

Insuficiencia ovárica precoz. Reporte de un caso clínico

Premature ovarian failure. Report of a clinical case

Maria Noel Conzoni¹, Carolina Meneses², Victor Recchi³, Stephanie Viroga⁴

Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente de 15 años, con antecedentes personales de linfoma de Hodgkin que recibió tratamiento quimioterápico y radioterápico.

Se presenta con una amenorrea primaria en la que se realiza diagnóstico de insuficiencia ovárica precoz de causa iatrogénica.

Se realiza un reporte de caso clínico, análisis de la patología, etiología y tratamiento. Destacamos la importancia de medidas profilácticas para la preservación de la fertilidad y de la función ovárica, evitando así el impacto de esta patología a nivel reproductivo, físico, psicológico y social.

Palabras claves: amenorrea primaria, insuficiencia ovárica precoz, oncofertilidad.

1. Residente de Ginecología Universidad de la República, Facultad de Medicina, Clínica ginecotocológica "A" Prof. Dr. Briozzo, Montevideo, Uruguay, CASMER - Federación de Prestadores Médicos del Interior (FEPREMI) Rivera, Rivera, Uruguay.
2. Residente de Ginecología Universidad de la República, Facultad de Medicina, Clínica ginecotocológica "A" Prof. Dr. Briozzo, Montevideo, Uruguay, ASSE Hospital Departamental de Rivera (HDR), Rivera, Uruguay.
3. Ginecotocologo, Universidad de la República, Facultad de Medicina, Clínica ginecotocológica "A" Prof. Dr. Briozzo.
4. Ginecotocologa, Universidad de la República, Facultad de Medicina, Clínica ginecotocológica "A" Prof. Dr. Briozzo, Montevideo, Uruguay, Prof. Adj. de Clínica Ginecotocológica Prof. Adj. Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Abstract

This is the case of a 15-year-old female patient, with a personal history of Hodgkin's lymphoma who received chemotherapy and radiotherapy treatment and type 1 diabetes mellitus. She presented with primary amenorrhea in which a diagnosis of primary ovarian insufficiency of iatrogenic cause was made. A clinical case report, analysis of the pathology, etiology and treatment is made. We emphasize the importance of prophylactic measures for the preservation of fertility and ovarian function, thus avoiding the

Autor corresponsal: Maria Noel Conzoni: marianoelconzoni@gmail.com

Recibido: 21/05/2022 **Aceptado:** 30/11/2022

impact of this pathology at a reproductive, physical, psychological and social level.

Key words: primary amenorrhea, premature ovarian failure, oncofertility.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica precoz (IOP) se define como la pérdida de la función ovárica, de forma transitoria o definitiva, antes de los 40 años de edad⁽¹⁾. Se puede manifestar como amenorrea primaria o secundaria, la primera se presenta antes de la pubertad y la segunda se produce luego del desarrollo puberal y de la menarca. Se presenta clínicamente como irregularidad menstrual o amenorrea antes de la edad mencionada y se acompaña de gonadotrofinas elevadas, principalmente hormona folículo estimulante (FSH) y estrógenos bajos⁽¹⁾. Si bien su incidencia es desconocida, se estima que es del 1% antes de los 40 años y 0.1% antes de los 30 años. Existen diferentes causas de IOP, y se involucran dos mecanismos probables y principales: la depleción folicular y la disfunción folicular. Las causas son variadas, como por ejemplo: agenesia gonadal, disgenesia gonadal (con cariotipo normal o anormal), déficit enzimático, causas infecciosas, iatrogénicas, agentes ambientales y autoinmunidad, pero en el 65% de los casos se clasifican como idiopáticas⁽¹⁾⁽²⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 15 años, soltera, caucásica, procedente de Rivera. Vive con su abuela. Estudiante, cursando 3er año de secundaria. Como antecedentes personales se destaca linfoma de Hodgkin (LH) estadio IV A diagnosticado a los 8 años en contexto de hallazgo de conglomerado ganglionar

en diciembre 2013. Recibió tratamiento con radioterapia (RT) a nivel supradiafragmático, lumboaórtico y pélvico llegando a dosis de 2560 cGY y quimioterapia (QT) recibe protocolo BEACOP "modificado" por 6 ciclos (ciclofosfamida, adriamicina, mesna, vincristina, bleomicina, izofran, etoposido). Diabetes mellitus insulino-requiriente diagnosticada en julio 2020 en contexto de una cetoacidosis diabética, en tratamiento con insulina NPH 18 UI pre desayuno, 20 UI pre almuerzo, y 12 UI pre cena, ajustes con insulina cristalina, con mal control metabólico.

Como antecedentes ginecológicos presenta amenorrea primaria, niega inicio de RRSS.

El primer contacto con el equipo de ginecología se da en julio de 2020 mediante una solicitud de interconsulta durante su internación en sala de medicina por debut diabético. En esa primera valoración se realiza diagnóstico de vulvovaginitis candidiásica y se inicia valoración por amenorrea primaria. De la inspección física se destaca biotipo brevilineo, sobrepeso, sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Himen conservado y se constata permeabilidad vaginal.

De los exámenes complementarios se destaca:

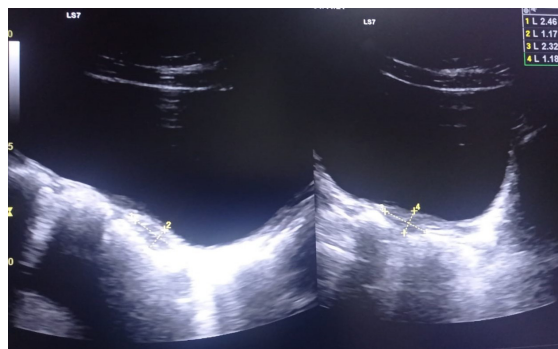
FSH de 94,3 mUI/mL, LH 21 mUI/mL, estradiol menor a 10 pg/mL, prolactina 6.15 ng/mL, TSH 6.39 uUI/ml, T4 0.97 ng/dL y HbA1c 15.9%.

Se realizó una segunda valoración con diferencia de 6 semanas y se obtiene una FSH 55 mUI/mL, LH 20.69 mUI/mL, estradiol menor 10 pg/mL y hormona antimulleriana menor a 0.02 ng/mL.

Ante estos resultados se realiza diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico.

Cariotipo: normal 46 xx

Figura 1 y 2: ecografía ginecológica realizada en Hospital departamental de Rivera en la cual se puede observar las alteraciones en la anatomía pélvica. A) Útero rudimentario. B) Ovarioso.



Ecografía ginecológica se destaca en topografía uterina imagen de ecogenicidad heterogénea lineal, de 21 mm x 6 mm que podría corresponder a rudimento uterino, en fosa ovárica izquierda imagen de 23 mm x 11 mm y a derecha de 24 mm x 17 mm que podrían corresponder a ovarios (figura 1).

Resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen y pelvis: hipoplasia uterina y de los tercios superiores de vagina, útero de 2,5 cm de longitud por 1 cm anteroposterior. Relación cuerpo/cervix 1

No se identifican ovarios con aspecto normal en su topografía; se visualizan 2 imágenes bien delimitadas y de morfología alargada, la mayor de 20 mm x 4 mm a izquierda que podrían corresponder a ovarios sin imágenes foliculares en su interior.

Radiografía puño: edad cronológica de 15 años y 11 meses. Edad ósea según método de Greulich-Pyle de 13 años y 6 meses. No se observan alteraciones óseas. Superficies y espacios articulares conservados. Partes blandas de aspecto normal.

Se realizó diagnóstico de insuficiencia ovárica precoz por estar ante una paciente adolescente, que se presenta con una amenorrea primaria, con retraso en el desarrollo puberal, acompañada de 2 determinacio-

nes FSH mayores de 40 mU/l e hipoestrogenismo. Como etiología posible encontramos el antecedente de quimio- radioterapia en la infancia que involucró el campo pélvico sin protección ovárica, sabiendo que ambos tratamientos son gonadotóxicos afectando al ovario tanto en su función endocrina como reproductiva.

DISCUSIÓN

Las neoplasias hematológicas se presentan con frecuencia en niños y adolescentes y su tratamiento genera un gran impacto temporal o permanente sobre la fertilidad y la función gonadal tanto en mujeres como en hombres.

El LH tiene una incidencia del 6% dentro de los cánceres en la infancia, aumentando su incidencia en adolescentes de entre 15 y 19 años ⁽³⁾. Su supervivencia estimada a los 5 años es del 95%, teniendo una alta tasa de curación, por lo que es primordial informar al paciente sobre la posible toxicidad gonadal de los tratamientos y poder ofrecer métodos para preservar la fertilidad en función del pronóstico, factores individuales y riesgo de infertilidad ⁽³⁾. La gonadotoxicidad femenina se puede presentar en forma de ame-

norrea, fallo ovárico precoz o infertilidad. En el caso de nuestra paciente se presentó clínicamente con una amenorrea primaria y el estudio de la misma nos confirmó el diagnóstico de IOP. Esta entidad clínica tiene etiología variada y se caracteriza por el cese de la función ovárica antes de los 40 años de edad⁽²⁾⁽⁴⁾.

El cuadro clínico se define por gonadotropinas elevadas, principalmente FSH, e irregularidad menstrual o amenorrea, antes de la edad mencionada.

La prevalencia es desconocida pero se estima alrededor del 1% antes de los 40 años y del 0.1% antes de los 30 años⁽¹⁾. Este cuadro tiene importantes repercusiones a nivel reproductivo y en la calidad de vida. El hipoesrogenismo prolongado genera importantes secuelas tanto físicas como psíquicas, incrementando la mortalidad relacionada con la edad hasta dos veces⁽²⁾. La deprivación estrogénica causa alteraciones a nivel cardiovascular endotelial y metabólico, osteoporosis por pérdida de la masa ósea, deterioro a nivel cognitivo así como también elementos vasomotores dados por sofocos, sudores nocturnos y síndrome genitourinario⁽¹⁾.

La disfunción folicular y la depleción folicular son los mecanismos de acción más frecuentes de la insuficiencia ovárica prematura. En la disfunción los folículos permanecen en los ovarios pero un proceso patológico impide su normal funcionamiento. Por otro lado, en la depleción folicular no quedan folículos primordiales en los ovarios ya sea por una baja cantidad inicial de folículos primordiales determinada intra útero, un gasto acelerado de los folículos o una destrucción folicular por tóxicos o enfermedades autoinmunes⁽⁴⁾. Existe un gran número de causas posibles que se pueden clasificar en diferentes grupos.

En la tabla 1 podemos observar posibles causas de insuficiencia ovárica prematura según su etiología.

Cuando existen enfermedades hematológicas, la disminución de la función gonadal es multi-causal y algunas causas dependen de la hemopatía propiamente dicha ya que previo al inicio del tratamiento la criopreservación de células germinales puede estar comprometida por causas como fiebre, anemia, e infiltración gonadal causadas por la propia enfermedad; o puede estar asociada a la quimioterapia la cual afecta la función ovárica en su función endocrina y reproductiva debido a la exposición a agentes quimioterapéuticos⁽⁵⁾.

Los agentes quimioterapéuticos son fármacos citotóxicos que se utilizan en el tratamiento del cáncer por su capacidad de inhibir la replicación de células tumorales y desencadenar su muerte. El riesgo de gonadotoxicidad inducida por el tratamiento se puede estimar teniendo en cuenta factores relacionados con el paciente y factores propios del tratamiento⁽⁶⁾. En cuanto a los primeros, el más importante es la edad en el momento del tratamiento: cuanto mayor es la edad de la paciente mayor es el riesgo de IOP. Otro factor importante es la reserva ovárica previa de la paciente dado que la misma es finita y puede comprometerse por la exposición a la quimioterapia. De los factores relacionados con el tratamiento, el tipo de agente y la dosis máxima y acumulada de quimioterapia son los de mayor impacto⁽⁷⁾. Los distintos agentes quimioterapéuticos muestran diferentes niveles de toxicidad ovárica y afectan a los distintos tipos celulares de los folículos en diferentes etapas de desarrollo pudiendo depender de esto la presentación clínica.

Cuando actúan sobre las células de la granulosa, si el tratamiento fue de corto plazo

Tabla 1.

Clasificación de insuficiencia ovárica prematura por la etiología

Extraído de Falla ovárica prematura - Dra. Claudia V. Peyrallo. Revisión

Genéticos	- Anormalidades cromosómicas	- Cariotipo
	- Mutaciones de genes relacionados con la insuficiencia ovárica prematura ligadas al X - Mutaciones de genes relacionados con la insuficiencia ovárica prematura ligada a los autosomas	- Screening genético de FMR1, BMP-15 - Screening genético de GDF-9, FOXL-2, FSHR, LHR, FSH-beta, LH-beta
Etiología	<i>Factores de riesgo conocidos</i>	<i>Métodos diagnósticos</i>
Metabólica	- Déficit de 17 hidroxilasa - Galactosemia	- Síntomas, niveles de hormonas sexuales gonadales y adrenales, screening genético de 17alfahidroxilasa. - Historia familiar, síntomas, niveles enzimáticos, screening genético de GALT
Autoinmune	- Síndrome autoinmune pluriglandular, síndrome de ojo seco, miastenia gravis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico	- Dosaje de diferentes anticuerpos y autoanticuerpos
Iatrogenia	- Quimioterapia - Radioterapia - Cirugía	Dependiente de la edad y la dosis
Virus	- HIV - Parotiditis	Síntomas- anticuerpos
Ambiente/ hábitos de vida	- Tóxicos	- Cigarrillo

se puede presentar como una amenorrea temporal o si fue de largo plazo como una IOP o menopausia precoz. Sí actúan sobre las células germinales pueden generar apoptosis directa, mutaciones puntuales y alteraciones cromosómicas. Sobre el estroma ovárico se presentan cambios en la microvascularización generando estrés celular como la isquemia y la privación de nutrientes⁽⁸⁾. También actúan sobre los folículos primordiales causando agotamiento de la reserva ovárica. Se plantea que los folículos primordiales latentes pueden sobreactivarse como efecto secundario al daño de los folículos en desarrollo buscando reemplazar la cohorte de folículos en crecimiento dañado⁽⁷⁾. Los agentes alquilantes son los que presentan mayor toxicidad y se correlacionan con la dosis acumulada. Los análogos de platino, taxanos y

antraciclina tienen un riesgo intermedio, y mercaptopurina, metotrexato, 5 fluorouracilo, la vincristina, la bleomicina y la actinomicina tienen un riesgo bajo o nulo⁽⁶⁾.

El plan farmacológico BEACOPP el cual se utiliza en el linfoma de Hodgkin en pacientes menores de 30 años, tal como recibió nuestra paciente, presenta un riesgo intermedio con un 40-60% de riesgo de amenorrea.

Por otro lado, la radioterapia también produce gonadotoxicidad mediante reacciones celulares y cambios químicos que alteran el metabolismo, las funciones y la reproducción celular. Estos efectos pueden darse en la persona que recibió la irradiación o en su descendencia, de forma precoz o tardía dependiendo si se manifiesta antes o después de los 6 meses^(6, 9). La repercusión de la radioterapia puede generar efectos adver-

En tres niveles: por irradiación ovárica generando insuficiencia ovárica precoz, daño uterino como consecuencia de la irradiación uterina y en los casos en que se requiere una irradiación craneal podría afectarse el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario.

El riesgo de desarrollar IOP luego del tratamiento depende del campo de la radiación (radiación abdominal pélvica, irradiación corporal total), de la dosis y de la edad⁽⁹⁾. La dosis de radiación que provoca daño ovárico varía según la edad, las mujeres más jóvenes, menores de 40 años, son menos sensibles a la irradiación y requieren una dosis más alta.

A altas dosis la insuficiencia ovárica es prácticamente inevitable y no depende de la edad⁽¹⁰⁾.

La radioterapia en la infancia a nivel uterino puede provocar alteraciones en el crecimiento del mismo, fibrosis miometrial afectando su distensibilidad, daño vascular y endometrial dificultando la implantación correcta y puede reducir la capacidad de respuesta a los esteroides sexuales exógenos^(3,8).

Es importante destacar que se han incorporado agentes terapéuticos (anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores, entre otros), los cuales preservan mucho más la función gonadal que las terapias clásicas mencionadas anteriormente (quimioterapia y radioterapia) dado que tienen efectos gonadotóxicos temporales y un perfil de seguridad diferente⁽³⁾.

Como ya fue dicho, siempre se debe informar sobre la gonadotoxicidad de los tratamientos y considerar la indicación de métodos para preservar la fertilidad en función del riesgo, en estos pacientes que presentan alta tasa de sobrevivencia con las consecuencias

que el hipogonadismo tiene tanto a nivel reproductivo como en la calidad de vida.

Como estrategias terapéuticas se conocen varias alternativas y la elección del mismo dependerá de cada paciente, de las características de la patología y del tiempo disponible antes del tratamiento⁽⁶⁾.

La supresión ovárica con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RHa) durante la quimioterapia, tiene el fin de inhibir la secreción de FSH impidiendo así el reclutamiento de folículos primordiales que quedarían expuestos al agente quimioterapéutico y sufrirían apoptosis, pero su indicación se encuentra altamente discutida. La misma se administra 2 semanas antes del inicio de la quimioterapia, de forma mensual durante 6 meses. Es un tratamiento sencillo, que no retrasa el tratamiento oncológico pero se plantea que existe una posible interacción con los efectos de la quimioterapia y con sus efectos secundarios a corto y largo plazo. Hay limitaciones de estudios en humanos y evidencia limitada en pacientes con enfermedades hematológicas^(6,7).

La ooforopexia, es una técnica quirúrgica que consiste en la transposición de los ovarios antes de la radioterapia, con el objetivo de alejar los mismos de la irradiación dada su alta sensibilidad a la misma. Es indicada sobre todo en pacientes seleccionadas donde solo se realizará tratamiento con RT o combinada con QT pero de muy baja gonadotoxicidad, con un buen pronóstico y una reserva ovárica conservada. Las técnicas son múltiples así como la localización final del ovario lo cual dependerá del tipo de tumor y de su radiación concreta. Se describe una eficacia del 50-80% y la misma se ve influida por el efecto de la radiación residual y de la lesión vascular. Su indicación en enfermedades hematológicas se encuentra limitada⁽¹⁰⁾.

La criopreservación de ovocitos es una técnica que se utiliza desde hace varias décadas, extendida, segura y reproducible, con buenos resultados clínicos.

Se ofrece a las mujeres interesadas en la futura planificación familiar, pero no permite la protección de la función gonadal durante la quimioterapia.

Consiste en la estimulación ovárica con la consiguiente vitrificación de ovocitos. Si bien no garantiza el lograr un embarazo, permite la posibilidad de realizar una fertilización in vitro (FIV) en un futuro sin presentar mayor riesgo de anomalías congénitas, complicaciones obstétricas ni perinatales. El pronóstico dependerá del número de ovocitos maduros y la edad de la paciente es el factor pronóstico más importante, dado que a mayor edad menor cantidad de ovocitos y peor calidad de los mismos⁽⁶⁾. En pacientes con relaciones establecidas se puede ofrecer la criopreservación de embriones.

Se debe considerar que dado es necesario realizar una estimulación ovárica previo a la vitrificación, el tratamiento con quimioterapia puede verse retrasado.

Otra estrategia para la preservación de la fertilidad y que además permite mantener la funcionalidad ovárica es la criopreservación de tejido ovárico.

Para seleccionar a las pacientes pasibles de dicho tratamiento se utilizan diferentes criterios, siendo alguno de ellos: edad menor a 35 años, buena reserva ovárica, no haber recibido tratamientos quimioterápicos y radioterápicos previamente, buen pronóstico de su enfermedad a los 5 años, y riesgo de más del 50% de fallo ovárico precoz^(6, 11), siendo esta una opción terapéutica en las pacientes prepuberales⁽¹¹⁾.

La extracción del tejido se realiza por vía laparoscópica y puede realizarse biopsia am-

pliada, decorticación ovárica u ooforectomía principalmente en niñas prepúberes por el pequeño tamaño de los ovarios. Se recomienda la decorticación de más del 50% del ovario sin utilizar coagulación eléctrica y un fragmento se envía a estudio histológico para descartar metástasis.

La reimplantación se realiza cuando la paciente esté libre de enfermedad y su localización puede ser heterotópica a nivel de rectos anteriores del abdomen o en región braquial; u ortotópica la cual es más fisiológica y con mayor tasa de éxito.

La funcionalidad del tejido se recupera en 4 a 6 meses en un 80-90% de los casos y la supervivencia del implante va de meses hasta 8-10 años.

Como limitantes se describen el riesgo de reinserción de células tumorales y la pérdida de la población folicular por la isquemia del tejido descongelado⁽¹¹⁾.

Y también encontramos como otra medida de prevención el blindaje gonadal durante la radioterapia para disminuir la exposición⁽¹⁰⁾.

Por último, si bien estas estrategias analizadas pueden preservar en mayor o menor medida la función ovárica y/ o reproductiva, como mencionamos anteriormente el daño uterino inducido por la radiación aún puede afectar las posibilidades de un embarazo exitoso.

En cuanto al tratamiento de la IOP dado que el mismo puede afectar tanto la salud física como emocional, el tratamiento debe ser multidisciplinario⁽¹²⁾.

La terapia hormonal es el pilar del tratamiento y la misma se recomienda hasta la edad de la menopausia fisiológica aproximadamente 50 años, pudiendo realizarse hormonoterapia o anticoncepción combinada con estrógeno-gestágeno⁽¹³⁾.

La inducción puberal en una adolescente con hipogonadismo permanente debe imitar el desarrollo puberal normal, por lo que el remplazo se inicia a bajas dosis de estrógenos aumentando progresivamente la dosis durante un periodo de 2-3 años, con el agregado de progestágenos hacia los dos años evitando así el desarrollo de mamas tubulares.

Se puede iniciar con valerato de estradiol, a una dosis de 0.5 mg cada 48 hs; la dosis se sube gradualmente cada 3-6 meses, hasta llegar a una dosis de 2 mg/día en el lapso de 24-30 meses.

A los dos años de tratamiento estrogénico se agrega un progestágeno por ejemplo 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, el cual se utiliza durante diez días cada mes generalmente entre los días 15 y 25 del ciclo. El uso de estrógenos transdérmicos es otra opción terapéutica, se puede iniciar con $\frac{1}{4}$ de un parche de 25 mcg o $\frac{1}{8}$ de un parche de 50 mcg por semana. La dosis se va subiendo cada seis meses aproximadamente hasta llegar a una dosis de 50 mcg/ semana, que corresponde a la de una mujer adulta, y a los 24 meses se agrega el progestágeno durante 10 días al mes ⁽¹⁾.

Se deben tomar medidas preventivas para la osteoporosis y estimular una adecuada salud ósea, por lo que deben de incluir en su dieta calcio y vitamina D, exposición solar, ejercicio físico, además de evitar factores de riesgo como tabaco e ingesta de alcohol.

Es importante además abordar el impacto a nivel psicológico y emocional. El diagnóstico genera angustia, confusión, aumento de la ansiedad, depresión, timidez, baja autoestima y efectos negativos sobre la sexualidad ⁽¹¹⁾. Por lo tanto es importante el acompañamiento de estas pacientes, el aliento y la contención que las ayude a retomar el control y

la confianza en sus vidas; estimular el proyecto de vida y la realización personal.

CONCLUSIONES

La IOP es un trastorno heterogéneo y multifactorial, que afecta tanto la integridad física como psicológica de mujeres jóvenes, por lo que es de suma importancia el abordaje por parte de un equipo multidisciplinario que brinde una adecuada asesoría y seguimiento.

La quimioterapia y la radioterapia son la causa tóxica más común de IOP, y hoy en día la infertilidad como consecuencia de estos tratamientos es potencialmente prevenible por lo que es clave una correcta valoración.

Creemos es de suma importancia en estas pacientes con enfermedades de gran impacto y que sus tratamientos generan una alteración de su salud sexual y reproductiva una adecuada valoración previa por equipo especializado, destacando la oncofertilidad como una disciplina imprescindible en estas pacientes para que se les brinden propuestas alternativas y protejan su bienestar actuando de una forma oportuna evitando alteraciones irreversibles con todo lo que eso conlleva como fue el caso de nuestra paciente.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Perez B, Demayo S, Monastero A, Gianonni L, Nolting, M, et al. SAEGRE manual clínico de endocrinología ginecológica y reproductiva. 1a ed. 1a reimp. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal, 2021
2. Jankowska, K, et al. Premature ovarian failure. Menopause Rev 2017; 16(2): 51-56
3. Manau D, Diaz-García C, et al. Recomendaciones sobre la

- preservación de la fertilidad en enfermedades hematológicas. YOU & US, S.A. 2018
4. Gádor M, et al. Clasificación y diagnóstico de amenorrea de la OMS (1970) a Granada (2010) Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario. Virgen de las Nieves, Granada. 13 de Octubre de 2010: 1-22
 5. Mauri D, Gazouli I, Zarkavelis G, Papadaki A, Mavroeidis L, Gkoura S, et al. Chemotherapy Associated Ovarian Failure. *Front. Endocrinol.* December 2020 | Volume 11 | Article 572388.
 6. Anazodo A, Ataman-Millhouse L, Jayasinghe Y, Woodruff T, et al. Oncofertility – An Emerging Discipline rather than a Special Consideration. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 November ; 65(11): e27297.
 7. Arecco L, Ruelle T, Martelli V, Boutros A, Latocca M, Spinaci S, et al. How to Protect Ovarian Function before and during Chemotherapy. *Journal of Clinical Medicine.* September 2021 1-18
 8. Hao X, Anastácio A, Liu K, Rodríguez-Wallberg, K, et al. Ovarian Follicle Depletion Induced by Chemotherapy and the Investigational Stages of Potential Fertility-Protective Treatments—A Review. *International Journal of Molecular Sciences.* September 2019.2 of 27
 9. POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. December 2015
 10. Howell S, MRCP, Shalet S, et al. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinology and metabolism clinics of Northamerica.* December 1998: 927-943
 11. Wallace W, et al. Oncofertility and Preservation of Reproductive Capacity in Children and Young Adults*. *ACS journals Cancer.* 2011 May 15;117(10 Suppl):2301-10.
 12. Juárez K, Lara R, García J, et al. Insuficiencia ovárica prematura: una revisión. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77(2): 148 - 153
 13. Peyrallo C, et al. Premature ovarian failure. Cause or consequence. *Revista SAEGRE.* Abril 2015

Slinda®

DROSPIRENONA 4 mg
LIBRE DE ESTRÓGENO

Innovación en anticoncepción



24 + 4

DOP

ÚNICA DROSPIRENONE
ONLY PILL



APROBADO POR

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Sólida eficacia anticonceptiva
equivalente a los AOC.



Seguridad comprobada.



Único anticonceptivo
aprobado en adolescentes.



Excelente control de ciclo.
Sangrados predecibles.



Beneficios más allá
de la anticoncepción.



Slinda.uy



ANTICONCEPTIVOS
Urufarma