones terapéuticas con deseo reproductivo.
8. Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica.
9. FOP: Tratamiento sin deseo reproductivo.





Justo Callejo Olmos

Miguel Ángel Checa Vizcaíno

Juan José Espinós Gómez

Francesc Fábregues Gasol

María Graña Barcia

Julio Herrero García

José Landeras Gutierrez

Esperanza Navarro

Antonio Requena Alarcón

Cristina Salvador Alarcón

Rosa Tur Padró

1

Concepto, epidemiología, clínica y diagnóstico del FOP

Concepto

Cese de la función ovárica en una mujer de menos de 40 años.

Puede ser transitoria o permanente.

Clínica

Es secundaria al hipoestrinismo

- Amenorrea hipergonadotrópica e hipoestrogénica
- Cambios somáticos y psíquicos:
 - Síntomas neurovegetativos: sofocos, sudoraciones, vértigos
 - Dolores óseo-articulares
 - Síndrome atrófico génito-urinario
 - Trastornos del sueño
 - Irritabilidad
 - Síndrome depresivo
- Efectos a largo plazo:
 - Osteoporosis
 - Patología cardiovascular

Epidemiología

- En mujeres con FOP, su actividad ovárica está reducida a un 50% en comparación a las que presentan la menopausia en edades normales.
- El FOP se presenta en 1/100 mujeres de menos de 40 años y en 1/1000 mujeres de menos de 30 años (afecta a 1-4 % de las mujeres en edad fértil)

Diagnóstico

- Anamnesis:
 - Edad de la menarquia
 - Cirugía ovárica previa
 - Químico/radioterapia
 - Infecciones pélvicas
 - Enfermedades autoinmunes
 - Enfermedades sistémicas
 - Edad de la menopausia materna
- Exploración física para descartar anomalías
- Pruebas de laboratorio:
 - Analítica general (hematimetría, bioquímica)
 - Valores de FSH (>40 UI/L) y LH elevados
 - Niveles de Estradiol bajos (<10 pg/ml)
 - Descartar patología tiroidea: TSH, T4 libre, Anticuerpos antitiroideos
 - Descartar patología suprarrenal: ACTH, Cortisol
 - Cariotipo en sangre periférica
 - Síndrome del X-Frágil
- Ecografía ginecológica: Ausencia o número bajo de folículos antrales en ovarios y endometrio "lineal"

Diagnóstico diferencial

- Tumor productor de Gonadotropinas.
- Síndrome Paraneoplásico.
- Amenorrea Hipotálamo-Hipofisaria.
- Síndrome Autoinmune.

2

Alteraciones genéticas responsables del FOP

Mecanismo de acción

- 1/ Indirecto.** Interfiere el correcto apareamiento cromosómico durante la meiosis y:
 - Disminuye el “pool” inicial de folículos primordiales.
 - Acelera la atresia folicular por mecanismos de apoptosis.
- 2/ Directo.** Mutación que altera la expresión del gen.

Regiones “críticas”

- 1/ Xq13-q22 y Xq22-q27.** Dos regiones en el brazo largo del cromosoma X cuya rotura condiciona FOP interfiriendo el proceso de meiosis.
- 2/ Xp11.2-p22.1** Una región en el brazo corto del cromosoma X que contiene 18 genes imprescindibles para la maduración y función ováricas.

Etiología

- 1/ FOP familiar.** Aquí se incluyen las enfermedades hereditarias que desarrollan secundariamente un FOP a través de mecanismos bioquímicos (Galactosemia), inmunológicos (mutaciones gen AIRE) etc.
- 2/ Alteraciones del cromosoma X.**
 - 2.1/ Monosomía X, 45 X o síndrome de Turner.** Ausencia de un cromosoma X. Síndrome fenotípico característico y disgenesia gonadal con cintillas ováricas.
En la región crítica del brazo corto del cromosoma X existen 18 genes que escapan a la inactivación del 2º cromosoma X. Necesitan la “diploidía activa”, es decir, ambos alelos activos para desarrollar su función.

2.2/ *Trisomía X, 47 XXX o superhembra.*

2.3/ *Mosaicos 45 X/46 XX y 45 X/47 XXX.* La expresión clínica dependerá de la proporción de ambas líneas celulares y sobre todo de la que predomine en la gónada.

2.4/ *Deleciones del cromosoma X.* Interfieren con la meiosis.

2.5/ *Translocaciones.* La rotura asienta en regiones críticas.

3/ **Mutaciones génicas en el cromosoma X.**

3.1/ *Gen FMR1 (FRAXA) en Xq27.3.* Según el nº de repeticiones del trinucleótido CGG situado en el extremo 5' del gen tendremos: gen normal (6-40), zona gris (41-60), **premutación** (61-200) o **mutación completa** (>200). La asociación con el FOP se da en mujeres portadoras de la premutación y no se da esta asociación con las mutación completa que producirá el **síndrome de X-frágil**.

3.2/ *Gen FMR2 (FRAXE) en Xq28.* Es un segundo punto de fragilidad.

3.3/ *Gen BMP15 (GDF9B).* Es uno de los genes que escapan a la inactivación.

4/ **Alteraciones cromosómicas de autosomas.**

La mayoría de las encontradas en el FOP implican al cromosoma X.

5/ **Mutaciones génicas en los autosomas.**

5.1/ *Gen FSHR (receptor de FSH).* Condiciona un síndrome ovario resistente.

5.2/ *Gen LHR (receptor de la LH).*

5.3/ *Gen FOXL2.* Síndrome BPES tipo I.

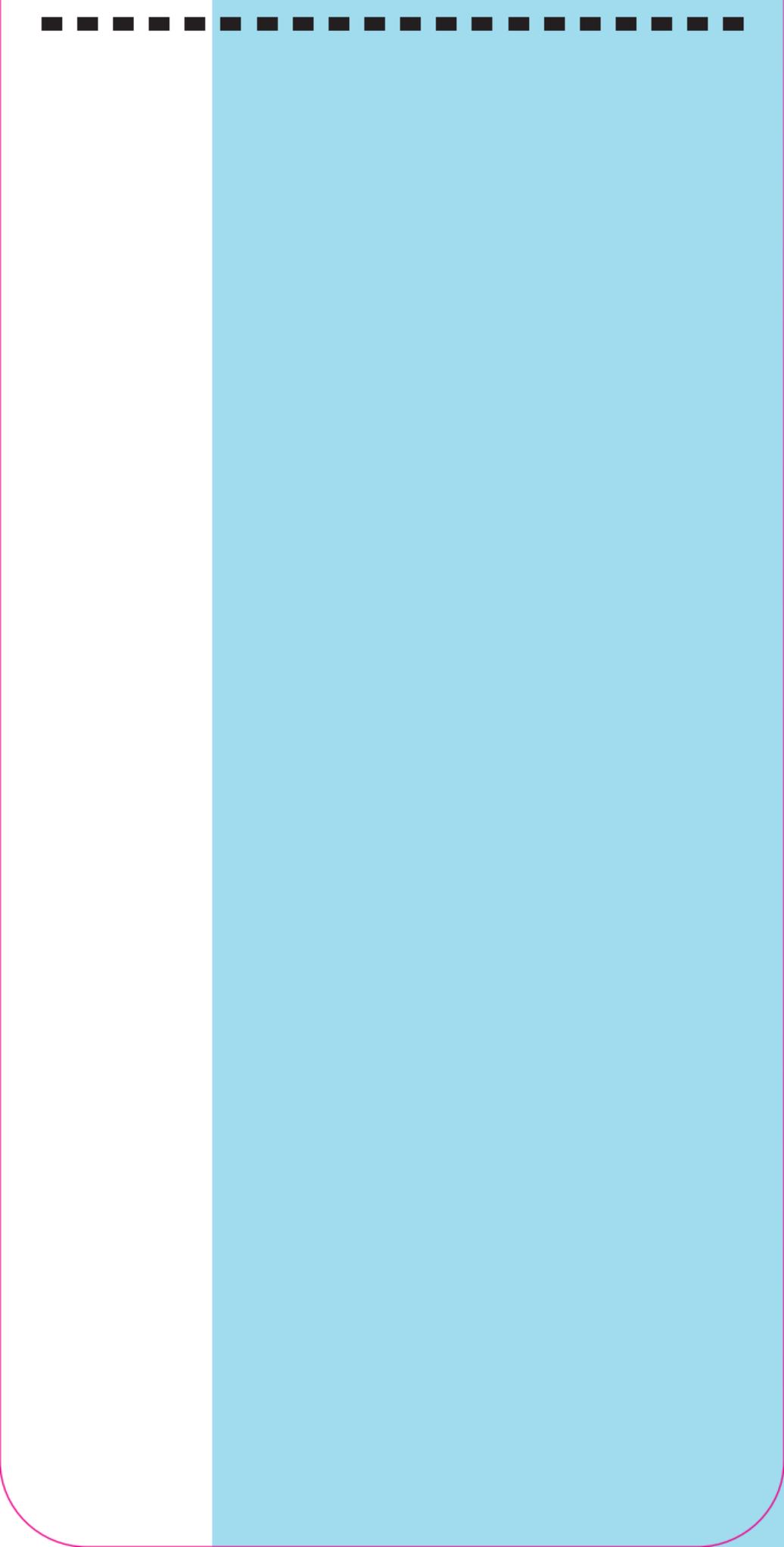
5.4/ *Gen de la Inhibina.*

5.5/ *Gen GALT.* Galactosemia.

5.6/ *Gen AIRE.* Síndrome poliglandular autoinmune tipo I.

5.7/ *Gen CYP17 y gen aromatasa CYP19.*

5.8/ *Otros genes "candidatos":* EIF2B, NOG, POLG, DIAPH2, DFFRX, etc.



3

FOP y síndromes autoinmunitarios

Forma idiopática basada en el reconocimiento anormal del ovario por parte del sistema inmunitario.

Fisiopatogenia no está definida. Existen tres fases de la enfermedad:

Fase inicial: Acúmulo de antígenos celulares.

Fase tardía: Producción incontrolada de CD4/CD8 e IgG por el organismo.

Fase final: Los órganos endocrinos son susceptibles del ataque inmunitario.

FOP asociado a enfermedad de Addison.

2-10% de los casos de FOP se asocian a Addison. FOP puede aparecer 8-14 años antes.

La enfermedad de Addison puede asociarse al Síndrome Poliglandular Autoinmunitario del que existen 2 tipos:

Tipo 1: Candidiasis mucocutánea + Hipoparatiroidismo + Enf. Addison. FOP en un 60% de los casos.

Tipo 2: Fallo Suprarrenal + Hipotiroidismo + DM tipo I. Década 40 y más frecuente en mujeres. 10% de ellas presentan FOP.

La identificación de anticuerpos antiadrenales (St-C-Abs) puede ser importante para un posible diagnóstico precoz de la enfermedad de Addison.



FOP idiopático.

Histología: El 60% de los ovarios presentan un aspecto fibrótico con disminución del número de folículos primordiales.

Síndrome Resistente del Ovario: Ovarios con numerosos folículos primordiales pero con hipergonadismo hipoestrogénico.

Autoanticuerpos en FOP idiopático.

a. Antiórganos endocrinos:

- Autoinmuidad tioridea (14%)
- Ac. anticélulas parietales (4%)
- Diabetes Mellitus tipo I (2%)
- Miastenia grave (2%)

Lupus eritematoso sistémico + Ac. antinucleares + Factores Reumatoides más frecuente en FOP.

b. Anticuerpos antiovario:

Etiopatogenia cuestionable del FOP pues también se encuentran en mujeres sin FOP.

c. Anticuerpos Antirreceptor.

Contra receptores de la membrana sobre la que actúan las hormonas. Mimetizan acción de las mismas con fuerte afinidad sobre el receptor bloqueando la acción de las hormonas. Podrían existir contra receptor de FSH y LH en el ovario pero se desconoce aún su prevalencia y función.

d. Anticuerpos Antizonapélucida.

Descritos en mujeres con infertilidad inexplicada. Pueden interferir en la interacción espermatozoi-de-ovocito.

Alteraciones celulares inmunitarias en pacientes con FOP idiopático.

En mujeres con FOP se ha encontrado un aumento de Linfocitos T (CD4/CD8) + infiltrado linfocitario en los ovarios.

Tratamiento del FOP de origen autoinmune.

Nivel experimental mediante el uso de inmunomoduladores y/o corticoides a dosis altas.

4

Quimio-radioterapia- factores ambientales

Farmacos quimioterápicos: mecanismo de acción y grado de gonadotoxicidad.

Clase	Fármacos	Especificidad de ciclo/ mecanismo de acción	Gonadotoxicidad
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, busulfan, clorambucilo, mel-falan, tiotepa	No específicos. Reacción con DNA. Interfiere acción RNA y síntesis proteica	Alta
Cisplatino y análogos	Cisplatino, carboplatino	Posible especificidad fase G2. Interfiere con síntesis DNA sin acción sobre RNA o síntesis proteica	Intermedia
Alcaloides de la vinca	Vincristina, Vinblastina	Específicos de fases G1 y S. Se une a tubulina y causa disociación de microtúbulos	Baja
Antimetabolitos	Metrotexate, 5-fluorouracilo, citarabina, aminopterina	No específicos. Falso sustrato para la síntesis de DNA o RNA.	Baja
Antibióticos	Bleomicina, actinomicina, doxorrubina, daunorrubicina	Específicos de fases G2 y S. Interactúa sobre el complejo enzima-DNA	Baja
Otros agentes	Paclitaxel	No específicos. Actúa en el sistema de microtúbulos.	Intermedia

Campo de radiación

La localización de los ovarios en relación con el campo de radiación

Si ambos ovarios reciben dosis marginales de radiación (10-15% de la dosis diana)

Los efectos en el ovario dependen de la edad del paciente

Si ambos ovarios están incluidos en el campo de radiación

Los efectos en el ovario dependen de la dosis de la radiación

Altas dosis ováricas se asocian con fallo ovárico independientemente de la edad

PACIENTES JÓVENES

- Reserva de folículos primordiales mayor.
- Mayor posibilidad de preservar función ovárica residual.
- 90% estériles con una dosis entre 652-749 Roentgen (6-7 Gy).

PACIENTES MAYORES

- Reserva de folículos primordiales menor.
- Mayor posibilidad de fallo ovárico permanente.
- 90% estériles con una dosis entre 395-499 Roentgen (3-5 Gy).

Dosis requerida para el fallo ovárico permanente

Edad de la paciente	Dosis requerida (Gy)
<40	20
>40	6

5

Concepto de reserva ovárica. Valoración endocrinológica y ecográfica

Definición

La *reserva ovárica* es el potencial reproductivo de una mujer en términos de número de folículos ováricos y calidad ovocitaria. La reducción de la fertilidad femenina está asociada a la edad y está mediada por una disminución de la *reserva ovárica*.

Existe un paralelismo entre el aumento de la edad cronológica y la reducción de la reserva ovárica, su inicio es altamente variable.

Los eventos reproductivos que preceden a la menopausia, es decir, el inicio de la subfertilidad, la aparición de la esterilidad y el paso a la irregularidad menstrual, muestran una gran variabilidad respecto al momento de su aparición similar a la de la menopausia.



Marcadores hormonales basales y ecográficos de reserva ovárica

Los cambios endocrinos que acompañan o se asocian al envejecimiento ovárico permiten definir los principales marcadores basales de la reserva ovárica. (Fig.1)

Los tests que a continuación se enumeran pueden ser útiles para la predicción de la respuesta ovárica y adecuamiento del protocolo de estimulación ovárica. El único parámetro que puede predecir el embarazo es la edad de la mujer.

1. Determinación de hormonas basales

Test	Día del ciclo	Valores de referencia	Varibilidad interciclo	Predicción respuesta ovárica	Realización
FSH	3º 5º	< 10 UI	sí	++	imprescindible
Inhibina B	3º 5º	No estandarizado	sí		investigación
Estradiol	3º 5º	<75 pg/ml	sí	++	imprescindible
AMH	3º 5º	No estandarizado	no		investigación
Nº de folículos antrales (RFA)	3º 5º	>7-8 Folículos entre 2-9mm	no	+++	imprescindible

2. Tests dinámicos de reserva ovárica

Se pueden utilizar en casos en que los marcadores basales no permiten aclarar la capacidad de respuesta ovárica a las gonadotrofinas.

Test	Tratamiento	Determinaciones	Valores de normalidad
Clomifeno	Citrato de Clomifeno 100mg del 5º al 9º	FSH día 3º y 10º	FSH ₁ +FSH ₂ < 25
Estimulación GnRH	0,1cc de triptorelina 2º día ciclo	E ₂ 2º y 24 h post análogo	Estradiol > 80pg/ml
EFFORT	FSH 300 UI el 3º	FSH y E ₂ 3º y 24h post FSH	FSH < 11UI Estradiol >30 pg/ml
HMG	HMG 150 UI del 3º-7º	Estradiol y nº de folículos en 8º	E ₂ ≥ 300pg/ml y ≥ 3 fol > 10 mm

6

Opciones terapéuticas reproductivas en la baja respuesta ovárica

I. Protocolos y bajas respondedoras

Protocolos largos con análogos de la GnRH

Básicamente se han descrito dos estrategias:

- Reducción de dosis del análogo administrado.
- El protocolo ultracorto con parada del análogo, se diseñó para reducir el efecto supresor de los análogos pero manteniendo el efecto supresor del pico de LH.

Los estudios muestran que ambas estrategias podrían aumentar el número de óvulos obtenidos pero no se observan diferencias con respecto a la tasa de embarazo.

Protocolo corto con análogos de la GnRH

El protocolo corto no parece aportar ventajas adicionales con respecto a otro tipo de protocolos en las bajas respondedoras.

Protocolo corto con antagonistas

Algunos estudios encontraron mejores resultados (requerimientos de FSH y número de óvulos) en tratamientos de FIV en las bajas respondedoras utilizando un protocolo de antagonistas. Sin embargo no se objetivaron diferencias significativas en los dos grupos en lo referente a la tasa de embarazos.

II.1 Dosis de gonadotrofinas

El análisis de los estudios en la literatura, en ciclos de FIV no demuestran un incremento de la tasa de embarazos en relación al incremento de las dosis de gonadotropinas.

III. Papel de la LH en la pacientes de baja respuesta a la estimulación ovárica

En los estudios publicados y las revisiones que se han realizado se concluye que las pacientes que recibieron análogos de la GnRH asociado a la FSH comparado con las que se le administró FSH-LHr no se obtenía diferencias significativas en cuanto al número de ovocitos recuperados ni la tasa de embarazo.

Si la suplementación de LH se realizó en protocolos de antagonista se observaron resultados dispares, no pudiéndose concluir de forma definitiva que dicha suplementación mejore la tasa de embarazos en las bajas respondedoras.



IV. Terapias adyuvantes

Parches transdérmicos de testosterona

La administración de parches de testosterona durante 5 días previos a la estimulación, en pacientes bajas respondedoras con FSH basales normales, podrían tener mejores resultados, un mayor reclutamiento folicular y mejores tasas de implantación. Son necesarios estudios más amplios.

DHEAS

En las pacientes con baja respuesta se ha observado que presentan unos niveles androgénicos menores, lo cual promovió la idea de la suplementación en estas pacientes. Se observó una mejoría significativa en el número de ovocitos recuperados. Incluyeron pacientes con FSH >10 y les administraron durante 4 meses previos a la estimulación 25 mg/ 3 veces al día de DHEAs. Se observaron diferencias significativas no sólo en la cantidad de ovocitos recuperados sino también en los fecundados y en la calidad y número embrionario. Sin embargo son necesarios más estudios prospectivos randomizados.

Inhibidores de la aromatasa

Existen estudios que muestran una posible mejoría en el número de ovocitos y en la tasa de embarazos con el uso concomitante en la estimulación de ciclos de FIV de Letrozol. Sin embargo son necesarios más estudios que confirmen estos datos.

Citrato de clomifeno

La Coadministración de clomifeno en ciclos de FIV con baja respuesta no ha demostrado una mejoría significativa concluyente.

Ácido acetil salicílico

La aspirina aparentemente no mejora los resultados (parámetros de estimulación o tasa de embarazo) en pacientes sometidas a FIV.

A pesar de las diferentes estrategias propuestas, no existe en la actualidad ningún protocolo que aporte una mejoría significativa respecto a las tasas de embarazo.

7

Opciones terapéuticas con deseo reproductivo

Gestación espontánea

- Puede darse entre un 5 y 10% de las mujeres afectas de FOP.
- No es posible identificar prospectivamente a aquellas mujeres con FOP que puedan quedar gestantes de forma espontánea.
- Los tratamientos del FOP (estrógenos, gonadotropinas, análogos de la GnRH, danazol, corticosteroides) no aumentan las posibilidades de gestación espontánea.
- Cuando la gestación se ha conseguido, la tasa de aborto es similar a la apreciada en gestaciones espontáneas.
- Un 3% de los casos de fallo ovárico precoz espontáneo con cariotipo normal presentan anticuerpos suprarrenales y pueden desarrollar insuficiencia suprarrenal crónica con síntomas inespecíficos o en forma de crisis aguda en situaciones de stress (cirugía o parto).

Donación ovocitaria

- Es la técnica con más garantías de éxito para todos los casos de FOP: hasta un 87% tras cuatro ciclos de ovodonación.
- Siempre hay que hacer tratamiento de sustitución hormonal para la recepción embrionaria, con soporte de fase lútea.
- Las hermanas de mujeres afectas de fallo ovárico precoz no son buenas donantes de óvulos (sus ciclos se cancelan en un 30% frente al 6% de cancelaciones en donantes anónimas).
- En las mujeres con fallo ovárico precoz afectas de monosomía X (Síndrome de Turner) hay que efectuar una rigurosa evaluación cardiovascular: sus anomalías son frecuentes (25-50%) y el riesgo de muerte materna asciende al 2% debido a rotura o disección aórtica.
- Las gestaciones obtenidas mediante ovodonación se deberían considerar de alto riesgo: aumento de pérdidas de embarazo, bajo peso para la edad gestacional, hipertensión arterial y hemorragia postparto.
- En las mujeres con FOP que han conseguido la gestación, la lactancia materna no está contraindicada.

8

Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica

Epidemiología

- Podemos decir que, hoy en día, un 70-80 % de linfomas y leucemias de la infancia y adolescencia y una buena parte de los tumores sólidos, tienen curación.
- Se estima que, aproximadamente, uno de cada 250 adultos jóvenes será superviviente de un cáncer durante la niñez antes del 2010.

Alternativas

- Transposición ovárica antes de la radioterapia.
- Quimioprofilaxis:
 - Análogos GnRH,
 - Líneas en estudio: - Ttos. antiapoptóticos, otros.
- Criopreservación embriones.
- Criopreservación ovocitos.
- Criopreservación tejido ovárico: (*líneas de investigación*).
 - Autotrasplante.
 - Trasplante de folículos.
 - Maduración *in vitro*.
 - Xenotrasplante.

Criterios de inclusión en el programa criopreservación de tejido ovárico:

- Edad < 35 años
- FSH < 10 UI/L
- Propuesta en perfecta sintonía con su oncólogo
- Proyecto aprobado por el Comité de Ética del centro
- Firmar el consentimiento informado.

Criterios para el reinjerto:

- AUSENCIA de contraindicación de embarazo por parte de su oncólogo.
- Firmar consentimiento informado con especial énfasis sobre estado actual del tema, así como consensuar con la paciente técnica del reimplante.

El problema del cáncer de mama.

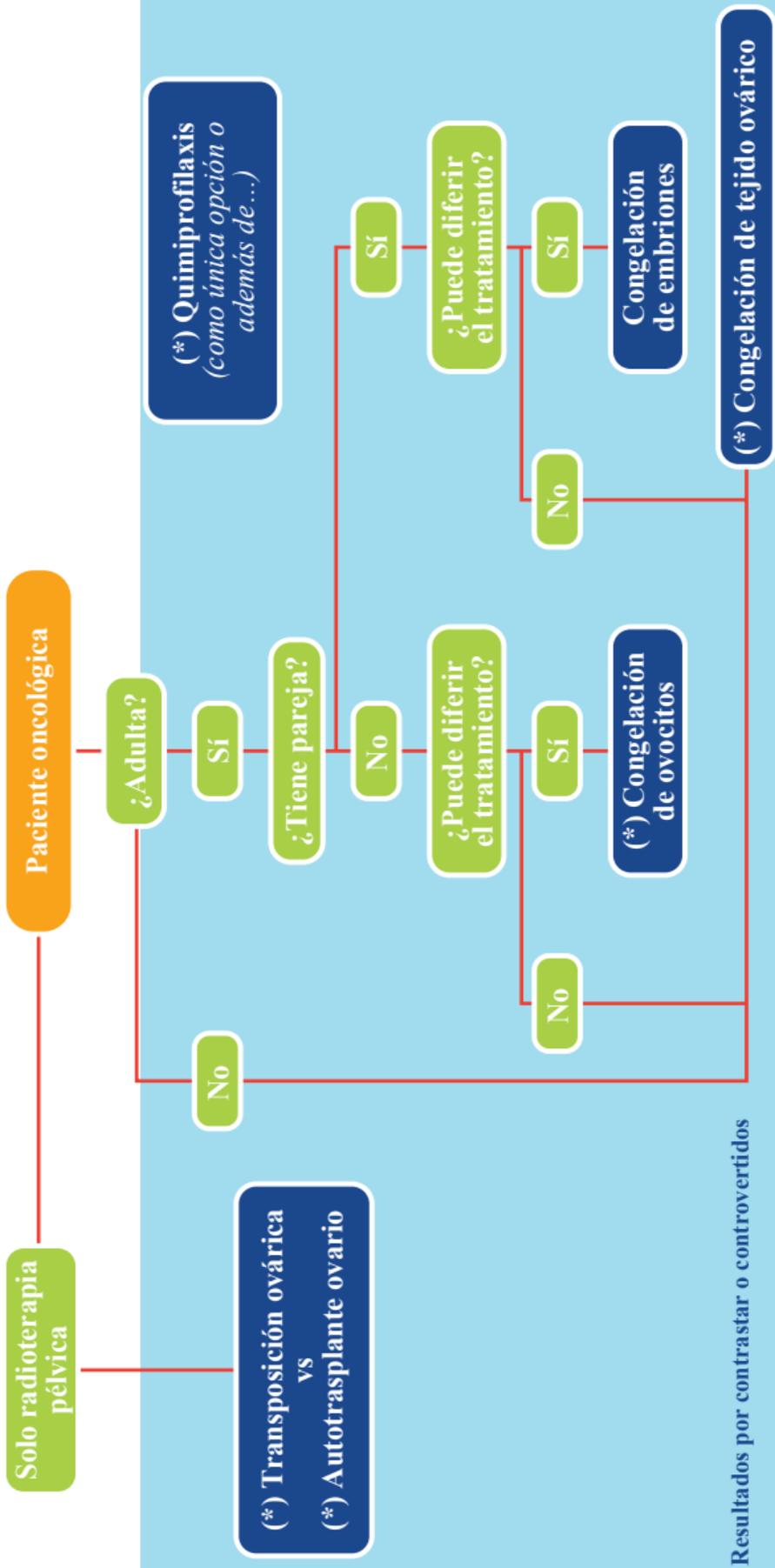
Falta de consenso sobre:

- Contraindicación de Hormonoterapia previa al tratamiento (pautas de reclutamiento y maduración folicular, *letrozol*, etc...)
- Intervalo libre de enfermedad hasta intentar gestación.

Siempre debe prevalecer la opinión del oncólogo de la paciente.

Preservación de la Fertilidad en la paciente oncológica

Propuesta actual



9

FOP: Tratamiento sin deseo reproductivo

El FOP debe tratarse siempre, abarcando dos aspectos: el farmacológico y el psicológico.

Hábitos de vida saludables:

Dieta equilibrada, ejercicio moderado, evitar el tabaco, el alcohol y otros tóxicos, y tomar suplementos de calcio y vitamina D.

Objetivos del tratamiento en el FOP

CON IMPUBERISMO

SIN IMPUBERISMO

Corrección de alteraciones hormonales

Conseguir desarrollo caracteres sexuales secundarios y menarquia

Mantener desarrollo caracteres sexuales secundarios y las menstruaciones

Inducir maduración genitales internos

Mantener maduración genitales internos

Optimizar la talla

Proteger masa ósea

Conseguir y mantener masa ósea

Prevenir las alteraciones cardiovasculares

Reducir los problemas psicológicos

Terapia hormonal substitutiva (THS)

Con impuberismo

Inicio a los 12 - 13 años de edad ósea:

- Oral: etinil-estradiol. Inicio 0,5 - 2 mg/día, aumento hasta 20 mg/día estrógenos equinos conjugados 0,3 mg/día.
- Transdérmica:
 - crema: $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ dosis diaria o cada 2 días (inicio 0,2 mg/día, aumento hasta 2 mg/día).
 - parche 25 mg: $\frac{1}{4}$ diario cada 3 días, aumento hasta 50-100 mg/día.

Incremento de dosis cada 6 - 12 meses

Estrógenos sólo 1 año. Si sangrado, añadir progesterona: acetato medroxiprogesterona 10 días al mes.

Seguimiento cada 3 - 6 meses valorando talla y estadio puberal, la edad ósea anual.

Una vez inducido el desarrollo puberal, establecer tratamiento de larga duración (tolerancia, comodidad).

Sin impuberismo:

El tratamiento básico sigue siendo la THS con estrógenos y progesterona naturales o derivados.

- Régimen según preferencias individuales, terapia secuencial más aceptada.
- Inicio: lo antes posible y mantenerlo hasta los 50 años (promedio menopausia fisiológica).
- Dosis diaria recomendada: estrógeno de 50µg en parche o de 1-2 mg vía oral. Iniciar con dosis bajas e incrementar si es necesario.
- Útero intacto: gestágenos cíclicos (12 - 14 días) o continuos.
- Valorar otras opciones terapéuticas (SERM, bifosfonatos...) en función de patología asociada y/o factores de riesgo.
- Embarazo espontáneo en el FOP (5 - 10%). El THS no protege. Advertir de esta posibilidad y tomar medidas oportunas. La anticoncepción hormonal, podría ser apropiada.

Estroprogestágenos

- No contraceptivos (Progyluton®)
- Contraceptivos:
 - Orales
 - Parches transdérmicos (Evra®)
 - Anillo vaginal (Nuvaring®)

Estrógenos

- Orales
- Crema
- Parche transdérmico
- Implantes

Gestágenos

- Orales
- Crema
- Óvulos vaginales
- DIU levonorgestrel

9

FOP: Tratamiento sin deseo reproductivo

Terapia androgénica:

No existe suficiente evidencia científica para recomendar sistemáticamente.

Posibles indicaciones:

- Sdme. de Turner (mayor riesgo de osteoporosis).
- Disminución de la libido (Trastorno del Deseo Sexual Inhibido-TDSi) o fatiga persistente a pesar de la THS.

Dosis: 150 - 300µg/d de testosterona transdérmica. Dos parches/semana.

Efectos adversos: virilización y posibles efectos negativos sobre lípidos.

Testosterona transdérmica (Intrinsa®).

Evaluación psicológica:

La pérdida de la capacidad reproductiva puede ser traumática para aquella mujer que no ha finalizado su deseo genésico. Permite descartar trastornos de ansiedad o depresión.

Casos especiales:

1. Sdme. de Turner: puede que no logren la masa ósea normal a pesar del THS. Defecto intrínseco, bifosfonatos no recomendados por no ser efectivos. Existe escasa experiencia con el uso de osteoformadores.

2. FOP inducido por quimioterapia: rápida pérdida de masa ósea. Monitorización estricta y terapia alternativa a la THS de forma precoz (bifosfonatos).

3. FOP portadora de la premutación FMR-1: Riesgo de tener un hijo con retraso mental (Sdme. X Frágil). Protección frente embarazo.

Seguimiento

- Trimestralmente, al inicio, para monitorizar y ajustar dosis, evaluar posibles secundarismos, etc.
- Anual para:
 - monitorizar la respuesta.
 - valoración de riesgos.
 - valorar nuevas armas terapéuticas.
- Determinación de autoanticuerpos antitiroideos o antiadrenales cada año.
- Recomendaciones generales:
 - densitometría ósea, cada dos años.
 - insistir en cada visita en hábitos de vida saludable.

