

Osteoporosis en mujer

de 30 años con insuficiencia ovárica precoz. A propósito de un caso

Osteoporosis in a 30-yr old woman with premature ovarian insufficiency. Case report

Norma Gunsha L. MD^{1,2}, Joselyn Rojas MD, MgS³, Valmore Bermúdez MD, MPH, MgS, PhD³

¹Cursante del Máster en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva.

²Centro Médico de Especialidades Mediglobal. Guayaquil – Ecuador.

³Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas "Dr. Felix Gomez". La Universidad del Zulia

Resumen

Introducción: La osteoporosis es una enfermedad multifactorial generalizada del esqueleto, asintomática, caracterizada por masa ósea baja y alteración de la microarquitectura del hueso, con aumento de la fragilidad del mismo y consecuente tendencia a las fracturas, a cuya génesis contribuyen factores genéticos y ambientales, y su importancia medica radica en la predisposición del desarrollo de fracturas.

Descripción del Caso: Se trata de una mujer de 30 años, G4-C3-A1, con amenorrea de 5 años y síntomas vasomotores de gran relevancia para lo cual se realizan los estudios respectivos. Laboratorio: FSH 47,6 mUI/L, LH 34,3 mUI, progesterona 0.05 ng/mL. Por ecografía endovaginal, útero y ovarios atróficos del tamaño infantil, los cual en primera instancia lleva a pensar en insuficiencia ovárica precoz, la cual se encuentra vinculada directamente con la osteoporosis. Densimetría Ósea: T score – 2.9, Z score -1,8 a nivel de columna, y, T score -1,7 y Z score -0.7 de cadera, correspondiente a osteoporosis de columna y osteopenia de cadera respectivamente. Es manejada con terapia de reemplazo hormonal combinado cíclico, ácido ibandronico, citato de calcio y modificación del estilo de vida.

Discusión: La menopausia es la principal causa de osteoporosis en las mujeres debido a la disminución de los niveles de estrógenos de manera fisiológica o por la extirpación quirúrgica de los ovarios. Las mujeres que pasan por la menopausia de manera precoz tienen casi el doble de probabilidades de sufrir de osteoporosis, por ende mayor riesgo de fracturas y una mayor tasa de mortalidad.

Palabras Claves: falla ovárica prematura, osteoporosis, menopausia precoz, hipoestrogenismo.

Summary

Introduction: Osteoporosis is a multifactorial disease of the skeleton generally asymptomatic, characterized by low bone mass and impaired bone microarchitecture with increased fragility thereof and consequent tendency to fractures, whose genesis contribute to genetic and environmental factors.

Case Description: The present case concerns a 30 year old woman, G4-C3-A1, presenting with amenorrhea of 5 years and vasomotor symptoms of great importance for which the respective studies were preformed. Laboratory report: FSH mIU/L, LH 34.3 mIU/L, Progesterone 0.05 ng/mL. Transvaginal ultrasound reports atrophied uterus and ovaries, which at first suggests early ovarian failure, which is directly linked to osteoporosis. Bone Mass Densitometry reports: T score -2.9 and Z score -1.8 in the spine, while T score -1.7 and Z score -0.7 on hips, corresponding to osteoporosis spine and hip osteopenia respectively. She was treated with cyclic combined hormone therapy treatment, ibandronic acid, calcium citrate and modification of life style.

Discussion: Menopause is the main cause of osteoporosis in women due to declining estrogen levels physiologically or by surgical removal of the ovaries. Women who go through menopause early so are nearly twice as likely to suffer from osteoporosis, thus increased risk of fractures and increased mortality rate.

Key words: premature ovarian failure, osteoporosis, early menopause, hypoestrogenism.

La menopausia es un evento fisiológico que aparece entre los 40 y 60 años con una media a los 51 años, cuando ocurre antes de los 40 años es un trastorno no fisiológico asociado a disfunción ovárica correspondiente a la insuficiencia ovárica primaria, que se caracteriza por amenorrea de al menos 4 meses, deficiencia de esteroides sexuales, y 2 determinaciones de concentración sérica de hormona folículo estimulante $> 40 \text{ UI/L}^{1,2}$. El 8 a 9 % de estas pacientes presenta anomalías del cromosoma x, tanto familiares como esporádicas, estas incluyen anomalías numéricas como la monosomía o la trisomía x, anomalías estructurales como translocaciones x, aneuploidías parciales, para lo cual se debe de realizar un estudio citogenético. Otras causas pueden ser inmunológicas, enzimáticas, alteraciones del timo, externos, idiopáticas, síndrome de ovario resistente^{3,4}.

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es una condición que afecta a 1 de cada 100 mujeres menores de 40 años (1%) a 1 de cada 1000 (0.1%) que están por debajo de los 30, y a 1 de cada 10000 mujeres con menos de 20 años de edad (0.01%)². La mayoría de los casos de IOP son esporádicos y se han reportado que alrededor del 50% de las pacientes podrían recuperar la función ovárica incluso después del diagnóstico; mientras que la forma familiar representa el 30% de las pacientes afectadas lo cual confirmaría que es un padecimiento hereditario^{5,6,7}.

De la misma manera la IOP puede ser clasificada basándose en la presencia o ausencia de los folículos en los ovarios: afolicular y folicular. En la IOP afolicular existe una depleción total de folículos ováricos como en este caso, siendo su volumen inferior de lo normal 1,2 cc, y sin presencia de folículos en ninguno de los dos, por ende nos indicaría pérdida permanente de la función ovárica. En cambio en la forma folicular es posible encontrar folículos ováricos y pueden asociarse con otras patologías que impidan su función normal. El mayor riesgo asociado a la IOP es la deficiencia estrogénica la cual repercute sobre la densidad mineral ósea dando como resultado osteoporosis, puesto que la remodelación del hueso pierde su equilibrio y se produce pérdida ósea^{8,9,10}.

La deficiencia de estrógenos induce la producción de oxidantes, radicales libres de oxígeno, y disminuye la producción de antioxidantes¹¹. Los radicales libres son estimuladores potentes de la actividad de las células inflamatorias, induciendo la actividad de las células presentadoras de antígenos, expresión de moléculas coestimuladoras, favoreciendo la actividad de las células T, tienen la capacidad de promover la generación y diferenciación de los osteoclastos (osteoclastogénesis), mecanismo mediado por la inhibición reversible de las fosfatasa y la producción TNF por los osteoblastos, conduciendo a la formación de osteoclastos y ejerciendo un efecto supresor sobre los osteoblastos; existe un incremento en la respuesta de formación ósea la cual es inadecuada para el grado de resorción y se evidencia un mayor grado de apoptosis de los osteoblastos¹². La producción incrementada de citoquinas in-

flamatorias como IL – 7 y TNF, limita la actividad de los osteoblastos maduros, por ello la terapia de reemplazo con estrógenos produce incremento de apoptosis de los osteoclastos y disminución de la apoptosis de los osteoblastos¹³.

La palabra Osteoporosis etimológicamente significa “huesos porosos”, y en ello, los poros se refieren a los orificios que aparecen en el entramado trabecular causando pérdida de masa ósea y alteración de la microarquitectura, aumentando la fragilidad del hueso y predisponiéndolo a sufrir fracturas; por ello se lo podría definir como una enfermedad multifactorial en la cual existe alteración de remodelación ósea¹⁴, lo cual se encuentra asociado con la presencia de ciertos factores de riesgo, entre ellos, tenemos: edad, factores genéticos, hormonales, dietéticos, estilo de vida, enfermedades no endocrinas, tratamiento con corticoides y otras drogas. Pese a ser la osteoporosis consecuencia de la interacción de múltiples factores se la clasifica en 2 tipos: osteoporosis primaria y secundaria¹⁵.

La osteoporosis primaria engloba 3 tipos de situaciones: la osteoporosis senil debida al envejecimiento; postmenopáusica que se presenta en la menopausia y la idiopática que se da antes de la menopausia y de los 65 años en el hombre sin causa aparente^{16,17}. La osteoporosis secundaria es un término que se utiliza cuando el factor determinante es esporádico por ejemplo cuando la paciente se ha expuesto a dosis elevadas de esteroides¹⁸.

La osteoporosis afecta a la población a nivel mundial presentándola en la actualidad más de 200 millones de personas, además, se calcula que del 30 al 40% de mujeres posmenopáusicas la padecerán¹⁶. En EE UU aproximadamente el 40% de mujeres blancas y el 13% de hombres de más de 50 años de edad sufren por lo menos de una fractura osteoporótica clínica en la cadera, muñeca o la columna vertebral a lo largo de su vida¹⁶. La tasa de mortalidad al año luego de una fractura de cadera es del 20% aproximadamente el 10% de los pacientes quedan dependientes; el 19% requiere cuidados domiciliarios y el 30 – 50% pueden retomar sus actividades habituales¹⁶. También se ha comprobado mayor mortalidad en varones que en mujeres, trabajos recientes realizados en argentina demuestran que la mortalidad consecutiva a la fractura de cadera luego del año desciende ligeramente, pero permanece elevada aun pasando los 5 y 10 años^{19,20}.

Las causas supuestas de insuficiencia ovárica primaria son varias, lo que ha llevado a crear distintos sistemas de clasificación²¹. En la mayoría de los casos, como en éste la etiología es desconocida. En el cual la paciente acude a consulta por sus manifiestos síntomas vasomotores sin sospechar que estos síntomas estaban asociados al hipoestrogenismo, lo cual a su vez conllevaría a la osteoporosis de columna y osteopenia de cadera que presenta y que se lo confirmo con los estudios hormonales y densitometría ósea correspondiente. El diagnóstico oportuno en estos casos ayudará a mejorar la calidad de vida, disminuyendo riesgos cardiovasculares, de fractura así como también disminuir la morbimortalidad.

Presentación del caso

El presente caso trata de una paciente femenina de raza mestiza, de 30 años de edad, que acude a la consulta de ginecología por presentar amenorrea de 5 años de evolución, asociados a síntomas vasomotores como sofocos, calores, bochornos, rubor, sudoración profusa, cambios de humor a predominio de síntomas depresivos, cefalea, disminución de libido sexual, dispareunia, resequeidad de la piel y vagina. Niega antecedentes patológicos personales de importancia. Los antecedentes patológicos familiares: madre con diabetes tipo 2.

En relación a los antecedentes Gineco obstétricos tenemos: menarquia 10 años, menacnea: ciclos menstruales de 30 días con sangrado escaso. Inicio su vida sexual activa a los 15 años. Multigesta, AGO: G4 C3 A1, con salpingectomía durante la última cesárea. Refiere haber recibido tratamiento para amenorrea hace 3 años con acetato de medroxiprogesterona 10 mg diario por diez días cíclicamente por 6 meses con lo cual aparentemente veía menstruación en poca cantidad y escasa, pero síntomas vasomotores persistían, por lo cual suspendió tratamiento. Niega hábitos como tabaco, drogas y alcohol. Niega uso de medicamentos esteroides o haber recibido quimioterapia o radioterapia.

Al examen físico piel y mucosas secas, facie depresiva, cuello normal sin adenopatías cervical ni masas tiroideas palpables. Tórax simétrico, CsPs ventilados, RsCs rítmicos, frecuencia cardíaca 90 x min. Mamas: piel y pezones normal, no adenopatías axilares. Presenta caracteres sexuales secundarios, vello a nivel axilar, y pubis. Abdomen blando depresible no doloroso, no megalias, útero intrapélvico, en ante versión. Vagina: se observa resequeidad vaginal, no leucorrea, se procedió a realizar toma de Papanicolaou. Presión arterial: 100/70 mm/Hg; peso 52 kg; talla 1,60 mt; IMC: 20.3 kg/m².

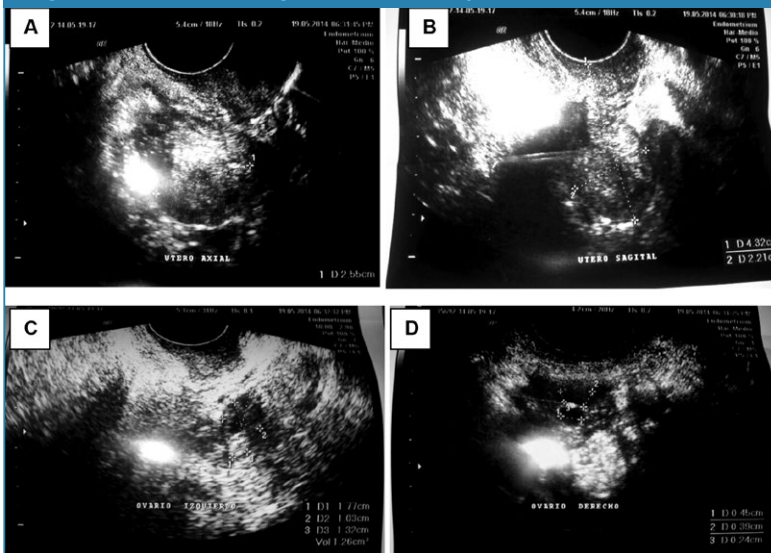
La paciente refiere resultados de laboratorio de hace 2 años, los cuales reportan FSH: 7.6 m UI/L; estradiol 5.1pg/L. Teniendo en cuenta los síntomas reportados se decide pedir paraclínicos pertinentes como hematología completa, glicemia, perfil lipídico, urea, creatinina, perfil lipídico, urea, creatinina, FSH, LH, TSH, 17 b-estradiol, progesterona, prolactina. Además se indicó la realización de valoración ultrasonográfica transvaginal y mamaria, junto a un extendido Papanicolaou y densitometría ósea; luego de 2 semanas acude a consulta con resultados (ver Tabla 1).

Estudio	Valor	R. REFERENCIA
Sodio	136 mq/L	132 – 146 mq/L
Calcio	9,2 mg%	8.6 – 10 mg/dL
Fosforo	3.2 mg/dL	2,7 – 4,5 mg/dL
Potasio	3.5 mq/L	3.5 – 5.3 mq/L
Cloro	98 mq/L	95 – 107 mq/L
Anti ANA	0.34 UI/mL	<0.90 negativo >1.10 positivo intex
Anti DNA.	19 UI/mL	<25 negativo >200 positivo UI/mL

Estudio	Resultado	Valor Referencia
Leucocitos	6320mm ³	4400 – 9700 mm ³
Neutrófilos	46,5%	40 – 75 %
Linfocitos	41.8%	20 – 43 %
Monocitos	3,8%	3 – 12.4 %
Eosinófilos	7.3%	0.00 – 6.80 %
Basófilos	0.6%	0.00 – 1.10 %
Hemoglobina	12.6 g/dL	11.4 – 14.5 g/dL
Hematocrito	38.3	36.00 – 44.00%
Volumen Corpuscular medio	84,5 fL	76 – 96 fL
Plaquetas	338000 mm ³	150000 – 406000 mm ³
Prolactina	4 ng/mL	4.79 – 23.30 ng/mL
TSH	3.10 uUI/mL	0.40 – 4.00 uUI/mL
T4 – tiroxina libre	0.80 ng/dL	Adultos: 0.80 -1,80 ng/dL
Ac. Anti microsomales (TPO)	0.10 IU/mL	0.00 – 5.61IU/mL
Ac. Anti Tiroglobulina	0.46 IU/mL	Menor a 4.5 IU/ mL
Progesterona	0.05 ng/mL.	Fase folicular: 0.2 – 1.5 Fase luteínica: 1.7 – 27 Post menopausia: 0.1 – 0.8
FSH	57.5 UI/mL	1,5 – 2.4 mUI/mL
LH	35,2 mUI/mL	1 – 18 mUI/mL
17 β-ESTRADIOL	5.10 mUI/mL.	Fase Folicular: 37 – 539 Fase luteínica: 43.8 – 211 Post menopausia: 5– 54,7
Glicemia	90mg/dL	70/99 mg/dL
Colesterol total	216 mg/dL	200 -239 mg/dL
Triacilglicéridos	160 mg/dL	Menor a 150 mg/dL
HDL-C	38 mg/dL	Mayor de 65 mg/dL
LDL-C	150mg/dL	Menor de 100 mg/dL
ACTH	18pg/mL	0 – 46 pg/mL
CORTISOL	8ug/mL	4.2 – 38.4 ug/dL
DHEAS	380 ug/dL	35 – 430 ug/dL
ANDROSTENEDIONA	3 ng/dL	0,3 – 3,3 ng/dL
17 –OH - Progesterona	1.5 ng/mL	0.42 – 3,5 ng/mL

Ecografía		
Situación	Retroversión	
Útero		
Long	4,32 cm	
Anteroposterior	2.21 cm	
Transverso	2.51 cm	
Endometrio	0.3 cm	
Ovarios		
Derecho	1,47 x 1,55 x 1,2 cc	Vol : 1.63cc
Izquierdo	1.77 x 1.03 x1,3 cc	Vol. 1.26 cc

Figura 1. Evaluación ecográfica de ovarios y útero



Ecografía endovaginal: reporta útero y ovarios hipotróficos en relación a la edad (Figura 1). Eco mamario: bilateral dentro de los límites normales: BIRADS 1. Papanicolaou: normal.

Tomando en cuenta estos resultados se decide enviar T4 libre, anticuerpos antimicrosomales, ecografía tiroidea y densitometría ósea. Basándonos en estos primeros resultados, la sintomatología manifiesta y ciertos factores como signos de hipoestrogenismo, niveles elevados de gonadotropinas, forma de presentación, edad, presencia de caracteres sexuales secundarios, paridad, amenorrea secundaria, osteoporosis de columna y osteopenia de cadera; el diagnóstico principal sería insuficiencia ovárica precoz, de etiología espontánea. La misma que puede darse por depleción folicular, disfunción folicular, o causa idiopática, o agentes externos. Por ello se solicitan otras pruebas como: perfil suprarrenal, estudios de anticuerpos cuyos resultados se muestran en la tabla 1 y 2 para descartar patología suprarrenal como enfermedad de Addison y otras enfermedades autoinmunitarias.

Estudios como cariotipo, hormona Anti Mulleriana (AMH), anticuerpos anti ovario, antizona pelúcida, anticuerpos adrenales 21 Hidroxilasa, entre otros. No fueron posibles realizarlos por ser muy costosos y porque algunos de ellos no se realizan en nuestro país. Mientras que la densitometría ósea mostro a nivel de columna T score: -3; Z score: -1,8 (L2-L4); y a nivel de cadera: T score - 1,7 y el Z score: - 0.7, correspondiente a osteoporosis de columna y osteopenia de cadera, que es discordante para edad cronológica de 30 años. Los valores de calcio sérico fueron: 9.2 mg%, calcio urinario 24 horas 130m, creatinina sérica 0.72mg/dL, creatinina urinaria 24 h 950 mg%.

Por ello se decide empezar terapia de reemplazo hormonal, Estrógenos Equinos Conjugados (Premarin®) 0.625 mg diarios ininterrumpidamente, y progesterona vía oral 200 mg a partir del día 17 del ciclo x 12 días para crear ciclos artificiales y disminuir los síntomas vasomotores que fue su principal motivo de consulta y de esta manera mejorar su calidad de

vida. Además en base a los resultados de densitometría ósea el tratamiento consistió no solo en administrar citrato de calcio, bifosfonatos como ácido ibandronico a razón de 3 mg IV cada 3 meses. Sino también en prevenir la aparición de fracturas y reducir el riesgo de caídas, para ello se recomendó ejercicio físico como caminar de 20 minutos a 1 hora por lo menos 3 veces a la semana, lo cual disminuirá la pérdida de masa ósea, mejorara la calidad de vida y el equilibrio.

Discusión

El término de insuficiencia ovárica primaria usado en la literatura médica fue descrito por primera vez por Fuller Albright en 1942 y consiste en un síndrome definido clínicamente por amenorrea primaria o secundaria antes de los 40 años, caracterizado por hipoestrogenismo y niveles séricos elevados de gonadotropinas,

como en el presente caso¹⁻². La prevalencia estimada de IOP en mujeres de edad reproductiva es del 1%; presentándose en un 10 – 28% en mujeres con amenorrea primaria con cariotipo anormal en un 50%; y en un 4 – 18% en mujeres con amenorrea secundaria cuyo cariotipo es normal en un 87%; en este grupo se podría categorizar a nuestra paciente, pero no se pudo realizar el cariotipo³.

Durante la vida intrauterina en la semana 20 de gestación el feto de sexo femenino en su gónada presenta 6 a 7 millones de oogonias, a partir de las 25 semanas se produce atresia folicular prenatal y postnatal, y al momento del nacimiento presentamos 300 a 400.000 folículos, y de estos en cada ciclo ovárico, a medida que se produce la ovulación ocurre atresia folicular cíclica⁴. Aunque la etiología de la IOP es desconocida en el 90% de los casos, la misma es clasificada como idiopática o falla ovárica espontánea con cariotipo normal debido a los siguientes mecanismos: a) un número inicial disminuido de folículos; b) acelerada atresia folicular; c) alteración en los procesos de maduración folicular. Los cuales pueden ser activados por múltiples causas entre ellas tenemos: iatrogénicas como ocurre en pacientes que han recibido quimioterapia o radioterapia, metabólicas, genéticas, autoinmunes, ambientales^{4,5}.

Se estima que del 10 al 30% de pacientes adultas que presentan IOP, presentaran una enfermedad autoinmune, entre ellas hipoadrenalismo, hipotiroidismo, miastenia gravis, y lupus eritematoso sistémico. La participación genética sobre la IOP ha sido ampliamente estudiada, así tenemos el síndrome de Turner el cual presenta monosomía del cromosoma X, y se lo considera como la causa más común de IOP en pacientes con amenorrea primaria, y alteración de caracteres sexuales secundarios^{6,7}. Otras alteraciones cromosómicas son deleciones, translocaciones, inversiones y duplicaciones en el mismo cromosoma; cuando la deleción ocurre en la región Xq21 se ve comprometido el mantenimiento de la función ovárica puesto que en este segmento existe ocho diferentes genes responsables del desarrollo ovárico⁸. La determinación de alteraciones genéticas como ocurre con genes autosómi-

cos la región 5q14.1 – q 15 contiene genes expresados en el ovario y que pueden tener relación con IOP. También existen mutaciones genéticas asociadas con IOP puesto que intervienen en alguna etapa del desarrollo folicular, ya sea desde la formación de folículos primordiales hasta llegar a ser folículos preovulatorios, como las ocurridas en FMR1, FMR2, AIRE, FSHR, LHR, GALT1, BMP 15, FOXL2, EIF2B, NOGGIN, e INHA⁹.

Actualmente existe un marcador de envejecimiento ovárico que hubiese sido útil en este caso pero que no se lo realiza en nuestro país, como lo es la Hormona Anti Mulleriana la cual es producida en las células antrales y preantrales, y cuyos niveles séricos se correlacionan con el número de folículos antrales por ende es de gran importancia en la regulación del folículo ovárico¹⁰.

El diagnóstico de IOP se lo realizó a partir de las determinaciones hormonales FSH, LH, TSH, Estradiol, Prolactina, de los cuales al realizarlos por 2 ocasiones nos dio como resultado FSH > 40 mUI/mL y el estradiol < 20 pg/mL¹¹. El cariotipo no se lo realizó porque se tomaron en cuenta ciertos factores edad de la paciente, maternidad satisfactoria, tuvo sus embarazos sin recibir ningún tipo de tratamiento de fertilidad, y presentaba caracteres sexuales secundarios. Se descartaron trastornos autoinmunes puesto que al realizar perfil suprarrenal y anticuerpos respectivos, sus resultados fueron niveles de cortisol, ACTH, DHEAS y Androstenediona normales.

En cambio la densitometría ósea reveló osteoporosis de columna L2- L4 con T score -3 y Z score de -1,8; y a nivel de cadera osteopenia con T score -1,7 y el Z score -0.7; lo cual ha sido producido por la deficiencia estrogénica lo cual origina alteración en el metabolismo óseo favoreciendo mayor formación de osteoclastos y disminución de la acción osteoblastica, repercutiendo sobre la densidad mineral ósea. Las unidades celulares óseas pueden formarse tanto en la superficie de los huesos trabeculares como de los corticales. La activación de los precursores de los osteoclastos se inicia por su interacción con células de la línea de los osteoblastos, pero también por células del sistema inflamatorio, particularmente los linfocitos T. Los osteoclastos inician el proceso de resorción ósea el cual es corto y termina por apoptosis de los osteoclastos. El tiempo requerido para el proceso de formación, liderado por los osteoblastos, es más prolongado, generando cierto grado de debilidad durante la fase activa de remodelamiento. La osteoporosis implica entonces, una alteración en el equilibrio de estos 2 procesos: un exceso de resorción, un déficit de formación o ambos mecanismos^{11,12,13}.

El tratamiento que se inició con la paciente fue terapia de reemplazo hormonal necesaria para el alivio de los síntomas vasomotores, atrofia urogenital, disminuir riesgos cardiovasculares y el riesgo de fractura por presentar osteoporosis y de esta manera disminuir la morbimortalidad. La TRH cuenta con los mismos esquemas, tipo de hormonas, vías de administración y contraindicaciones que la menopausia natural. La dosis de estrógenos es mayor en mujeres jóvenes que la requerida en mujeres de más edad, debido a la sintomatología marcada

que presentan estas, la inducción de sangrado menstrual proporciona beneficios psicológicos a nuestra paciente.

En relación a la osteoporosis que presentó el tratamiento consistió en prevenir la continua pérdida de masa ósea y para ello se recomendó actividad física, dieta adecuada, 1200 mg de calcio + 800 UI de vitamina D, bifosfonatos (ácido ibandronico 3 mg iv cada 3 meses), evitar cigarrillos y abuso de alcohol, monitorización de la densitometría ósea.

En conclusión toda paciente que se encuentre en edad fértil y que presente amenorrea secundaria es premonitorio una historia clínica y examen físico minucioso que nos ayudan con el diagnóstico, además de realizar los exámenes correspondientes, descartando la presencia de otras patologías asociadas a hipoestrogenismo, endocrinopatías (tiroides, suprarrenal, paratiroides) y afecciones inmunológicas como LES, vitiligo y anemia perniciosa desencadenante de amenorrea.

Referencias

1. Olmos Martínez JM. Osteopatías metabólicas. Rodes J, Guarida J, eds, Medicina Interna. Masson Barcelona, 2004
2. González Macías J. Osteoporosis. Rozman C, ed Medicina Interna Ferreras – Rozman. Harcourt. Madrid, 2004.
3. Khola S, Riggs BL, Melton LJ, III. Clinical spectrum. Riggs BL, Melton LJ III, eds. Osteoporosis. Lippincott – Raven. Filadelfia. Estados Unidos. 1995. pp: 205 – 223.
4. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, et al. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 1998;339:599 – 602.
5. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, ET AL. Risk factors for hip fracture in white women N Engl J Med 1995;332:767–772.
6. Claus Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Llera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. 2008; 57 – 62.
7. Beratarrechera A, Diehl M, Salmovici J, Pace N, Trossero A, Plantalech L, Mortalidad a largo plazo y factores predictores en pacientes con fractura de cadera. Actualizaciones en Osteología 2011;7:9-18.
8. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Elmsan JA, Center JR, Mortality risk associated with low – trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513 – 21.
9. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Nelson LM, The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. Fertil Steril 2010;95: 1890 – 7.
10. Pal L, Santoro N, Premature ovarian failure (POF): discordance between somatic and reproductive aging. Ageing Res Rev 2002;1:413 -23.
11. Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long – term, sequelae. Menopause Int. 2010;315:1- 10.
12. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet 2010;376:911-21.
13. Suzumori N, Pangas SA, Rajkovic A. Candidate genes for premature ovarian failure. Curr Med Chem 2007;14:353–7.
14. Beck – Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure Orphanet J Rare Dis 2006;1:9.
15. Persani L, Rossetti R, Cacciatori C. Genes involved in human premature ovarian failure. J Mol Endocrinol 2010;45:257–79
16. Panay N, Fenton A. Premature ovarian failure: a growing concern. Climacteric 2008;11:1- 3.
17. Vujovic S.A. Etiology of premature ovarian failure. Menopause Int. 2009;15:72-5.
18. North American Menopause Society: Management of osteoporosis in postmenopausal women. 2006;13:340–67.
19. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and therapy. JAMA; 2001;285:785– 95.
20. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2005;16:S3-7.