

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

8
209-

Castellazo

DR. ERNESTO CASTELLAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

EVALUACION Y TRATAMIENTO DE LA AMENORREA

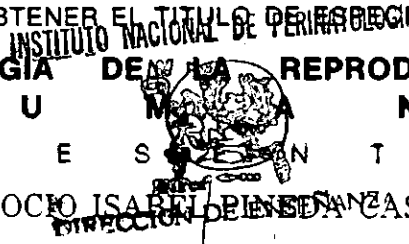
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

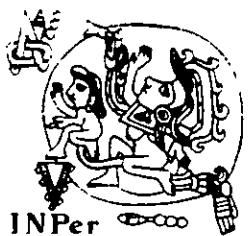
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

PRESENTA:

DRA. ROCIO ISABEL PINEDA CASTREJON



TUTOR. DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS MENA



MEXICO. D. F. DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS M.
PROFESOR TITULAR

1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

268847



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CICLO MENSTRUAL NORMAL.....	4
CAUSAS DE AMENORREA.....	7
EVALUACIÓN DE LA MUJER CON AMENORRA.....	10
AMENORREA PRIMARIA Y SECUNDARIA.....	19
CAUSAS FISIOLÓGICAS.....	21
COMPARTIMENTO I.....	23
Anomalias Mülllerianas	
Síndrome de Feminización Testicular	
Síndrome de Asherman	
COMPARTIMENTO II.....	34
Síndrome de Turner	
Mosaicismo	
Disgenesia gonadal	
Agenesia gonadal	
Síndrome de ovario resistente	
Falla ovárica prematura	
Enfermedad de ovarios poliquísticos	
COMPARTIMENTO III.....	46
Disfunción hipofisiaria	
Adenomas hipofisarios	
Hiperprolactinemia	
Síndrome de Silla Turca vacía	
Síndrome de Sheehan	
COMPARTIMENTO IV.....	53
Anorexia nerviosa	
Amenorrea asociada al ejercicio	
Síndrome de Kallmann	
CONCLUSIONES.....	60
BIBLIOGRAFÍA.....	61

INTRODUCCIÓN.

Pocos problemas en endocrinología ginecológica forman un verdadero reto para el médico, como lo es la amenorrea. La ausencia de menstruación en algún momento no esperado, siempre es una causa de preocupación. La explicación para ello, puede ser fisiológica, pero también puede ser por una alteración en el funcionamiento del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario; además puede estar asociado con enfermedades sistémicas serias.

Se ha observado que la amenorrea durante los años reproductivos es una entidad que se presenta con relativa frecuencia a nivel mundial.

Se ha calculado que la prevalencia de ésta en la población en general en la etapa reproductiva de la mujer se presenta entre un 1.8 y 3%, observándose que en las mujeres púberes la incidencia varía entre un 2.6 a un 5%, y se ha llegado a encontrar con una frecuencia de hasta 20% en aquellas pacientes que cursan con esterilidad (1).

Otro aspecto que debemos de tener en cuenta es la definición de amenorrea, la cual se considera arbitrariamente como la "ausencia de menstruación". Sin embargo, los criterios utilizados para establecer el tiempo de ausencia de sangrado no se han estandarizado para poder definirla exactamente; algunos autores refieren las siguientes:

La ausencia de menarca después de los 16 años de edad o la ausencia de menstruación durante 6 meses o más en una mujer con ciclos menstruales previos de características normales (2,3)

Otros autores han definido a esta entidad con periodos de ausencia de sangrado entre 3 y 4 meses , y otros la consideran solo si existe ausencia durante 12 meses.

Sin embargo, los criterios válidos para el instituto Nacional de Perinatología son:

- 1.- Si a los 14 años no ha ocurrido la menstruación y que además el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios este ausente (amenorrea primaria),
- 2.- Si a los 16 años no ha ocurrido la menarca, aun cuando los caracteres sexuales secundarios estén desarrollados o desarrollándose normalmente (amenorrea primaria)
- 3.- Si una mujer con menstruación establecida manifiesta ausencia de ella por un periodo igual o mayor a 90 días (amenorrea secundaria) (2,4).

En cuanto a la amenorrea es importante destacar que existen al igual que definiciones, diversas maneras de clasificarla. Tradicionalmente la amenorrea se ha dividido en primaria: cuando nunca se ha presentado la menstruación ; o secundaria: cuando existieron sangrados menstruales previos bien establecidos, sin embargo, esta clasificación es poco práctica para poder identificar la etiología de ésta, ya que más de la mitad de las mujeres que presenta amenorrea primaria, tienen las mismas causas que aquellas que presentan amenorrea secundaria (2).

Un segundo esquema práctico consiste en clasificar a las pacientes de acuerdo a la respuesta con presencia de sangrado o no, después de la prueba con progesterona, la cual nos indica en caso de ser positiva, la presencia de un adecuado nivel estrogénico y tracto genital integro.

Un tercer sistema para la clasificación de amenorrea, se basa en el posible sitio en el cual se encuentre la alteración que esté condicionando la amenorrea, por lo que se divide en cuatro compartimentos que son:

- I) Tracto Genital y Útero como órgano blanco.
- II) Ovario.
- III) Adenohipófisis
- IV) Hipotálamo y Sistema Nervioso Central.

Esta última clasificación tiene la ventaja de proporcionarnos una idea exacta del sitio de la alteración y probable causa de la amenorrea (2,5).

En cuanto a las causas de amenorrea se han realizado múltiples estudios, encontrándose diferentes incidencias en cuanto a la etiología, tal es el caso de los estudios de Jacobs y Reindollar que reportan como las principales causas: alteraciones en cuanto a la retroalimentación (Feedback) 30 y 28 % respectivamente como la primera causa, en segundo lugar encontraron defectos de iniciación del ciclo menstrual 22 y 35 %. Otras causas menos frecuentes fueron : hiperprolactinemia en 22 y 14 %, falla ovárica prematura en 15 y 22 % (6).

Sin embargo, otros autores como Frank y cols. reportan otras incidencias, encontrando en primer lugar como causa de amenorrea a la pérdida de peso 35 %, ovarios poliquísticos 32% y la hiperprolactinemia con una incidencia de 11% de los casos (7)

Las diferencias que existen en cuanto a la frecuencia de los posibles factores etiológicos son debidos a la diversidad de poblaciones estudiadas, ya que cada institución que publica sus resultados, se basa en sus propios criterios para catalogar cada síndrome clínico causante de amenorrea.

Otro dato importante y que debemos de tener en cuenta es que en todas la series de estudios publicados coinciden en que un porcentaje elevado que va de un 65 a un 75 % de todas las mujeres amenorreicas cursan con hipoestrogenismo debido a una alteración del eje hipotálamo hipófisis, o de resistencia del órgano blanco a las gonadotropinas, y solo una minoría de las pacientes (28-35%) son catalogadas con adecuado niveles de gonadotropinas.

CICLO MENSTRUAL NORMAL.

Es necesario antes de comenzar a estudiar a una paciente con amenorrea conocer las bases fisiológicas del ciclo menstrual, para así poder orientar nuestra búsqueda hacia la posible etiología de ésta, por lo que a continuación se exponen brevemente los cambios hormonales capaces de producir estimulación sobre el endometrio para que haya menstruación.

La demostración clínica de la función menstrual depende de la visualización externa del sangrado menstrual, esto requiere de un tracto genital intacto que permita el flujo de la menstruación desde los genitales internos hacia el exterior; para lo anterior es necesaria la presencia de permeabilidad y continuidad del orificio vaginal, canal vaginal y endocervix con la cavidad uterina. Ahora bien, la presencia del flujo menstrual depende de la existencia y desarrollo adecuado del endometrio que tapiza la cavidad uterina; este tejido es estimulado y regulado por una concentración y secuencia apropiada de hormonas esteroideas, particularmente estrógenos y progesterona.

Los fenómenos hormonales en el ciclo menstrual normal que culminan en el desarrollo folicular y en definitiva en la ovulación, comprenden una interrelación delicadamente organizada entre los valores de gonadotropinas y las concentraciones de hormonas esteroideas ováricas. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un decapeptido producido y secretado de manera pulsátil por la eminencia media (núcleo arqueado) del hipotálamo, y se liga a las células gonadotropas de la adenohipófisis e induce la síntesis y secreción de la Hormona foliculo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH).

A su vez, la amplitud de la frecuencia de los pulsos de GnRH al parecer son modulados por los productos de secreción del ovario y algunas catecolaminas como la noradrenalina y serotonina, así como otros neuropéptidos. El reclutamiento folicular inicial es independiente del control de gonadotropinas, pero el crecimiento y desarrollo ininterrumpido

de ellos depende de la liberación pulsátil de FSH por la hipófisis y la producción de estradiol por células de la granulosa en el folículo en desarrollo.

Las células de la teca que rodean al folículo en desarrollo, producen andrógenos que después son transformados en estrógenos a través de la aromatasa citocromo p450 en las células de la granulosa. La hormona folículo estimulante, a su vez estimula la producción de estradiol en las células de la granulosa al incrementarse el número de sus receptores y actuar concretamente con el estradiol para estimular la proliferación de células de la granulosa. Conforme el folículo dominante comienza a crecer, la hipófisis reacciona por medio de un sistema de retroalimentación negativa, de modo que disminuye el valor de FSH circulante en presencia de cifras crecientes de estradiol e inhibina. La disminución de FSH impide que se desarrollen y crezcan los demás folículos que posteriormente, sufrirán atresia. El folículo dominante sigue su crecimiento a pesar de las concentraciones decrecientes de FSH, debido al número cada vez mayor de célula de granulosa, incremento en el número de receptores de FSH y una mayor vascularización de las células de la teca que permiten un aporte mayor de androstenediona para que las células de la granulosa efectúen su aromatización. En resumen, la fase folicular se caracteriza: por el reclutamiento de folículos; un aumento en el número de receptores a FSH; y por la proliferación de células de granulosa derivadas de la acción de FSH, que culmina con una mayor producción de estradiol, y que actúa por un mecanismo de retroalimentación positiva a nivel de la hipófisis para aumentar la producción de la LH durante la fase folicular y con la inducción de receptores de hormona luteinizante de las células de la granulosa durante la fase folicular final. Esta elevación de los niveles de estradiol, favorece el crecimiento y proliferación de endometrio a nivel uterino.

En la fase folicular tardía, poco antes de la ovulación, hay un incremento importante, en la producción basal de progesterona que facilita la acción de retroalimentación positiva del estrógeno y que produce la amplitud del incremento de hormonas FSH y LH inducida por estrenos. A ello sigue una elevación del estradiol, de unos 300 pg/ml, y otro de la hormona luteinizante unas 14 -24 horas después. El inicio del aumento de

la hormona luteinizante es el elemento que con mayor exactitud predice la ovulación inminente y ocurre 34 a 36 horas antes de la ruptura folicular. antes de la ovulación, la hormona luteinizante provoca la luteinización de las células de la granulosa, por consecuencia la secreción de progesterona que continúa durante toda la fase luteínica, esta elevación de progesterona favorece que haya endometrio secretor a nivel uterino. El cuerpo amarillo tiene una vida media de 14 días, y si no hay embarazo, dicha estructura muestra involución, con decremento ulterior en el valor de la progesterona y el comienzo de la menstruación (8,9).

CAUSAS DE AMENORREA

La amenorrea puede ser inducida por factores fisiológicos, anatómicos, patológicos o constitucionales. Aunque el problema desencadenante de la misma puede ser fisiológico o causado por una alteración sistémica o psicológica menor, también puede ser un signo temprano de una enfermedad constitucional o endocrinopatía seria en la cual el tratamiento inmediato puede ser crítico.

Las siguiente clasificación de los posibles factores etiológicos, ofrece una guía para el estudio diagnóstico de este problema (10).

A CAUSAS FISIOLÓGICAS:

1. Prepubertad/Perimenarca.
2. Embarazo.
3. Puerperio/Lactancia.
4. Perimenopausia/Menopausia.

B. COMPARTIMENTO I

1. Himen imperforado.
2. Ausencia de útero/vagina.
 - a. Atresia.
 - b. Insensibilidad a los andrógenos (feminización testicular).
 - c. Agenesia de los conductos Mülllerianos.
 - Síndrome de Rokitansky-Mayer-Kuster-Hausner.
 - d. Histerectomía.
- 3.- Destrucción del endometrio.
 - a. Sinequias uterinas.
 - Síndrome de Asherman.
 - b. Atrofia causada por irradiación o medicamentos (Quimioterapia).
 - c. Infección severa
 - Tuberculosis.
 - ...- Esquistosomiasis.

C. COMPARTIMENTO II.

1. Disgenesias gonadales.
 - a. Síndrome de Turner (45X).
 - b. Mosaicismo, formación de isocromosomas.
 - c. Pura (46 XX ó 46 XY)
 - Síndrome de Swyer.
2. Falla ovárica prematura.
3. Destrucción
 - a. Parotiditis.
 - b. Irradiación.
 - c. Cirugía.
4. Tumores
 - a. Neoplasias secretoras de hormonas.
 - Arrenoblastomas (andrógenos).
 - ..- Tumor de células tecagranulosas (estrógenos).
 - ..- Disgerminoma (HCG).
 - b. Cuerpo lúteo persistente.
 - Síndrome de Halban.
5. Síndrome de ovarios poliquísticos.

D. COMPARTIMENTO III.

1. Infarto posparto.
 - a. Síndrome de Sheehan.
2. Tumores
 - a. Prolactinoma.
 - b. Craneofaringioma.
 - c. Acromegalia.
3. Irradiación.
4. Cirugía.

E. COMPARTIMENTO IV.

1. Deficiencia de GnRH.
 - a. Síndrome de Kallmann.
2. Alteraciones en la alimentación.
 - a. Disminución de peso (con o sin bulimia).

- b. Anorexia nerviosa.
- 3. Inducida por estrés.
- 4. Asociada a ejercicio.
- 5. Tumores.
- 6. Medicamentos psicotrópicos.
- 7. Adición a drogas.

F. OTROS.

- 1. Patología tiroidea.
 - a. Usualmente hipotiroidismo.
- 2. Patología suprarrenal.
 - a. Hiperplasia suprarrenal congénita.
 - b. Síndrome de Cushing
 - c. Tumores secretores de hormonas.
 - d. Insuficiencia suprarrenal.
 - Enfermedad de Addison.

EVALUACIÓN DE LA MUJER CON AMENOREA

La evaluación de las mujeres que cursan con amenorrea debe comenzar con una anamnesis y exploración física cuidadosas, por ejemplo en la paciente con amenorrea primaria es importante valorar la presencia o ausencia de caracteres secundarios, así como, la presencia de un aparato reproductor normal, lo cual permite diferenciar la insuficiencia gonadal, de anomalías del desarrollo en el aparato reproductor. En la paciente con amenorrea secundaria hay que prestar atención en particular al patrón de la menstruación después de la menarca, la presencia o ausencia de hirsutismo y la rapidez de inicio de la amenorrea.

Así mismo, la anamnesis debe ir encaminada a evidenciar problemas psicológicos, de estrés emocional, historia familiar en anomalías genéticas, ritmo menstrual, uso de anticonceptivos, sexualidad, signos de algún problema físico que sugiera alteración del estado nutricional, crecimiento y/o desarrollo, así como valorar la integridad del tracto reproductor, evidencias de patología del sistema nervioso central, la presencia de galactorrea, problemas asociados con endocrinopatías, infecciones e inclusive actividad física de la paciente (ejercicio).

Dentro de la exploración física, los datos importantes a recabar son: peso, talla, exploración del cuello, configuración de tórax, desarrollo mamario, búsqueda de galactorrea, distribución de vello; a la exploración pélvica, determinar la existencia de vagina, útero y anexos, e incluir una exploración neurológica completa (7,8,11).

Los estudios iniciales de laboratorio deben ser solicitadas de manera selectiva, tomando en cuenta que en raras ocasiones la amenorrea se presenta como una urgencia, por lo que el estudio siempre debe ser planeado y ordenado con la finalidad de evitar a la paciente la realización de pruebas costosas y a veces desconcertantes y enfocar el estudio en primer lugar hacia las causas más frecuentes de amenorrea, por lo que debemos excluir el embarazo en primer lugar, e incluir siempre la medición de prolactina sérica.

Se recomienda el uso de un ciclo a base de un progestágeno para evaluar el estado estrogénico, existen excepciones para esta prueba como es el caso de una mujer cuyo cuadro inicial es la amenorrea primaria y que a la exploración física no se encuentren los componentes del sistema de Müller, y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En este caso la conducta debe tener como meta, diferenciar entre agenesia de los conductos de Müller y la feminización testicular completa (4,8,12).

Para la estimulación con progestágenos se puede utilizar clormadinona 2 a 5 mg / día durante 5 a 10 días o medroxiprogesterona 5 a 10 mg por el mismo lapso de tiempo. Cualquier sangrado en los 10 días posteriores a esto, se considera prueba positiva.

Después de la estimulación con un progestágeno, la mujer que presenta sangrado por supresión, puede clasificarse en la categoría de anovulación crónica con presencia de estrógeno. Si la prueba es negativa, sugiere que existe hipoestrogenismo y se procede a administrar estrógenos conjugados, 1.5 a 2.5 mg por 25 días agregando un progestágeno durante los últimos 10 días. Si el endometrio es funcional, la respuesta será positiva a sangrado y deberá buscarse alteraciones a nivel hipotálamo-hipófisis u otra endocrinopatía. Si no se presenta el sangrado deberá descartarse patología endometrial con histerosalpingografía, sonohisterografía y/o histeroscopia, así como biopsia de endometrio. Esto, habiendo descartado obstrucciones anatómicas (13).

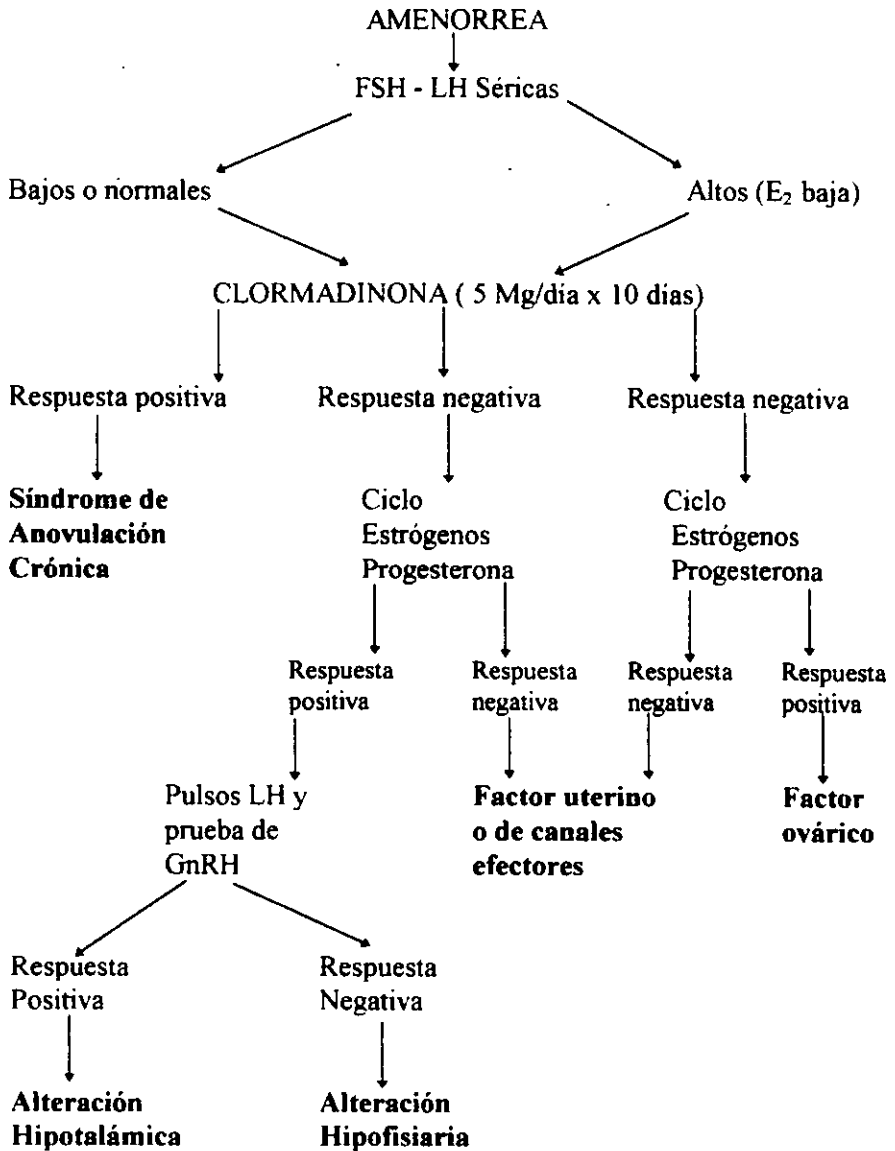
En aquellas pacientes con hiperprolactinemia (niveles mayores de 20 ng/ml) hay que medir el valor de hormona estimulante de tirotrópina (TSH) y estudiar a la hipófisis con RX de silla turca, resonancia magnética o tomografía axial computarizada (4,8). La TSH elevada indica hipotiroidismo primario, y puede causar amenorrea a pesar de niveles normales de T3 y T4. Así mismo, también es importante medir la hormona foliculo estimulante sérica en las mujeres que no sangran después de la estimulación con progestágeno. la cifra mayor de 40 mUI/ml denota insuficiencia gonadal (4,8). En mujeres jóvenes deberá descartarse alteraciones cromosómicas o enfermedades autoinmunes. La determinación repetida de FSH, LH y estradiol permite detectar si aun

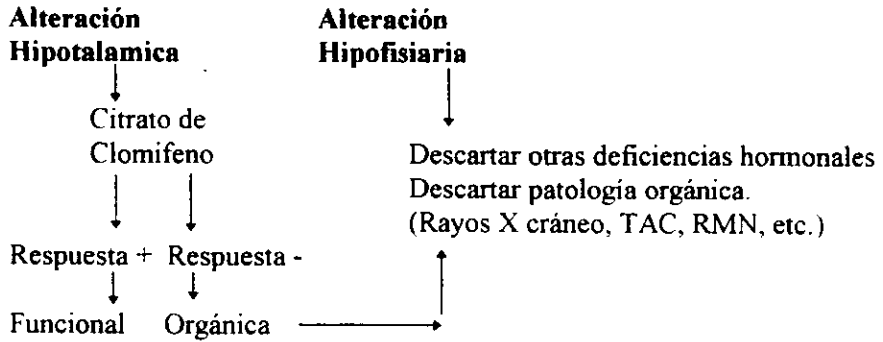
existen ovocitos viables. Esto es probable si el estradiol es mayor de 50 pg/ml o la LH es significativamente mayor que la FSH (13).

La cifra normal de FSH puede detonar la presencia de un trastorno en el libre tránsito de los órganos genitales. Sin embargo, por anamnesis o exploración física cuidadosa se puede confirmar o excluir tal problema. En el caso de que la mujer muestre tránsito libre por vagina, cuello uterino y útero sin el antecedente de embarazo habrá que descartar la posibilidad de un trastorno a éste nivel. Las mujeres de ésta categoría deben de mostrar sangrado por supresión después de un ciclo de estrógeno con progestágeno, si no sangran o si solo expulsan unas cuantas gotas conviene la práctica de estudios confirmatorios del estado del útero. En ellas es útil la histerosalpingografía o la histeroscopia, especialmente en los casos con amenorrea después de legrado uterino instrumentado o endometritis puerperal.

Después de excluir la posibilidad de un trastorno de las vías genitales, los valores normales o bajos de FSH denotan un problema de hipotálamo o hipófisis. La clasificación de estos casos podría ser anovulación crónica con ausencia de estrógenos (8). Para el estudio endocrinológico de estas pacientes se utilizan algunas pruebas especiales: pulsatilidad de LH y FSH en suero, debido a que normalmente durante la etapa reproductiva la GnRH se produce en forma pulsátil, las propias gonadotropinas FSH y LH, también muestran variaciones en sus concentraciones, una forma de demostrarlas es un muestreo frecuente de sangre durante cierto periodo de tiempo; respuesta de LH y FSH a GnRH, teóricamente esta prueba permite diferenciar entre daño hipofisiario (falta de respuesta a la administración exógena de 100 ug de GnRH) y alteración hipotálica (respuesta a la administración exógena de GnRH) Se considera que ha habido respuesta cuando los niveles de gonadotropinas se incrementan por arriba de 2 desviaciones estándar del nivel basal. La repuesta de TSH y PRL séricas a la administración de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) nos permiten evaluar también la integridad hipotálamo-hipofisiaria.

Algoritmo para el estudio de pacientes con amenorrea primaria o secundaria.





En la evaluación de pacientes con amenorrea primaria se ha utilizado la resonancia magnética simple y contrastada encontrando una correlación con hallazgos quirúrgicos en 23 paciente y con los hallazgos clínicos en 6 pacientes, los hallazgos fueron desde anomalías anatómicas, alteraciones en la diferenciación sexual (en el 81% se localizaron las gónadas en forma correcta) (14).

La utilización de laparoscopia para corroborar diagnóstico es útil ya que permite la visualización excelente de las estructuras pélvicas. Durante el periodo de 1994-1996 se realizaron 40 laparoscopias en adolescentes de ellas 21 por amenorrea primaria, encontrando en un 57.2 % de los casos Síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser, 19% hematocolpos-hematómetra, 9.5% síndrome de ovarios poliquísticos y pubertad retardada y 4.8 con disgenesia gonadal.

Gonadotropinas altas.

Resulta lógico pensar que las únicas causas de alteraciones que cursan con amenorrea y gonadotropinas elevadas sean castración, menopausia o falla ovárica prematura, condiciones en las que no hay folículos ováricos, ya sea por ausencia de ovarios o por ausencia de folículos en ellos, de tal forma que no existe un mecanismo de retroalimentación negativa que inhiba la secreción de GnRH. Sin embargo, existen algunas entidades en las cuales la concentración alta de gonadotropinas puede ser acompañadas de ovarios que contienen folículos:

1) Tumores productores de gonadotropinas: situación usualmente asociada con carcinoma pulmonar.

2) Existen reportes de deficiencias de algunas de las gonadotropinas. La importancia de cuantificar tanto LH como FSH, radica en que una concentración elevada de alguna de estas gonadotropinas con niveles en límites basales de la otra, revela esta rara condición. Una FSH alta con LH baja, hace sospechar un adenoma hipofisiario secretor de gonadotropinas. La mayoría de estos tumores son secretores de FSH y están asociados con hipoestrogenismo secundario a disminución de LH (15).

3) Durante el periodo perimenopáusico es normal que los niveles de FSH se eleven antes de que cese la menstruación. Se cree que la FSH se encuentra bajo el control negativo de un péptido (inhibina) producido por las células de la granulosa. Durante el periodo perimenopausico, los folículos que quedan pueden ser vistos como los menos sensibles de todos los folículos, debido a que permanecen intactos y sin respuesta a gonadotropinas por muchos años.

4) En el síndrome de ovarios insensibles, la paciente con amenorrea tiene gonadotropinas elevadas a pesar de la presencia de folículos ováricos. Se cree que esta condición es secundaria a la ausencia de receptores de gonadotropinas en los folículos, o a un defecto a nivel post/receptor (16). En estos casos, la laparotomía es la única forma definitiva para evaluar los ovarios, debido a que los folículos están contenidos profundamente en el ovario de tal forma que pueden observarse sólo mediante biopsia de todo el espesor ovárico. Debido a que esta condición es muy rara y a que la oportunidad de lograr el embarazo es prácticamente imposible aún con grandes dosis de gonadotropinas exógenas, la laparotomía no es recomendada para toda paciente con gonadotropinas altas y amenorrea.

5) La amenorrea secundaria debida a falla ovárica prematura, puede deberse a alguna enfermedad autoinmune (17). Los ovarios contienen folículos primordiales con apariencia normal, sin embargo contienen linfocitos y células plasmáticas en las células tecales y de la granulosa. Más comúnmente, se detecta una función tiroidea, incluyendo anticuerpos. El síndrome poliglandular que incluye hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis y moniliasis es raro. Otras condiciones asociadas con falla ovárica prematura incluyen: miastenia gravis, púrpura

trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, vitiligo y anemia hemolítica autoinmune. El embarazo en estas pacientes es extremadamente raro, clásicamente la falla ovárica primaria precede a la insuficiencia suprarrenal. Únicamente un caso de embarazo ha sido reportado en pacientes con falla ovárica prematura y enfermedad autoinmune (18).

En el pasado, a todas las pacientes con falla ovárica prematura se les consideraba estériles y era necesario dar una explicación cuidadosa de que el embarazo en ellas era imposible; sin embargo, recientemente, en raras ocasiones se han reportado pacientes con amenorrea secundaria y gonadotropinas elevadas en quienes varios meses después presentaron función ovárica normal (19,20). Lo anterior ha estado asociado con el uso de estrógenos substitutivos, sugiriendo que los estrógenos pueden evitar la formación de receptores en los folículos de tal forma que la alta concentración de gonadotropinas podría estimular el crecimiento y desarrollo de los folículos. en algunas pacientes no solo se ha logrado restaurar la función ovárica, sino que también se ha logrado el embarazo de manera espontánea. aunque lo anterior es raro, ahora es necesario explicar a la paciente que existe la posibilidad remota de embarazo, además, con las técnicas de transferencia de embriones, se ofrece otra alternativa a las pacientes.

6) La última situación, se refiere a la galactosemia y déficit de 17-hidroxilasa. En pacientes con galactosemia, un componente carbohidrato anormal en las moléculas de gonadotropinas, puede llevar a la producción de FSH y LH inactivas. Por otro lado, el problema en pacientes con galactosemia puede ser primariamente gonadal, en donde la presencia de pocas ovogonias, puede ser el resultado de un defecto directo de la galactosa sobre la migración de las células germinales a las crestas gonadales (21). Una paciente con deficiencia de 17 hidroxilasa puede detectarse por la ausencia de caracteres sexuales secundarios debido a que los esteroides sexuales no pueden producirse debido a un bloqueo enzimático para la producción en la glándula suprarrenal y en los ovarios. Además, estas pacientes pueden ser hipertensas y cursar con niveles altos de progesterona.

A toda paciente menor de 30 años en quien se ha hecho el diagnóstico de falla ovárica en base al incremento de gonadotropinas, se le debe realizar un cariotipo. La presencia de mosaicismo con un cromosoma Y anormal.

requiere de laparotomía y excisión de las gónadas debido a que cualquier componente testicular detentor del ovario, tiene 25% de posibilidades de malignizarse. aproximadamente 30% de las pacientes con cromosoma Y no desarrollaran signos de virilización. Por tal motivo, toda mujer adulta con gonadotropinas altas , aún con fenotipo femenino, debe ser sometida a realización de cariotipo.

Gonadotropinas normales.

¿Como es posible que algunas pacientes hipoestrogénicas (con prueba progestacional negativa) tengan alteraciones normales de FSH y LH? Si las gonadotropinas se encuentran presentes en la circulación a concentraciones normales, el desarrollo folicular debe mantenerse de tal forma que los niveles estrogénicos serán apropiados para provocar sangrado menstrual. La respuesta a esta pregunta se basa en la heterogeneidad de las hormonas glucoprotéicas.

Las moléculas de gonadotropinas producidas por estas pacientes tienen una aumentada cantidad de ácido siálico, de tal forma que las moléculas son alteradas cualitativamente siendo biológicamente inactivas. Otra rara posibilidad es una alteración hereditaria en la síntesis de gonadotropinas que lleva a la producción de hormonas inmunológicamente activas, pero inactivas biológicamente.

La importancia de lo anterior radica en que pacientes con FSH y LH en el rango normal sin sangrado menstrual, ante un agente progestágeno cursan con una falla hipofisiaria-SNC.

Gonadotropinas bajas.

si las gonadotropinas se encuentran bajas o normales, es obvio que esto es desencadenado por un problema a nivel hipofisiario o hipotalámico. Para poder distinguir en donde se encuentra la alteración es de utilidad realizar una prueba de estimulación para discriminar las alteraciones hipotalámicas de las hipofisiarias. Estas pruebas incluyen la estimulación con GnRH, TRH y otros que alteran la secreción de prolactina, hormona de crecimiento y ACTH. Si tenemos una respuesta positiva concluimos que la

alteración se encuentra a nivel hipotalámico, si la respuesta es negativa aun después de haber realizado sensibilización con 100ug de GnRH aplicado entre 8.00 y 9.00 hrs por cuatro días se considera alteración hipofisaria. En este punto es necesario evaluar otras alteraciones hormonales como puede ser prolactina elevada, y realizar radiografía de silla turca, resonancia magnética o Tomografía axial computarizada para descartar patología orgánica (22).

Las pacientes que llegan a este último punto en la evaluación, en asistencia de galactorrea con radiografía de silla turca normal, son clasificadas como portadoras de amenorrea hipotalámica. El mecanismo de amenorrea consiste en la supresión de la secreción pulsátil de GnRH.

AMENORREA PRIMARIA Y SECUNDARIA

Una vez iniciado el estudio de la amenorrea, como se menciona anteriormente, podemos basarnos en cuatro compartimentos como posible causa de amenorrea, y en cada uno se deben de descartar diferentes patologías, con estudios específicos y enfocados a cada una de las posibles causas, siempre tomando en cuenta que se deben descartar en primer lugar las alteraciones más frecuentes.

En cuanto a las alteraciones congénitas generalmente se limitan a los casos de amenorrea primaria, por lo se recomienda que a estas pacientes se les realice cariotipo, cualquier discrepancia entre el desarrollo mamario, menarca y aparición del vello púbico nos debe orientar a una alteración intersexual congénita. La disgenesia gonadal es otra causa de amenorrea primaria, la cual puede asociarse con falla ovárica o alteraciones del tracto genital; por lo que se puede catalogar dentro de los dos compartimentos. El síndrome de Turner es el más frecuente de los síndromes disgenésicos, sin embargo existen otras alteraciones asociada a amenorrea primaria como son la agenesia Müllleriana, la cual generalmente cursa con cariotipo normal 46XX y presencia de caracteres sexuales secundarios normales. Existen causas poco comunes de amenorrea primaria como la deficiencia aislada de GnRH e hipogonadismo hipogonadotrópico incluyendo el síndrome de Kallmann (2).

Estudios realizados por Reindollar en 1986 encontró que las causas más frecuente de amenorrea primaria son debidas a falla ovárica, encontrando en primer lugar a la disgenesia ovárica 43%, anomalías del tracto genital 15% y retraso fisiológico puberal 14% (2).

En cuanto a la amenorrea secundaria se ha encontrado una prevalencia diferente, de acuerdo al grupo estudiado, encontrándose que las mujeres entre 13 y 18 años varía entre 7.6 y 8.5%, en el grupo de mujeres comprendido entre 25 y 34 años la incidencia de del 3 % y de 3.7 % en aquellas mujeres entre los 35 y 44 años (23).

En otro estudio realizado en 1985 en 262 pacientes con amenorrea secundaria en edad adulta, se encontró que las principales patologías causantes de amenorrea fueron:

	Compartimento I		
	Síndrome de Asherman	7.0 %	Compartimento
II	Cromosomopatía	0.5%	
	Cromosomas normales	10.0 %	
	Compartimento III		
	Prolactinomas	7.5 %	Compartimento
IV	Anovulación	28.0 %	
	Perdida de peso/ anorexia	10.0 %	
	Supresión Hipotalámica	10.0 %	
	Hipotiroidismo	1.0 %	
		(5).	

Una vez iniciado el estudio de la amenorrea, podemos enmarcar la posible causa etiológica de la amenorrea en cuatro compartimentos en los que se han dividido los diferentes órganos encargados de que exista un ciclo menstrual:

- I) Alteraciones del tracto de salida u órgano blanco (útero).
- II) Alteraciones del ovario.
- III) Alteraciones de la hipófisis anterior.
- IV) Alteraciones del sistema nervioso central (Factores hipotalámicos).

CAUSAS FISIOLÓGICAS

La edad promedio en la que la mujer por lo general presenta el primer periodo menstrual es a los 12.3 años, sin embargo, no es raro que la menarca se retrase hasta los 15 ó 16 años de edad, particularmente si la mujer es atlética. De manera similar, aunque algunas mujeres menstrúan regularmente después del inicio del primer periodo menstrual, puede exhibir irregularidades considerables con periodos de amenorrea durante los primeros tres años de la menstruación. Estas variaciones durante la adolescencia son tan comunes que pueden ser consideradas normales (10).

La ausencia de menstruación para la edad de 16 años, aunque no haya llegado a los 18 años por definición, requiere el inicio de su investigación. La menarca retardada en ocasiones es una variante biológica de maduración normal, pero puede resultar de causas anatómicas o anomalías genéticas o endocrinas serias.

En las mujeres que nunca han menstruado, se debe poner atención especial en la presencia de caracteres sexuales secundarios, los cuales son una observación clave en su evaluación. Por ejemplo, si el botón mamario no ha aparecido a los 14 años de edad, no es aconsejable ni necesario esperar hasta los 18 años, debido a que, por lógica, no se esta llevando a cabo la progresión fisiológica normal de la pubertad.

El embarazo es la principal causa de amenorrea durante la edad reproductiva, y siempre debe ser considerado como una posibilidad en toda paciente en edad de procrear.

El primer periodo menstrual después del parto, ocurre generalmente en las primeras ocho semanas, a menos que la paciente se encuentre aún lactando puesto que la menstruación puede retrasarse hasta que la lactancia se suspenda; esto es debido a la persistencia de concentraciones séricas elevadas de prolactina.

Antes de la menopausia, pueden ocurrir ciclos oligomenorreicos durante algunos años antes de que esta se establezca. Esto es una fuente de preocupación considerable para la mujer que se encuentra en esta etapa de la vida, pudiendo considerar a la amenorrea como signo de embarazo. Los ciclos ovulatorios son raros después de los 50 años de edad.

COMPARTIMENTO I.

Dentro de éste compartimento encontramos al síndrome de Asherman como principal patología, seguida de alteraciones de los conductos de Müller y otras patologías poco frecuentes como es el caso del síndrome de feminización testicular.

Anomalías Müllerianas.

El sexo genético en la persona se define en el momento de la fecundación, sin embargo, hasta la sexta semana, el embrión se encuentra en una fase de indiferenciación. en esta etapa gonadal bipotencial coexisten las vías reproductoras internas del hombre y la mujer, es decir los conductos de Wolff y Müller respectivamente. En la ausencia de testículos y cromosoma Y, las vías reproductoras internas son femeninas y comprenden un útero, trompas de Falopio y las cuatro quintas partes superiores de la vagina. La porción superior del conducto de Müller deriva del epitelio celómico y forma las trompas de Falopio, en tanto que en la porción caudal se fusiona en su línea media para formar el útero, y combinarse con el seno urogenital, que crece en sentido superior hasta formar la vagina. En ausencia de testículos y secreción de testosterona existe regresión de los conductos de Wolff (8).

La ausencia de vías reproductoras normales en la mujer que tiene amenorrea primaria, pero fenotipo normal (caracteres sexuales secundarios) debe hacer que el médico intente el diagnostico de desarrollo anómalo del sistema de Müller. Estas anomalías que culminan en amenorrea primaria pueden dividirse en dos categorías:

- 1) Alteraciones de la fusión de la línea media o vertical.
- 2) Agenesia de los conductos de Müller (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser).

1) Alteraciones de fusión de la línea media o vertical.

Dentro de las alteraciones de fusión vertical o media encontramos al himen imperforado, obliteraciones del orificio vaginal, y la presencia de tabiques vaginales transversos. Generalmente el diagnóstico de estas patologías se realiza mediante la observación directa, y es común detectarlas durante la adolescencia, ya que una vez iniciado el ciclo menstrual, debido a la obstrucción del tracto de salida, las pacientes presentan hematocolpos, hematometra o hemoperitoneo, lo cual condiciona dolor abdominal importante generalmente de características cíclicas. Es frecuente encontrar una triada característica en mujeres jóvenes: Amenorrea primaria, presencia de masa vaginal y dolor abdominal cíclico (24).

Es importante comentar la estrecha relación que existe entre los defectos de fusión de los conductos de Müller y las alteraciones renales y óseas a nivel pélvico, reportándose una incidencia de 34% para las primeras y del 12-50% para las segundas (24). Se han reportado también ausencia unilateral de ovario y salpínges o bien de la porción proximal de la salpínges (25).

Afortunadamente estas alteraciones son raras, algunos autores reportan una incidencia para el tabique transverso de 1 por cada 30,000 a 84,000 en mujeres mayores de 19 años (25,26).

La localización del tabique vaginal es variable reportándose como el sitio más frecuente al tercio superior de vagina (46%), seguido del tercio medio (40%) y el sitio menos común, el tercio inferior (14%), este último frecuentemente se puede confundir con el himen imperforado, el diagnóstico diferencial final se realiza por histopatología al observar la presencia de tejido de origen mesodérmico en el tabique (26).

Para el diagnóstico se ha utilizado USG perineal o translabial con adecuada correlación quirúrgica (27).

Se has descrito diversas técnicas quirúrgicas para la corrección del tabique vaginal transverso, sin embargo, los índices de embarazo después de la cirugía correctora han variado desde un 25 hasta un 100%, dependiendo del sitio y espesor del tabique, encontrándose un menor índice en aquellas pacientes que presentan tabiques altos (8). Se menciona en la literatura que la dilatación postoperatoria puede ser necesaria para prevenir la reestenosis. Y esta patología se ha visto asociada con, la presencia de endometriosis (25).

2) Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser ocupa el segundo lugar después de la disgenesia gonadal como causa de amenorrea primaria. Estas pacientes tienen un cariotipo 46XX, y un fenotipo adulto normal, sin embargo, no tienen útero ni vagina, o si los presentan se encuentran hipoplásicos. El útero en raras ocasiones puede ser normal, pero su comunicación hacia el introito es a través de un cordón fibroso o hipoplásico o en otras ocasiones pueden existir cordones rudimentarios de los conductos de Müller. Si existe una cavidad endometrial parcial, puede existir dolor abdominal cíclico (5).

Algunos autores recomiendan registrar la ciclicidad del dolor en un calendario menstrual, en aquellas pacientes adolescentes que presentan dolor abdominal y con vagina ausente o hipoplásica (28).

Debido a su similitud con algunos tipos de pseudohermafroditismo es conveniente conocer el cariotipo de la paciente. Generalmente la función ovárica es normal, y puede documentarse con medición de temperatura basal corporal o medición progresiva de niveles de progesterona (5).

Aproximadamente un tercio de las pacientes presentan alteraciones del tracto urinario, reportándose una frecuencia de asociación que va de un 15% a un 40 % y entre las alteraciones más frecuentes encontramos a la agenesia renal unilateral, riñón ectópico en pelvis o riñón en herradura; así mismo, también es frecuente encontrar alteraciones óseas hasta en un 12%, sobre todo a nivel de columna lumbar (5,8).

El diagnóstico se puede realizar mediante resonancia magnética ya que la morfología vaginal, cervical y uterina es bien demostrada y contribuye a la planeación del manejo y tratamiento de estas pacientes (29).

En cuanto al tratamiento básicamente consiste en crear una vagina por medio de dilatación progresiva con el método de Frank, reportándose que mediante el uso de dilatadores durante 20 minutos en forma progresiva, sobre la bolsa ciega o depresión que aparece en el periné es posible crear una vagina funcional en aproximadamente 6 -12 semanas, recomendándose corrección quirúrgica (injerto de McIndoe de espesor parcial) en aquellas pacientes en las que no se pueda realizar dilatación antes mencionada, o haya sido fallida, o en aquellas que presentan un útero bien formado y pueda llegar a preservar la fertilidad (5).

En cuanto a la extirpación de los remanentes Mülllerianos no es necesaria a menos que presenten hematometra, crecimiento fibroide, endometriosis o herniación sintomática hacia el canal inguinal.(5)

Es importante mencionar que a estas pacientes se les debe ofrecer una orientación preoperatoria amplia y preparación para conservar su vagina funcional, así como, orientación psicológica para ajustarse a la idea de que físicamente nunca podrán embarazarse.

Síndrome de feminización testicular

La feminización testicular es una alteración genética causada por una mutación de un gen localizada en Xq11-12, que se transmite en forma recesiva, y la cual se caracteriza por una resistencia a los andrógenos, completa o parcial, dependiendo el nivel en donde se presenta el defecto, tejidos u órganos blanco.

En 1953 el Dr. Morris sugirió el término de síndrome de feminización testicular para describir a pacientes con sexo genético y gonadal masculino, asociado a un fenotipo femenino (30).

Clinicamente se debe sospechar el diagnóstico al encontrar:

- 1.- Una niña con hernias inguinales.
- 2.- Una paciente con amenorrea primaria y útero ausente.
- 3.- Un paciente con ausencia de vello corporal (5).

Como se sabe la masculinización de los genitales externos y caracteres sexuales secundarios masculinos, son dependientes de la presencia de testosterona que es el principal andrógeno secretado en los testículos, el cual penetra la membrana celular y una vez en el citoplasma puede unirse a receptores específicos o bien convertirse a dehidrotestosterona por efecto de la enzima 5 reductasa, uniéndose posteriormente a receptores proteicos específicos. La dehidrotestosterona es el mediador androgénico en la mayoría de los tejidos, siendo el más potente andrógeno humano. Una vez unida la dehidrotestosterona a su receptor proteico este complejo penetra a la membrana nuclear uniéndose a zonas específicas del DNA. donde se realiza la transcripción a RNA mensajero que lleva la información para sintetizar nuevas proteínas en el citoplasma. La ausencia completa de los efectos androgénicos de la testosterona forma un fenotipo femenino en individuos masculinos, casos en que la alteración androgénica es parcial se derivan en fenotipos ambiguos (feminización testicular incompleta). Los síndromes de resistencia a los andrógenos son alteraciones en las cuales la regresión de los conductos de Müller y la síntesis de testosterona son normales, pero existe una falla en el mecanismo de acción de los andrógenos debido a una mutación genética (30).

Su incidencia es de un caso por cada 60,000 nacimientos de varones, se considera que en la tercera parte de los casos no existe relación histórica familiar, lo que sugiere mutaciones genéticas de novo. en la fisiopatología del padecimiento se observa que la alteración a nivel celular puede localizarse en alguno de los tres sitios de acción androgénica: Anomalías de la enzima 5 reductasa (pre-receptor), Defectos de los receptores intracitoplasmáticos(receptor) o anomalías de las fases subsecuentes de acción androgénica (postreceptor) (31).

En las alteraciones de la enzima 5 reductasa se afecta la conversión de testosterona a dehidrotestosterona, cuyas características clínicas serán

de un individuo masculino con cariotipo 46XY, estructuras wolffianas desarrolladas, pero con un desarrollo más o menos feminizado del seno urogenital, presentando genitales externos con pseudovagina e hipospadias perineo-escrotales, de niños se les llega a catalogar como mujeres, pero en la pubertad se manifiesta virilización, con vello axilar y pubico de configuración masculina, su espermatogénesis es incompleta, sus niveles hormonales plasmáticos de testosterona son normales y los de dehidrotestosterona son bajos.

En las alteraciones de los receptores proteicos intracitoplasmáticos de andrógenos se pueden encontrar alteraciones como la feminización testicular completa, síndrome de Rifenstein y el síndrome de infertilidad masculina. La forma completa de feminización testicular se caracteriza porque los pacientes acuden a consulta con amenorrea primaria o hernia inguinal, su fenotipo es femenino, con escaso vello pubico o nulo vello axilar, sus caracteres sexuales secundarios son femeninos con genitales externos normales, clítoris normal, vagina corta y en fondo se saca ciego, genitales internos ausentes, existe presencia de testículos, los cuales pueden localizarse en el abdomen, conductos inguinales o labios mayores. Histológicamente los testículos presentan ausencia de espermatogénesis, con hiperplasia de las células de Leydig; en dos terceras partes de los casos se encuentran antecedentes familiares de casos semejantes (32).

Se considera como la tercera causa más frecuente de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal y ausencia congénita de vagina (31).

El síndrome de Rifenstein se aplica a variedades de pseudohermafroditismo parcial masculino relacionadas con alteraciones genéticas ligadas al cromosoma X, las cuales se manifiestan como individuos masculinos con diferentes grados de feminización con ginecomastia y azoospermia hasta hipospadias y pseudovagina, presentan también testículos pequeños con espermatogénesis incompleta (31).

El síndrome de infertilidad masculina se presenta en hombres con azoospermia u oligospermia, en los cuales existe una anomalía en los

receptores de andrógenos. El perfil hormonal en esta alteración es clásico en la feminización testicular incompleta: con anormalidad o elevación de la testosterona, ésta producción elevada es secundaria a niveles normales o altas de LH que a su vez es consecuencia del defecto en el mecanismo regulador de retroalimentación causada por resistencia a los andrógenos a nivel del eje hipotálamo hipófisis. La elevación de la hormona luteinizante es causal del aumento de la secreción de estrógenos por los testículos, aunado a esto el metabolismo de conversión periférica de testosterona a estrógenos principalmente en tejido grasos (32).

La presencia de los niveles estrogénicos aumentados para un sujeto masculino serán los causantes directos del grado de feminización. En estos pacientes como se menciono anteriormente los testículos se encuentran a nivel inguinal o abdominal, por lo que después de la pubertad los testículos presentan un desarrollo tubular inmaduro, sin que exista espermatogénesis, por lo que la incidencia de neoplasia en éstas gónadas es alta, reportándose 52% como la incidencia para neoplasia y 22% para malignidad; sin embargo otros estudios reportan incidencias menores refiriendo que es alrededor del 5%, sin embargo es preferible realizar una gonadectomía en etapa puberal para prevenirlo (5).

En general el riesgo de malignidad en la feminización testicular es menor que en la disgenesia gonadal, los testículos histológicamente son similares a los testículos extirpados en criptorquidea, la localización más frecuente de ambas gónadas es la abdominal en un 65%, por lo que la gonadectomía se puede realizar por medio de laparoscopia (31,33,34).

Síndrome de Asherman.

Las sinequias uterinas se detectaron por primera vez hacia finales del siglo XIX y es hasta el año de 1948 cuando el Dr. Asherman describe por primera vez el síndrome, con el nombre de amenorrea traumática (35).

Este síndrome se ha demostrado en 1.5% de mujeres infecundas en quienes se practica sistemáticamente histerosalpingografías; en 5% de aquellas mujeres que tienen el antecedente de aborto recurrente y en 39%

de las pacientes a quienes se les ha realizado un legrado en el puerperio (8).

Sin embargo, las sinequias uterinas no se presentan únicamente como consecuencia de los factores antes mencionados, se han encontrado diversas causas que favorecen su formación como son: el embarazo por si mismo, infecciones como es el caso de la tuberculosis o la esquistosomiasis en países subdesarrollados, también se han reportado algunos casos como consecuencia de graves infecciones pélvicas o posterior a cirugía uterinas como la metroplastia o miomectomía.

Algunos autores han reportado incidencias que van desde 76% hasta 90.8% después del curetaje.(35)

El estado hipostrogénico observado en el periodo temprano después del embarazo, se cree que también puede contribuir, debido a que la proliferación endometrial es menos activa.

Las mujeres con síndrome de Asherman pueden cursar con amenorrea o hipomenorrea que aparece a intervalos cíclicos regulares. El cuadro inicial puede ser de hipomenorrea acompañada de dismenorrea o abortos recurrentes.

El síndrome de Asherman se debe de sospechar en aquellas mujeres que presentan disminución de sangrado menstrual o amenorrea posterior a legrado durante el puerperio o por aborto incompleto (36). El diagnóstico generalmente se realiza mediante histerosalpingografía, y con mejores resultados mediante histeroscopia, ya que en algunos casos de pacientes con obliteración completa de la cavidad uterina no es posible valorarla con histerosalpingografía, pero en la gran mayoría de las pacientes se observan defectos de llenado negativos que corresponden a las sinequias uterinas.

Recientemente algunos autores han propuesto el uso de ultrasonido endovaginal y resonancia magnética para la detección de amplias adherencias endometriales, sin embargo, este estudio no ha arrojado mejores resultados que la histeroscopia o inclusive que la histerosalpingografía (36,37).

Las adherencias se pueden localizar a nivel de la cavidad endometrial, el canal endocervical o ambos. Se ha observado que el endometrio de estas pacientes se torna refractario debido al aumento de la presión intrauterina en ocasiones por la presencia de hematometra, por lo que una simple dilatación cervical puede solucionar el problema (5).

Las pacientes con síndrome de Asherman pueden presentar abortos recurrentes o ser una causa de infertilidad (5).

El tratamiento consiste básicamente en la lisis de las adherencias intrauterinas, en el pasado únicamente se recurría a la dilatación cervical y la realización de curetaje con la finalidad de romper las adherencias, actualmente la histeroscopia se ha convertido en el método de elección para su tratamiento y diagnóstico (5,35).

Se han descrito diversas técnicas histeroscópicas para eliminar adherencias, que incluyen disección roma con el endoscopio y el empleo de tijeras a través de un conducto quirúrgico. La dilatación cervical con tallo de laminaria previo a la reseptoscopia transcervical. El uso de laparoscopia simultánea puede ser benéfico para evaluar el proceso de la disección y detectar una perforación uterina. algunos autores se inclinan por la colocación de una sonda de foley pediátrica durante 7-10 días posteriores a la cirugía, otros por la aplicación de un dispositivo intrauterino con la finalidad de evitar que reaparezcan inmediatamente las adherencias. Por lo común se recomienda usar antibióticos de amplio espectro durante 10 días, así como un inhibidor de prostaglandinas y el uso durante 2 meses de altas dosis de estrógeno conjugado a razón de 2.5 mg/día durante 3 semanas de cada cuatro y agregar en la tercera semana 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (5,8,38).

Las histeroscopias o histerosalpingografías de control pueden estar indicadas para valorar la adecuación del procedimiento.

Dentro de los resultados posteriores a la lisis de las adherencias por histeroscopia se ha observado que hasta un 90% de las pacientes reanudan ciclos menstruales normales, y un 80% de las pacientes que logran embarazo, llegan a término (8).

En un estudio realizado por Roger en 1995 con 102 pacientes a las que se les realizó adherenciólisis por histeroscopia se reportan lo siguiente: se obtuvo un resultado anatómico adecuado después de una sesión de adherenciólisis en un 86% de las pacientes, se restableció el ciclo menstrual normal en 75% de las pacientes; sin embargo, en relación a la esterilidad solo un 56% de las pacientes lograron un embarazo y de éstas 36% llegaron a término (35).

La variabilidad en los resultados reportados por los diferentes autores es debida a que incluyen pacientes con diferentes grados de severidad de las adherencias intrauterinas y los resultados se reportan en forma global.

Se han señalado algunas complicaciones gravídicas después del tratamiento, que incluyen placenta previa o acretismo placentario, observándose ésta última hasta en un 8% de las mujeres que reciben tratamiento.

La irradiación de la pelvis para tratar neoplasia pélvicas puede provocar amenorrea temporal o permanente, dependiendo de la dosis empleada. Este efecto es producido por la acción destructiva sobre el endometrio o los ovarios. Si ocurre menstruación después de un gran periodo de amenorrea inducida por radiación, debemos descartar algún carcinoma uterino como causa del sangrado.

La supresión endometrial prolongada después del uso de acetato de medroxiprogesterona es causa de atrofia endometrial. aunque esta condición es autolimitada, el tejido endometrial puede ser parcialmente resistente a la estimulación estrogénica endógena o exógena, dado la impresión de que existe una obliteración endometrial.

La alteración en el endometrio que conduce a la amenorrea puede obedecer también a otras causas como la tuberculosis genital o la esquistosomiasis, en las que el diagnóstico se confirma por histopatología y el tratamiento se realiza con antituberculosos o antiparasitarios (prazicuantel) lo cual produce ciclos menstruales normales con endometrio y cavidad uterina normal; pero debido a el daño extensivo a las salpinges

estas pacientes pueden requerir de FIVTE (39,40). En los últimos años, se ha observado el síndrome secundario a infecciones relacionadas con el uso de dispositivo intrauterino e infecciones pélvicas severas (7).

COMPARTIMENTO II

Los problemas en el desarrollo gonadal se pueden presentar tanto en la amenorrea primaria o secundaria. Un 30 - 40% de los casos de amenorrea primaria tiene origen en el desarrollo anormal de las gónadas. Estos pacientes se pueden agrupar de acuerdo a los siguientes cariotipos (5):

45 X (síndrome de Turner)	50%
Mosaicismo	25%
46 XX	25 %

Las mujeres con disgenesia gonadal también pueden presentar amenorrea secundaria, los cariotipos asociados a esta variedad en orden decreciente de frecuencia son 46 XX, Mosaicismo, deleción del brazo corto o largo del cromosoma X, 47 XXX y en último lugar 45 X. (5).

Sin embargo, el hallazgo más común es el de un cariotipo normal. Simpson sugiere que el mas desarrollo es el resultado de un defecto autosómico recesivo en la meiosis. La disgenesia gonadal asociada con cariotipo normal y la presencia de sordera neurosensorial se le conoce como síndrome de Perrault.

SÍNDROME DE TURNER.

La única monosomía cromosómica total conocida en humanos es la monosomía del cromosoma X, la manifestación clínica del genotipo 45X0 es una variante de la disgenesia gonadal, conocida como síndrome de Turner o síndrome de Bonnevie Ullrich. En 1930 Ullrich describió por primera vez este síndrome en una paciente, y Bonnevie observó malformaciones asociadas en ratones. Es hasta 1938 cuando Turner describe el síndrome caracterizado por talla baja, infantilismo sexual, cuello alado, implantación baja de cabello en la nuca y cubitus valgus, así

como tórax en coraza. En 1934 se encontró que estas pacientes tenían estrias gonadales únicamente, y en 1959 Ford y cols. demostró que estas pacientes tenían únicamente 45 cromosomas y un solo cromosoma sexual, el X (41).

El síndrome de Turner se presenta en una de cada 2000 a 3000 niñas recién nacidas vivas, sin embargo, la frecuencia observada en abortos espontáneos es mayor, reportándose, de hasta 1.5%. Se piensa que el síndrome de Turner se debe a una no disyunción meiótica o a un rezago anafásico durante la formación de los gametos. En el 80% de las pacientes el cromosoma paterno es la falla más común que condiciona a esta enfermedad (41).

La falta del segundo cromosoma sexual X o Y, produce un fenotipo femenino, ya que la ausencia de gónadas femeninas o masculinas da lugar a la formación de individuos indiferenciados, con retraso en el desarrollo somático y sexual, más parecidos a mujeres que a los hombres. La ausencia de tejido gonadal es la causa del escaso desarrollo o ausencia de caracteres sexuales secundarios en el periodo de maduración sexual (42). La talla corta se presenta en el 85% de las pacientes y la ausencia de caracteres sexuales secundarios y la amenorrea en el 100% (43).

En el periodo de maduración sexual hay un brusco aumento de las gonadotropinas, mientras que los estrógenos y 17 cetoesteroides se encuentran dentro de límites inferiores normales (42).

La incidencia de pubertad espontánea en el síndrome de Turner varía de 5 al 10% y en algunas series hasta el 20%. En un estudio multicéntrico realizado en Italia en 522 pacientes, 84 pacientes (16.1%) presentaron pubertad espontánea, principalmente en pacientes con mosaïcismo, en 30 de ellas los ciclos menstruales fueron regulares, en 12 se presentó amenorrea secundaria, y 19 presentaron ciclos irregulares, y el 3.6% se presentó embarazo espontáneo (44).

Es recomendable solicitar un cariotipo en aquellas pacientes en las que se detecte hipoestrogenismo hipergonadotrópico (5). Un 20 a 40% se las pacientes con síndrome de Turner presentan Mosaïcismo (5,41).

El tratamiento de estas pacientes es la reposición hormonal para inducir menstruación y desarrollo de caracteres sexuales secundarios, así como para prevenir osteopenia (45). En un estudio realizado en 120 pacientes, 40 con síndrome de Turner, 40 con amenorrea primaria de otro origen y 40 mujeres sanas se encontró una incidencia significativa de osteopenia en los dos primeros en relación con las mujeres sanas. por lo que el tratamiento temprano con estrógenos es recomendado (46).

MOSAICISMO

La amenorrea secundaria puede ocurrir en el Mosaicismo, en el que pueden coexistir dos o mas líneas celulares provenientes del mismo cigoto, con diferente composición de cromosomas sexuales, siendo 46XX/45Y el tipo más común. Para realizar el diagnóstico de Mosaicismo se deben examinar múltiples tejidos, y realizar al mismo tiempo varias cuentas de cromatina (23).

Las alteraciones somáticas en estas pacientes son pocas, presentando una talla normal, un fenotipo normal, en ovarios se observan disminución en el número de folículos y poca secreción de estrógenos. Los embarazos aunque extremadamente raros se han reportado en éstas pacientes (23).

Otras variaciones del Mosaicismo incluyen 45X/47XXX/46XX ó 45X/46XX. La presencia de una línea celular con cromosoma Y puede ser estructuralmente normal o anormal y asociarse a algún grado de virilización, genitales ambiguos, o ser fenotípicamente hombres. Debido al riesgo de degeneración maligna (hasta un 20%) en el tejido gonadal que contiene el cromosoma Y, se recomienda la extirpación de éste (23).

Solo en las pacientes que presentan una forma completa de insensibilidad a andrógenos la extirpación de dicha gónada se puede diferir hasta la pubertad, ya que debido a la insensibilidad androgénica los tumores gonadales aparecen tardíamente. en todas las demás pacientes con cromosoma Y, la gonadectomía se debe de realizar tan pronto como se detecte (5).

Es importante saber que aproximadamente un 30% de estas pacientes no presentan datos de virilización, es por esto que a todas las pacientes a las que se les detecten niveles elevados de gonadotropinas se les debe realizar cariotipo para detectar un cromosoma Y silente que pueda condicionar cambios neoplásicos a nivel gonadal.

DISGENESIA GONADAL *Síndrome de Swyer*

Se encuentra en pacientes con cariotipo XY que presentan a la exploración física un sistema de Müller palpable, físicamente presentan genitales externos e internos de características femeninas, pero de aspecto infantil, los niveles séricos de testosterona se encuentran normales, se observa en general una falta de desarrollo sexual. En este tipo de pacientes la formación de neoplasia a nivel de la cresta genital puede ocurrir a cualquier edad, por lo que en cuanto se establezca el diagnóstico se deben extirpar las estrias gonadales (5).

AGENESIA GONADAL.

Estas pacientes cursan con hipogonadismo hipergonadotrópico, insuficiencia gonádica secundaria a la agenesia, su etiología no es bien conocida, pero se considera que pudiera tratarse de influencias metabólicas o virales al principio de la gestación.

Debido a la ausencia de función gonadal, el desarrollo fenotípico de estas pacientes es femenino. Solo es necesario la extirpación de los esbozos gonadales en caso de neoplasia (5).

SÍNDROME DE OVARIO RESISTENTE

La primera vez que se habla de este síndrome fue en 1969 cuando Jones y Moraes-Ruehese describieron tres casos de amenorrea primaria con ovarios aparentemente normales que no respondían al estímulo exógeno de gonadotropinas (7).

Este término se ha aplicado a un subgrupo de mujeres con insuficiencia ovárica prematura o en quienes las biopsias de dicha glándula indican folículos normales, aunque inmaduros. Se ha dicho que la disminución o falta de respuesta ovárica habiendo concentraciones elevadas de gonadotropinas es consecuencia de la insensibilidad del folículo ovárico a la administración de gonadotropinas, quizás por algún defecto en el receptor a nivel ovárico (8).

En estas pacientes los ovarios se encuentran pequeños, hipoplásicos y sin datos de estimulación, y en la biopsia se observan folículos primordiales no estimulados, se piensa que este síndrome se debe básicamente a un deficiente número de receptores de FSH a nivel folicular, sin embargo, otras evidencias sugieren que el síndrome puede ocurrir debido a un efecto estrogénico directo en vez de la alteración indirecta de las gonadotropinas o sus receptores, esto se sugiere como hipótesis en aquellos embarazos logrados después de tratamiento con estrógenos; (y para un síndrome similar en el que hay una deficiencia de 17 alfa hidroxilasa asociada con una falla de la síntesis de hormonas sexuales). La asociación entre la falla en la producción de estrógenos y falla en la maduración folicular sugiere la importancia de los estrógenos para la foliculogénesis (23).

FALLA OVÁRICA PREMATURA

La falla ovárica prematura se define como la presencia de amenorrea con elevación de los niveles de gonadotropinas antes de los 40 años. La verdadera incidencia de esta patología ha sido subestimada, reportándose entre 1 y 5% en mujeres menores de 45 años, la incidencia relativa de falla ovárica prematura en mujeres amenorreicas se ha estimado entre 10 y 36% (2).

En la mayoría de estas pacientes la etiología es desconocida, sin embargo, un cierto número de pacientes presentan una causa efecto como es el uso de quimioterapia, radioterapia, cirugía pélvica previa y obviamente ooforectomía (47).

Las radiaciones y quimioterapia, especialmente los alquilantes pueden condicionar falla ovárica prematura, los agentes quimioterápicos que se han asociado casi siempre a falla ovárica son la ciclofosfamida, busulfan, clorambucil, mostaza nitrogenada, vincristina, etc. En las pacientes con Lupus eritematoso con tratamiento con ciclofosfamida presenta alteraciones menstruales en el 55% y la amenorrea permanente se presenta en el 27% de ellas, esto se relaciona directamente con la edad de inicio del tratamiento y la dosis acumulativa.

La literatura mundial refiere que una exposición a 150 RADS o menos raramente provocará falla ovárica, mientras que dosis de 800 RADS o más provocan falla ovárica permanente en casi todas las pacientes (48).

La siguiente tabla señala el riesgo de esterilidad de acuerdo a la dosis empleada (49).

DOSIS DE RADIACIÓN	EFEECTO
60 rads	Ningún efecto.
150 rads	Riesgo ligero en mayores de 40 años.
250 -500 rads	Edad de 15 a 40 años; esterilidad en el 60%.
500 - 800 rads	Edad de 15 a 40 años; esterilidad en el 60-70%
Más de 800 rads	Esterilidad en el 100%

En el protocolo de preparación de pacientes con transplante de médula ósea se realizan diversos esquemas de inmunosupresión que varían de quimioterapia sola o asociada con radioterapia, lo cual se asocia con falla ovárica prematura; en el seguimiento de la función ovárica de 31 niñas con transplante de médula ósea, se encontró que 23 presentaron falla ovárica completa, dos falla ovárica parcial y seis presentaron función ovárica normal (50).

La etiología autoinmune es probablemente la principal causa de falla ovárica prematura. Luborsky y cols. demostraron la presencia de autoanticuerpos ováricos en un 39-69% de los casos de falla ovárica

prematura, otros autores como Fenichel utilizando ELISA encontraron autoanticuerpos en el 59% y en 45% puede estar asociado a otra patología autoinmune (51). En estudios microscópicos en ovarios de mujeres con falla ovárica prematura, se han encontrado infiltrados linfocíticos, lo cual apoya aún más esta teoría (17).

Cuando existe asociación con enfermedades autoinmunes como la tiroiditis, se desconoce a ciencia cierta su etiología sin embargo, se sospecha de anticuerpos contra tejido ovárico o receptores de FSH, los cuales se han encontrado en pacientes con miastenia gravis (23).

Se ha especulado que un probable defecto a nivel del cromosoma X puede ser el causante de la alteración en la regulación inmune que origina la formación de anticuerpos, esto puede explicar la asociación que existe entre alteraciones autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto y miastenia gravis en la falla ovárica prematura (52).

Ocasionalmente, la cirugía o infecciones son causas precipitantes de falla ovárica, observándose éstas en casos de cistectomías ováricas, sobre todo si son bilaterales. Este síndrome también se ha observado en pacientes con abscesos tubo-ováricos mal tratados de largo tiempo de evolución que provoca destrucción tisular (48).

Así mismo, se ha observado que el tabaquismo se ha asociado con una menopausia en edades más tempranas que en la población general (2). Las pacientes que cursan con falla ovárica prematura presentan síntomas de hipoestrogenismo, que incluyen bochornos y concentraciones elevadas de gonadotropina. Antes de la absoluta cesación de los periodos en la verdadera falla ovárica algunas mujeres presentan un retorno intermitente de menstruación, alternado con periodos variables de amenorrea (23).

El estudio patológico de los ovarios reporta esclerosis ovárica generalizada, con decremento en el número de folículos, o los ovarios pueden contener múltiples folículos en varias etapas de desarrollo (23).

Los niveles de FSH se elevan moderadamente en un rango entre 10 y 20 mUI/ml en la etapa folicular temprana en ciclos espontáneos. La

ovulación no se presenta consistentemente después de la estimulación con gonadotropinas. La supresión de gonadotropinas con estrógenos o agonistas de GnRH no han mostrado adecuadas tasas de ovulación o embarazo. Así mismo, la inmunosupresión se ha propuesto como un tratamiento para éstas pacientes, con resultados muy limitados (17). Cuando la capacidad folicular residual no es adecuada, la donación de ovocitos es la solución para el problema reproductivo (53).

Aquellas mujeres que desarrollan falla ovárica prematura en la etapa adulta joven, tienen una disminución de la densidad ósea y al igual que la pacientes que cursan con menopausia quirúrgica la terapia con remplazo de estrógenos previene o disminuye esta alteración. Emmans y Cols. encontraron que más de 64% de las mujeres jóvenes con falla ovárica prematura de dos años de evolución, presentan densidades óseas de dos desviaciones estándar por debajo de la población en general (2).

En general, se ha demostrado que la terapia hormonal de remplazo protege a mujeres jóvenes con falla ovárica prematura de fracturas, así como de pérdida de la densidad ósea.

En estas pacientes en que se demuestra la presencia de autoanticuerpos ováricos, es necesaria una vigilancia de la función tiroidea, suprarrenal y pancreática ya que el síndrome poliglandular autoinmune se llega a presentar en forma subsecuente (54).

ENFERMEDAD DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS.

En 1935 Stein y Leventhal describieron la relación de los cambios poliquísticos en los ovarios, con una triada de síntomas clínicos como obesidad, hirsutismo y amenorrea, mujeres con éste problema tenían el antecedente de inicio perimenárquico de oligomenorrea o amenorrea y exceso de andrógeno (8).

La enfermedad de ovarios poliquísticos es la causa más común de oligomenorrea y amenorrea siendo el responsable de un 26-37% de todos los casos de amenorrea. Entre las mujeres infecundas la incidencia de esta

patología va del 0.6 al 4.3%. Y aunque esta ha sido la enfermedad más estudiado, no se conoce perfectamente su causa, se han postulado lesiones a nivel hipotalámico, hipofisiario suprarrenal u ovárico (2).

Las principales características de la enfermedad de ovarios poliquísticos incluyen amenorrea (51%), grados variables de hirsutismo (69%) y obesidad (40%), hipersecreción de LH (40%), hiperandrogenismo e hiperinsulinismo (50%). En estas pacientes la producción de estrógenos y andrógenos se encuentra incrementada, y es dependiente de la secreción de LH, esto se ve reflejado en una elevación de los niveles circulantes de testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, 17 hidroxiprogesterona y estrona. La testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona son secretados directamente por el ovario, mientras que el sulfato de dehidroepiandrosterona es una contribución exclusivamente suprarrenal (2).

El ovario no secreta niveles elevados de estrógenos, siendo los niveles de estradiol los equivalentes a las concentraciones en la fase folicular temprana. El incremento total de estrógenos es debido a la conversión periférica de androstenediona a estrona (2).

Otra teoría consiste en que los altos niveles de insulina han demostrado que inhiben la producción de la globulina transportadora de hormonas sexuales, lo cual condiciona niveles elevados de andrógenos libres, lo que provoca hirsutismo, así mismo, se ha observado que los niveles elevados de insulina disminuyen la producción de HDL lo cual seguramente condiciona riesgos a futuro en cuanto a problemas cardiovasculares.

Los niveles de globulina acarreadora de hormonas sexuales se encuentran controlados por un balance hormonal, la testosterona es inhibitoria y los estrógenos y la tiroxina son estimuladores. en las mujeres anovulatorias con ovarios poliquísticos, existe una reducción del 50% aproximadamente, en los niveles de ésta debido a un incremento en los niveles de testosterona y a la hiperinsulinemia (5).

El patrón de gonadotropinas (LH elevada y FSH disminuida) puede deberse a una desensibilización parcial de la hipófisis debida a un incremento en la secreción de GnRH, esto asociado con un incremento en la amplitud y frecuencia de la secreción de la LH, que se correlaciona con los niveles de estrógeno circulante. La sensibilidad de la hipófisis y el hipotálamo aumentadas, se deben a un incremento en los niveles de estrona, manifestándose con una disminución de los niveles de FSH que representa una alteración de el proceso de retroalimentación negativa debida a los estrógenos elevados: el estradiol libre y la estrona, que son formados a partir de la conversión periférica de androstenediona. Debido a que los niveles de FSH no se encuentran totalmente deprimidos, el crecimiento de folículos nuevos se encuentra continuamente estimulado, pero sin llegar al grado de maduración y ovulación. Estos folículos se encuentran rodeados por células de la teca hiperplásicas, debido a los altos niveles de LH, condicionando una acumulación de tejido folicular en varias etapas de desarrollo, lo cual produce una constante producción de esteroides, integrándose así a un círculo vicioso (5).

Se ha observado que la anovulación se debe a una ausencia del pico de FSH a la mitad del ciclo, a pesar de que los niveles de FSH se encuentran dentro de rango normal. La secreción de LH se mantiene a concentraciones elevadas, también con carencia de pico a la mitad del ciclo como ocurre normalmente (2). Dado que los ovocitos no son liberados los folículos permanecen en el ovario, provocando que éste presente características atrésicas o quísticas y el estroma se vea aumentado.

Debido a que ésta patología cursa con un estrogenismo sostenido, se ha asociado a hiperplasia endometrial, la cual puede progresar hacia una hiperplasia con cambios atípicos y finalmente aun adenocarcinoma, aunque éste es raro en mujeres menores de 40 años, su asociación con mujeres portadoras de ovarios poliquísticos es invariable (2).

La anovulación u oligoovulación es una de las principales características de la enfermedad de ovarios poliquísticos, cuando estas pacientes consultan por infertilidad, la inducción de la ovulación es un tratamiento adecuado. Dieversas drogas y esquemas de tratamiento han

sido usados para la inducción de la ovulación en EOP, la razón de la existencia de los diversos esquemas para el tratamiento de estas pacientes está relacionado con la múltiple fisiopatología de las pacientes con enfermedad de ovarios poliquísticos y en consecuencia de la variabilidad de las manifestaciones clínicas y del medio hormonal. En el 40% de las pacientes existe una hipersecreción de LH y esto puede afectar en forma adversa el resultado del tratamiento por incrementar la tasa de aborto. También los ovarios son resistentes al tratamiento particularmente al clomifeno aun después de administrar dosis relativamente altas. Otros problemas, tales como la obesidad y la resistencia a la insulina puede ser relevantes, mientras que el rol de la inhibina en la retroalimentación negativa aún se desconoce (55).

El tratamiento de la mujer con ovarios poliquísticos depende básicamente de cada paciente, la principal línea de manejo en estas pacientes es la modificación dietética, la reducción de peso y manejo del estrés (apoyo psicológico); en mujeres en quienes la meta no constituye la procreación, por lo común se recomienda un anticonceptivo oral combinado, o un progestageno durante 12 días cada 4 a 6 semanas, esto previene la hiperplasia endometrial. En las pacientes que desean procrear se utiliza generalmente el citrato de clomifeno durante la fase folicular (del tercero al séptimo día o del quinto al noveno día del ciclo) iniciando con 50 100 mg para lograr la ovulación. Se ha observado que el uso de esta sustancia logra la ovulación hasta en un 80 a 90% de las pacientes y la mitad de ellas logran embarazo; la tasa de fecundidad mensual varía de 12 al 25 % por lo que el 60 al 85% de las pacientes logran embarazo en seis meses (8,56,57).

En aquellas en que no se logra la ovulación con ésta sustancia, se han propuesto diversos esquemas de tratamiento que van desde el uso de dexametasona y bromocriptina, hasta agonistas de GnRH (para reducir niveles de LH) y menotropinas (prefiriendo las que contienen FSH sola para disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica). Las dosis varían de acuerdo a IMC y la distribución de la grasa. Las tasas de embarazo varían del 50 al 60% (56).

Una de las modalidades terapéuticas más vieja consiste en la resección en cuña del ovario, pero se usa poco actualmente debido a la alta incidencia de adherencias en el ovario después de la operación (8).

La reducción de peso disminuye los niveles de insulina, lo que condiciona que vuelvan a valores normales las lipoproteínas de alta densidad y la globulina transportadora de hormonas sexuales y por lo tanto los niveles de andrógenos libres (2).

La administración de drogas las cuales reducen la insulina, tales como el diazóxido o metformen, en las mujeres con EOP disminuye la concentración de testosterona libre al reducir la actividad del citocromo P450c. La ciclicidad ovárica con ovulación regular y embarazo han sido reportados después del tratamiento con Metformin (55).

Los resultados del tratamiento están en relación con la capacidad de las pacientes para reducir de peso (57).

COMPARTIMENTO III

DISFUNCION HIPOFISIARIA

La disfunción hipofisiaria que llega a ocasionar amenorrea puede deberse a una de las siguientes tres razones: La presencia de una masa que interrumpa el funcionamiento adecuado de ésta, la hipersecreción de hormonas tróficas o una deficiencia simple o múltiple de hormonas tróficas. La causa más común es la presencia de un adenoma productor de prolactina, el cual se piensa que produce una disfunción debido a supresión de la secreción de GnRH, y por lo tanto una inhibición de secreción de LH y FSH, lo cual afecta la secreción ovárica de andrógenos. Existe una evidencia indirecta que la hiperprolactinemia puede producir una acción estimuladora en la secreción suprarrenal de andrógenos como la dehidroandrostenediona y la androstenediona, los cuales pueden ser suprimidos por dexametasona (58).

ADENOMAS HIPOFISIARIOS

Una consideración en los desordenes del eje hipotálamo hipófisis debe de ser en primer lugar descartar un tumor hipofisiario. Generalmente la aparición de amenorrea (en 57.9%) es la primera manifestación de una neoplasia hipofisiaria que no es evidente por técnicas radiológicas estándar, afortunadamente la incidencia de tumoraciones malignas son raras, reportándose hasta 1989, no más de 40 casos en la literatura mundial (5).

Un tumor hipofisiario puede causar problemas serios debido a que éste crece en un espacio pequeño, y generalmente crece en sentido vertical provocando compresión del quiasma óptico produciendo típicamente hemianopsia bitemporal (en 11.6%). Por otra parte además de los adenomas hipofisiarios podemos encontrar otros tumores como son el craneofaringioma, meningiomas, gliomas o tumores metastásicos. algunas

ocasiones; la sospecha de un tumor hipofisiario se incrementa cuando encontramos datos de acromegalia (aumento de la hormona de crecimiento) o síndrome de Cushing (exceso de ACTH), raramente un tumor productor de TSH puede provocar hipertiroidismo.

La amenorrea y galactorrea pueden preceder a la expresión clínica de un tumor productor de ACTH o a la hormona de crecimiento, sin embargo, no todas las tumoraciones a nivel de silla turca son de origen neoplásico, sino también encontramos tuberculomas, depósitos de grasa, aneurisma de la carótida interna, obstrucción del acueducto de Silvio, etc. que son otras causas que pueden provocar compresión de la hipófisis provocando así amenorrea hipogonadotrópica (5).

En cuanto al tratamiento de los adenomas no funcionantes la literatura menciona, que si se trata de un microadenoma (menor de 10 mm de diámetro), no se requiere de ningún tratamiento, sin embargo, se recomienda seguimiento cada dos años con tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear para asegurarse que no ha habido crecimiento (5).

Si se trata de un macroadenoma (más de 10 mm) la cirugía es generalmente necesaria, debido a que generalmente quedan residuos de la tumoración posterior a su excéresis, y existe un alto riesgo de recurrencia, por lo que se recomienda radioterapia coadyuvante a dosis de 4500 rads y un seguimiento cada 6 meses por un año y cada año durante 3 a 5 años para vigilar que no haya crecimiento neoplásico (5).

Los adenomas secretantes de prolactina son los tumores hipofisarios más comunes encontrándose hasta en un 50% de todos los adenomas. Sin embargo, la incidencia exacta de éste problema se desconoce. En algunas series de autopsias realizadas, el número de hipófisis que presentaron adenomas fue del 9 al 27%, la edad de distribución varió entre 2 y 86 años, con una mayor incidencia en la sexta década de la vida, y la distribución por sexo fue la misma para ambos sexos (5).

HIPERPROLACTINEMIA

La causa más común de amenorrea de origen hipofisiario es la hiperprolactinemia, y ésta puede deberse a un adenoma secretante de prolactina o a una desconexión de la influencia inhibitoria del hipotálamo, debida a lesiones hipofisarias o hipotalámicas, otras causas pueden ser el hipotiroidismo o ingesta de medicamentos.

La prolactina es secretada por las células lactotropas de la adenohipófisis, se han identificado prolactinas con varios pesos moleculares, su liberación es regulada por la dopamina y en menor grado por el ácido gama aminobutírico, que logran un control inhibitorio tónico y se han demostrado diversos factores liberadores de prolactina como son la hormona liberadora de tiotropina (TRH), el péptido intestinal vasoactivo y la angiotensina II. La prolactina es secretada en forma pulsátil y sus cifras mayores aparecen durante el sueño y después de los alimentos (8).

Se menciona que los niveles elevados de prolactina se encuentran en aproximadamente un tercio de mujeres que presentan amenorrea sin una causa obvia. Y sin embargo, solo un tercio de las pacientes con niveles elevados de prolactina presentan amenorrea. Una posible explicación de esto se debe a la gran heterogeneidad de péptidos (prolactinas con diferentes pesos moleculares) que existen. Las diferentes formas circulantes de la prolactina varían en cuanto a su bioactividad e inmunoadividad, la variante que predomina a nivel circulatorio es la prolactina de bajo peso molecular encontrándose entre un 80 y 85% y tiene una actividad biológica mucho mayor que la prolactina con alto peso molecular, por lo que no es raro observar niveles elevados de prolactina de alto peso molecular en pacientes con ciclos menstruales normales y galactorrea mínima (5).

La amenorrea debido a hiperprolactinemia es debida a una inhibición de la secreción de la GnRH debido a niveles elevados de prolactina, esta inhibición se encuentra mediada por actividad de opioides (59). Se ha observado que la hipofisis de estas pacientes responden normalmente a la aplicación de GnRH, lo cual corrobora lo anteriormente dicho (60).

Debido a que existe una disminución en la producción de gonadotropinas en la hipófisis, vamos a encontrar disminución también de los niveles de estrógenos, lo cual se va a ser evidenciado por signos clínicos como atrofia de la mucosa vaginal, endometrio adelgazado y útero pequeño (2).

Dado que la hiperprolactinemia llega a producir bloqueo a nivel de la secreción de GnRH, se ha propuesto el tratamiento con análogos de GnRH, encontrando una respuesta adecuada hasta en un 89% en cuanto a niveles de FSH, LH y estrógenos según estudios realizados por Matsuzaki y cols (61). Otro estudio realizado por Göran y Mats reportan un índice de 93% de ovulación por paciente (62).

Sin embargo, el tratamiento de la hiperprolactinemia se centra en el uso de agonistas dopaminérgicos, ya que se ha observado que la actividad de opioides endógenos juega un papel importante en la producción de amenorrea al inhibir la secreción de GnRH. por lo que se han usado diferentes medicamentos como es la bromocriptina la cual es un derivado del ácido lisérgico lo cual se une a los receptores de dopamina y por lo tanto va a simular el efecto de ésta, provocando así una inhibición de la secreción de prolactina, su absorción a nivel gastrointestinal es rápida, pero no completa, un 28% es absorbida y un 94 % es metabolizada en su primer paso por el hígado, su excreción es fundamentalmente a nivel biliar y una mínima fracción (6-7%) es excretada por orina (63).

Las dosis recomendada para la supresión de la prolactina es diez veces menor que la utilizada para la enfermedad de Parkinson, por lo que para algunas pacientes es suficiente una dosis de 2.5 mg/día. Dentro de los efectos secundarios encontramos principalmente náuseas, cefalea y mareos. y en menor frecuencia presenta confusión y alucinaciones (64).

La administración vaginal de la bromocriptina es un método alternativo para disminuir los efectos secundarios, obteniéndose excelentes resultados clínicos, ya que su absorción a través de vagina retrasa su metabolismo en el hígado, obteniéndose así concentraciones séricas constantes durante más tiempo (65).

Dentro de los resultados obtenidos en pacientes con amenorrea-galactorrea asociada a hiperprolactinemia, se reporta hasta un 80% de reaparición de los ciclos menstruales normales. El promedio del tratamiento antes de la aparición de la menstruación fue de 5.7 semanas, la ausencia de galactorrea se presentó en un promedio de 12 semanas.

Existen otros antagonistas de opioides utilizados en el tratamiento de la hiperprolactinemia, como la cabergolina, la cual tiene un efecto más potente, es mejor tolerada y con una vida media más prolongada, por lo que se recomienda en pacientes que presentan intolerancia a la bromocriptina, ya que se ha observado hasta un 10% de suspensión de tratamiento en pacientes con bromocriptina debido a sus efectos secundarios (66).

Al igual que la bromocriptina, la cabergolina puede aplicarse por vía vaginal, disminuyendo aún más los efectos secundarios de ésta, observándose adecuados resultados, disminuyendo hasta un 50-85% los niveles basales de prolactina durante un periodo de cuatro a cinco horas después de la aplicación de una dosis de 0.5 mg., según estudios de Motta y cols (66).

En un estudio realizado en 21 centros en Francia en 120 pacientes comparando bromocriptina (2.5 a 5 mg dos veces al día) con cabergolina (0.5 a 1 mg dos veces por semana) se encontró una normoprolactinemia en el 48.2% y 93.3% respectivamente; con efectos colaterales después de 16 semanas de tratamiento en el 65.5% y 53.3%. La ovulación y el embarazo ocurrió en el 71.65 y 48.2% (67).

Otros estudios en donde se intenta determinar el uso de antagonistas opiáceos como la naltrexona, han demostrado utilidad, reactivando el eje hipotálamo-hipófisis-ovario de manera rápida y efectiva, demostrando una elevación de gonadotropinas y estrógenos, sin embargo su uso a largo plazo no parece ser tan efectivo como los medicamentos antes mencionados (68).

En la hiperprolactinemia asociada con deficiencia de vitamina E presentan una disminución de la producción de óxido nítrico y esto puede

condicionar ciertas alteraciones cardiovasculares y alteraciones en la función ovárica (69).

SÍNDROME DE SILLA TURCA VACÍA

Este cuadro poco frecuente, puede tener varias etiologías, la más frecuente se relaciona con la herniación de la aracnoides a causa de algún defecto de la porción diafragmática de la silla turca, provocando que la hipófisis se encuentre separada del hipotálamo y la presión del líquido cefalorraquídeo produce con el tiempo atrofia de la hipófisis, dando lugar al aspecto de silla vacía (70).

El síndrome se encuentra en aproximadamente 5% de las autopsias, de estos 85% son mujeres, principalmente obesas y adultas. La obesidad y la hipertensión se presentan en el 62.7%. Se ha observado que en mujeres con amenorrea-galactorrea existe una incidencia de 4-16% con esta patología, o coexiste con un adenoma secretor de prolactina (11.6%) (5,71).

Esta patología es benigna, generalmente no progresa a falla hipofisiaria, el riesgo es cuando existe un tumor a este nivel que puede pasar inadvertido, por lo que se recomienda que aquellas pacientes con niveles elevados de prolactina y galactorrea y síndrome de silla turca vacía se realicen anualmente estudios radiográficos en búsqueda de adenomas a este nivel (5).

SÍNDROME DE SHEEHAN

También conocido como necrosis hipofisiaria postparto, este síndrome es consecuencia del infarto súbito del lóbulo anterior, precipitado por hemorragia o shock obstétrico. Se ha observado que la hipófisis anterior aumenta su tamaño al doble durante el embarazo, comprimiendo los sinusoides vasculares abastecidos en gran medida por la trama portal con una presión venosa. Así, una hipotensión sistémica súbita precipita la necrosis isquémica de gran parte o la totalidad del lóbulo

anterior, preservando la neurohipófisis, que es menos vulnerable a la isquemia, sin embargo, también se han asociado otros mecanismos en su etiología como es la anemia drepanocítica, trombosis de senos cavernosos, arteritis temporal, etc. En la mayoría de los casos hay una destrucción del 95 al 99% del lóbulo anterior de la hipófisis, que se presenta clínicamente por déficit de gonadotropinas, pero posiblemente acompañado de fracaso de la lactación en el puerperio. De forma concomitante el déficit de TSH y ACTH puede inducir hipotiroidismo e insuficiencia crorticosuprarrenal. Una destrucción menos extensa puede ser sintomática o presentar únicamente datos de deficiencia de una de las hormonas tróficas (70).

El tratamiento básicamente consiste en la sustitución hormonal, lográndose una supervivencia a largo plazo.

COMPARTIMENTO IV

Los trastornos hipotalámicos son aquellas alteraciones que han demostrado afectar la frecuencia y amplitud de la GnRH. El método exacto por el cual existe dicha disfunción, no se encuentra totalmente claro. Para la evaluación de estas alteraciones, debemos descartar en primer lugar alteraciones uterinas, ováricas e hipofisarias. Es importante evaluar la historia y el tiempo en que ocurrió la disfunción. Es poco usual encontrar una tumoración o lesión que afecte al hipotálamo y se asocie con síntomas neurológicos o neurovegetativos. Lo más frecuente es un deterioro funcional de esta área, asociado principalmente a estrés, o a pérdida de peso. El prototipo de esta patología lo encontramos en la anorexia nerviosa, en la que encontramos niveles bajos de gonadotropinas, y los niveles de LH se encuentran selectivamente disminuidos, la disminución de gonadotropinas es acompañada de una deficiencia de estrógenos. Esta alteración hormonal, se debe a una supresión en la secreción de GnRH, existiendo una regresión al patrón prepuberal de secreción de gonadotropinas y cuando existe un incremento de peso vuelven nuevamente los cambios que ocurren durante la pubertad (23).

Se ha observado que un cambio cualitativo en la dieta como es el caso de cambio a dieta vegetariana, se ha asociado a amenorrea y anovulación (72). Otro problema que puede condicionar amenorrea secundaria debido a disfunción hipotalámica es el ejercicio, particularmente asociado a pérdida de peso.

La amenorrea asociada a ejercicio ha recibido una considerable atención en las últimas dos décadas, ya que algunos deportes como es el atletismo, la danza (particularmente el ballet), gimnasia, Ski y la natación se han asociado con una gran cantidad de pacientes que retraso en la menarca, amenorrea secundaria y fase lútea inadecuada. Este problema se cree es debido a múltiples factores asociados al ejercicio como es una nutrición inadecuada, predisposición genética, o inmadurez del eje hipotálamo hipófisis. La etiología se piensa que es debida a una activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, encontrándose niveles elevados

de cortisol, por lo que la respuesta a la hormona liberadora de corticotropina es anormal, esto puede sugerir una respuesta adaptativa a la presencia de altos requerimientos de energía con una ingesta inadecuada, en mujeres que bajan de peso, en esta alteración la liberación de GnRH se encuentra alterada con una disminución de la amplitud y frecuencia de sus pulsos (73).

Estudios experimentales han demostrado que la CRH inhibe la secreción de gonadotropinas debido probablemente a un aumento en la secreción de opioides endógenos (5).

En la evaluación de la amenorrea secundaria se debe descartar siempre una etiología hipotalámica, y generalmente se hace por eliminación de otras causas más comunes.

La amenorrea asociada a pérdida de peso es un síndrome bien definido, en estos casos la amenorrea resulta de una secreción anormal de GnRH y por lo tanto, existe una secreción anormal de gonadotropinas, su incidencia varía según series descritas por Knuth con un 9.8 % hasta 35 % reportado por Frank y cols (74).

El peso corporal es un factor importante en el tiempo de aparición de la menarca, ya que algunos autores refieren que se necesita más del 17% de grasa del peso corporal para que se inicie ésta, este porcentaje corresponde a un índice de masa corporal de 19 kg/m^2 . El peso corporal, normalmente se incrementa después de la menarca y para que exista un ciclo menstrual continuo se necesita de un 22% de grasa del peso corporal (2, 75).

El mínimo componente de grasa probablemente ejerza su efecto a través de mecanismos que incluyen la aromatización a nivel periférico de andrógenos a estrógenos y formación de globulina transportadora de hormonas sexuales (2).

La pérdida de peso puede retrasar o interrumpir la secuencia del desarrollo puberal y en caso de que la menarca se haya presentado, puede condicionar amenorrea secundaria, la pérdida de peso puede ser

secundaria a ayuno voluntario, enfermedades crónicas o ejercicio, sin embargo, en todos los casos el resultado final es una inadecuada secreción de gonadotropinas y estrógenos.

La pérdida de peso importante y tabaquismo favorecen el catabolismo de estrógenos, lo cual también puede condicionar a futuro supresión en la secreción de gonadotropinas (2).

Así mismo, se ha observado que el peso corporal es un factor independiente para que exista osteoporosis, pacientes adolescentes con bajo peso y amenorrea presentan una densidad ósea menor que el resto de las pacientes a su misma edad (75).

En el tratamiento de la amenorrea hipotalámica se han usado diferentes frecuencias en los pulsos de GnRH en un estudio en 20 pacientes por 41 ciclos (20ng/kg/pulso) usando frecuencia de pulsos de 60,90,120 y 180 minutos se encontró ovulación usando frecuencias de 90 y 120 min, (60 y 88%) respectivamente y el embarazo ocurrió en cuatro de seis pacientes que deseaban embarazo (76).

ANOREXIA NERVIOSA

Es un padecimiento psiquiátrico poco común, el cual se puede encontrar en un 0.2 a 1.3% en todas las mujeres adolescentes y en un 4.2 de las mujeres universitarias en Estados Unidos (77).

Sin embargo, este padecimiento se encuentra frecuentemente en mujeres con amenorrea, reportándose entre un 15 y 34.5% (7,73,78).

Este síndrome está caracterizado por pérdida de peso importante, generalmente mayor de 15 sobre su valor normal, amenorrea y alteraciones psiquiátricas/psicosomáticas, y presentan una percepción alterada de su propia imagen.

Dentro de los criterios para su diagnóstico según el DSM IV encontramos:

Resistencia a mantener un peso corporal normal, pérdida de un 15% sobre su peso original, alteración de la imagen corporal, intensa preocupación por aumentar de peso, amenorrea y que no exista enfermedad crónica a la cual se atribuya la pérdida de peso (75).

La anorexia se asocia con otras alteraciones neuroendocrinas controladas por el hipotálamo, como es la sed el sueño y la homeostasis metabólica. Existen dos hallazgos endocrinos importantes asociados casi siempre que son la hipercortisolemia y el hipotiroidismo relativo (79).

Los estudios endocrinos de estas pacientes generalmente presentan el siguiente patrón hormonal: FSH y LH disminuidos, niveles de cortisol elevados, niveles de prolactina normales, TSH y T₄ con niveles normales pero T₃ baja y T₃ reversa elevada.

Existen evidencias de que las leptinas juegan un papel importante en la función reproductiva y niveles críticos de ellas son necesarios para mantener la menstruación y los trastornos en la alimentación son la principal causa de síntesis baja de leptinas (80).

Interesantemente las alteraciones endocrinas y la secreción de gonadotropinas se normalizan al incrementar de peso, sin embargo, hasta un 30% de las pacientes continúan con amenorrea (2).

En un índice de masa corporal de 18 la probabilidad de recobrar la función ovárica es del 53% y en un índice de 19.8 es de 82% (81).

El tratamiento consiste en una combinación de manejo médico, nutricional, y psiquiátrico, con el objetivo de ganar peso y resolver los conflictos psicológicos. Los ciclos menstruales se presentan 90 días después de haberse iniciado el tratamiento en 68% de las pacientes y el 32 % restante permanecen en amenorrea (82).

Es importante tener en cuenta las consecuencias a largo plazo de la anorexia, y en general de todos los casos con hipoestrogenismo, la

osteoporosis según algunos autores como Billar y cols. encontraron la asociación con anorexia hasta en un 50% de las pacientes, y muchas ocasiones la desmineralización ósea era independiente del estado estrogénico o del metabolismo del calcio (73). y la primera fractura en estas pacientes se puede presentar de siete a 24 años después de iniciada la anorexia nerviosa (83).

AMENOREA ASOCIADA AL EJERCICIO.

La actividad física regular en las mujeres se puede asociar a alteraciones menstruales como son retraso en la menarca, oligomenorrea o amenorrea, las alteraciones de la fase lútea se han encontrado con mayor frecuencia en mujeres deportistas, que en aquellas que no realizan ningún deporte.

La amenorrea se puede encontrar en más del 50 % de las pacientes que realizan atletismo a nivel competitivo, un 25 % en quienes realizan atletismo de manera recreacional, y en un 12 % en quienes realizan natación o ciclismo (2).

El estado endocrinológico se encuentra alterado en el ejercicio, de manera similar al encontrado en la amenorrea por anorexia nerviosa, una reducción de la triyodotironina y un aumento de T3 reversa se ha observado, así como, también disminución de los niveles de insulina circulantes y del factor de crecimiento I. Estos cambios a nivel del factor de crecimiento, pueden afectar directamente al ovario o al endometrio, resultando a largo plazo una resistencia a nivel del órgano final (75).

El tipo de ejercicio también se ha asociado con la proporción de grasa corporal, generalmente las corredoras presentan un 14% de grasa, y presentan una mayor incidencia de amenorrea, mientras que las nadadoras presentan un mayor porcentaje de grasa (20 a 25%), presentando una menor proporción de amenorrea (2).

La pérdida de peso y el estrés se han postulado como factores etiológicos para la amenorrea asociada al ejercicio, ambos producen disfunción de la GnRH a nivel hipotalámico.

El ejercicio puede causar amenorrea por dos mecanismos en estas pacientes: el ejercicio favorece que haya mayores niveles de beta endorfinas, las cuales tienen influencia sobre la frecuencia y la amplitud de los pulsos secretores de LH, así mismo, el ejercicio causa liberación de factores liberadores de corticotropina (CRH), que va a inhibir la secreción de gonadotropinas activando a su vez a nivel suprarrenal la liberación de corticoesteroides y esteroides androgénicos (84).

En una encuesta realizada entre los profesionales de la salud que tratan a estas paciente se encontró que la reposición de estrógenos es usada por el 92%, suplementación con calcio en 87%, incremento calórico en el 64%, disminución de la intensidad del ejercicio por el 57%, ganancia de peso por el 43% y suplementación con vitaminas en el 26% (85).

El riesgo de osteoporosis y fracturas por estrés es más frecuente en mujeres atletas que en hombres atletas, el tratamiento de estas fracturas puede ir desde la inmovilización hasta requerir cirugía.

SÍNDROME DE KALLMANN

Una rara condición en las mujeres, es el síndrome de Kallmann que consiste en un hipogonadismo hipogonadotrópico asociado con anosmia o hiposmia, y se asocia a una falla de las neuronas secretoras de GnRH para migrar al hipotálamo. Clínicamente se caracteriza por amenorrea primaria, desarrollo sexual infantil, niveles bajos de gonadotropinas, cariotipo femenino normal, y la incapacidad para percibir olores (56).

Las gónadas de estas pacientes pueden responder a gonadotropinas por lo que la inducción de la ovulación con análogos de gonadotropinas es exitosa, sin embargo el uso de citrato de clomifeno es inefectivo (5)

El síndrome de Kallmann se asocia a un defecto anatómico específico que es demostrable por resonancia magnética nuclear, y es la ausencia o hipoplasia del surco olfatorio en el rinencefalo. Este defecto es una consecuencia en una falla de la migración axonal olfatoria y GnRH neuronal que se originan en la placoda olfatoria (5).

Se cree que esto se deba a una alteración a nivel de un gen en el brazo corto del cromosoma X, por lo que es de 5 a 7 veces más frecuente en hombres que en mujeres. El síndrome puede ocurrir de manera hereditaria o como un defecto esporádico, se han documentado tres formas de transmisión que son: Ligada a X, autosómica dominante y autosómica recesiva (56).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES

La amenorrea es una patología hasta cierto punto frecuente en la población en general, debido a esto es fundamental que todo ginecoobstetra, aprenda y conozca las alteraciones fisiológicas o patológicas que nos pueden originar amenorrea.

Existe una diversidad de etiologías que pueden condicionarnos amenorrea, siempre tomando en cuenta que generalmente es el síntoma resultante de una patología de fondo, por lo que es de vital importancia conocer los procesos fisiopatológicos de el problema, para así poder encaminar un estudio ordenado y encaminado hacia el problema de base.

La clasificación por compartimentos permite su identificación de una manera rápida; evitando el uso de pruebas de laboratorio innecesarias.

Una vez hecho el diagnóstico las medidas deben ser encaminadas a la corrección de problemas de base, ya sea médico, quirúrgico o psicológico; o bien preventivo de osteoporosis o alteraciones cardiovasculares asociadas a hipoestrogenismo, o hiperplasia endometrial en hiperestrogenismo.

En muchas de estas pacientes no hay un buen pronóstico para la vida reproductiva. Pero en la actualidad con las Técnicas de Reproducción Asistida en algunas pacientes el pronóstico ha mejorado.

BIBLIOGRAFIA.

1. -**Bachmann G**, Kenmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a collage population. *Am J Obstet gynecol.* 1982;144:98-102.
2. -**Morey S**, Zeev S. Amenorrhea during the reproductive years. is it safe?. *Fertil Steril* 1994;62:1-16.
3. -**Soules MR**: Adolescent amenorrhea. *Pediatrics clinics of North America*;34:1083.
4. -**Karchmer S**, Cabral F, Ibarguengoitia F, Mancera M. (eds) Alteraciones estructurales en: Normas y procedimientos de Obstetricia y Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología. 1994;2:1-9.
5. -**Speroff L**, Glass R, Kase N. Amenorrhea en: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* Williams and Wilkins. Baltimore Maryland 1994;401-456.
6. -**Reindollar R**, Byrd J, Mc Donough P. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:371-380.
7. -**Frank S**. Primary and secondary amenorrhea. *Br Med J.* 1987, 294:815-819.
8. -**Doady M**, Carr B. Amenorrea. *Clinicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales.* 1990;2:343-367.
9. -**Novak E**, Jones H. Fisiología y endocrinología de la menstruación en: *Tratado de Ginecología.* 10ma Ed. Interamericana, México, D.F. 1992. 19-34.
10. **Mattoy JLT**: Amenorrhea. En *Wilson Jr Carrington ER: Obstetrics and gynecology.* Ninth edition. St Louis Missouri. Mosby year book 1991:95.
11. -**Kinningham RB**, Apgar BS, Schwenk TL. Evaluation of amenorrhea. *Am Fam Physican.* 1996;53.1185-94.
12. -**Aloi JA**. Evaluatin of amenorrhea. *Compr Ther.* 1995;21:575-8.
13. -**Inper**. Normas y procedimientos en Ginecología y Obstetricia. 1998. Instituto Nacional de Perinatología. pp. 261.
14. **Reinhold C**. Hricak H, Forstner R, Ascher SM, Bret PM, Meyer WR, semelka RC. Primary amenorrhea: evaluation with MR imaging *Radiology.* 1997;203:383-90.
15. -**Witaker MD**, Prior JC, Scheithauer B, Dolma L. Gonadotropin secreting pituitary tumor: report an review. *Clin Endocrinol* 1985;22:43.
16. - **Talbert LM**, Raj MHE Hammond MG, Greer T: Endocrine and immunologic studies in a patient with resistant ovay syndrome. *Fertil Steril* 1984;44:741.
17. - **Alper MM**, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:27-36.
18. -**Cowchocks FS**, Mc Cabe JL, Montgomery BB: Pregnancy after corticosteroid administration in premature ovarian failure (poliglandular endocrinopatya syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:118.
19. -**Rebar RW**, Erickson GF, Ren SSC: Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982;37:35
20. -**Aiman J**, Smentek C: Premature ovarin failure. *Obstet Gynecol* 1985;66:9.

- 21.-**Robinson ACR**, Dockeray CJ, Cullen Mj, Sweeney EC Hypergonadotropic hypogonadism in classical galactosaemia: evidence for defective oogenesis:case report. Brit L Obstet Gynecol 1984;91:199.
- 22.- **Espinosa de los Monteros MA**, Cornejo BJ, Parra CA,Ramírez TA, Karchmer KS. Amenorrea hipotálamo-hipofisiaria. I Manifestaciones clinicas y de laboratorio. Ginecología y obstetricia de México.1990;58:346-53.
- 23.-**Warren P**. Evaluation of secondary amenorrhea, clinical review. J Clin endocrinol Metab 1996;81:163-6.
- 24.-**Sanders R**, Nakajima S. an unusual late presentation of imperforate hymen. Obstet Gynecol 1994;83:896-8,
- 25.-**Polasek PM**, Erickson LD, Stanhope CR. Transverse vaginal septum associated with tubal atresia. Mayo Clin Proc. 1995;70:965-8.
- 26.-**Wang J**, Ezzat W, Davidson M. Transverse vaginal septum. A case report. J. Reprod Med 1990;40:163-6.
- 27.-**Meyer WR**, McCoy MC, Fritz MA. Combined abdominal perineal sonography to assist in diagnosis of transverse septum. Obstet Gynecol 1995;882-4.
- 28.-**Muram D**, Jones C. Use of a menstrual calendar in patients with Rokitansky syndrome. J Reprod Med. 1994;39:923-5.
- 29.-**Russ PD**, allen-DavisJT, Weingardt JP, anderson MS; Koyle MA. Mayer Rokitansky Kuster Hauser syndrome diagnosed by magnetic resonance imaging in a 15 year old girl. J Pediatr Adolesc Gynecol 197;10:89-92.
- 30.-**Shah R**. Testicular feminization: The androgen insensivity syndrome. J. Pediatr Surg. 1992;27:757-60.
- 31.**Carmolinga D**, Navarro chora S, Ramos F. Feminización testicular. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Presentación de un caso. Ginecol Obstet Mex. 1994;64:269-273.
- 32.-**Griffin J**. syndrome of androgen resistance. Hosp Pract. 1987;22:99-114.
- 33.-**Alvarez-Nava F**, Gonzalez S, Soto M, Martinez C, Prieto M. Complete androgen insensitivity syndrome: clinical and anatomopathological findings in 23 patients.Genet Couns 1997;8:7-12.
- 34.-**Obianwu CW**, Palter SF, Bruno AA Jr. Bilateral laparoscopic gonadectomy in a patient with complete androgen insensitivity: A case report. J Reprod Med1996 41:270-2.
- 35.-**Roge P**, Dércole C, Cravello L, Boubli L, Blanc L. Hysteroscopic management of uterine synechiae. A series of 102 observarions. Eur J obstet Gynecol Reprod Biol 1996;65:189-93.
- 36.-**Schlaff W**, Hurst B. Preoperative sonographic mesurement of endometrial pattern predictor outcome of surgical repair in pacients with severe Asherman's syndrome. Fertil Steril 1995,63:410-13.
- 37.-**Bacelar AC**, Wilcokc D, Powell M, Warthington BS. The value or MRI in the assessment of traumatic intra-uterina adhesions (Asherman's syndrome).Clin Radiol 1995;50:80-3.
- 38 - **Chen FP**, Soong YK, Hui YL. Succesful tretmente of severe uterine synechiae with transcervical resectoscopy combined with laminaria tent. Hum Reprod 1997;12:943-7.
- 39.-**Krolikowki A**, Janowski K, Larsen J. Asherman syndrome caused by schistosomiasis Obstet Gynecol 1995;85:898-9

- 40.-**Goddijn M**, Emanuel MH, Wiers PW, Eastham WN. Tuberculosis as an unusual cause of oligomenorrhea and infertility. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:105-7.
- 41.-**Grether P** Alteraciones cromosómicas de los gonosomas en Guizar J. *Genética clínica 2a. De: Manual moderno. México* 1994:227-37.
- 42.- **Guzman R**, Forsbach G, Jimenes M, Murphy E, Soria J, Zapata C y cols. Síndromes clínicos causados por anomalías de los cromosomas sexuales en *Genética en Medicina . Interna. 1a. Ed.Mendez Oteo edit, Mexico* 1983,207-33.
- 43.-**Suri M**, Kabra M; Jain U, Sanders V, Saxena R, Shukla A, Singh GV, Verma IC. A clinical and cytogenetic study of Turner syndrome. *Indian Pediatr* 1995;32:433-42.
- 44.-**Pasquino AM**, Passeri F, Pucarelli Y, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1810-3.
- 45.-**Mensah-Ado I**, Lauhbouet MD, Lokrou A, Ehouman A, Morlier G. Turner syndrome: mosaic and isochromosome q in young African woman. *Med Trop Mars.* 1994;54:349-51.
- 46.- **Davies MC**, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner Syndrome and other forms of primary amenorrhea. *Clin Endocrinol Oxf* 1995;43:741-6.
- 47.-**Coulam C**, Adamson s, Annegers J. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986, 57:604-6.
- 48.- **Alper MM**, Garner PR, Seibel M . Premature ovarian failure. *J Reprod Med* 1986;8:699-708.
- 49.-**Ash P**. The influence of radiation on fertility in man. *Brit J radiol* 1989;53:271.
- 50.-**Thibaud E**, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esperou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 1998 Feb;21:287-90.
- 51.-**Fenichel P**, Sosset C, Barbarino- Monnier P, Gobert B, Hieronimus S, Bene MC, Harter M. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 1997;12:2623-8.
- 52.-**Mignot M**, Drexhage H, Kleingeld M, Van de Plassche-Boers E, Ramanth R, Schoemaker J, Premature ovarian failures: Consideration of cellular immunity defects. *Eur J Obstet gynecol Reprod Biol.* 1989;30:67-82.
- 53.- **Aubard I**, Teissier MP, Grandjean MH, Le-Meur Y, Baudet JH. Early menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris.* 1997;26:231-7.
- 54.-*Reproductive endocrinology, surgery, and Technology. Eli Y Adashi.. Lippincott-Raven Publishers. 1996.*
- 55.-**Messinis IE**, Milingos SD. Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Up* 1977;3:235-53.
- 56.-*Infertilidad, Esterilidad y Endocrinología de la Reproducción. Un enfoque integral. Efraín Pérez Peña, segunda edición editorial Salvat Mexico 1995. pp383-95.*
- 57.- **Marantides D**. Management of polycystic ovary syndrome. *Nurse Pract.* 1997;22:34-8,40-1.
- 58.- **Lobo R**, Kletzky O. Normalization of androgen and sex hormone binding globulin levels after treatment of hyperprolactinemia. *J clin endocrinol Metab.* 1983;56:562-66.
- 59.- **Cook C**, Nippoldt T, Kletter G, Kelch R, Marshall J. Naloxone increases the frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia. *J clin endocrinol Metab* 1991;73:1099-1107.

- 60.- **Thompson J**, Teasdale G, Gordon D, McRuden D, Davies D. Treatment of presumed prolactinoma by transphenoidal operation: early and late results. *Br Med J* 1985;291:1550-8.
- 61.- **Matzuzaky T**, Azuma K, Irahara M, Yasui T, Aono T. Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea, determines by pulsatile gonadotropin releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotrophin. *Fertil Steril* 1994;62:1143-8.
- 62.-**Skarin G**, Ahlgren M. Pulsatile gonadotropin releasing hormone (GnRH) treatment for hypotalamic amenorrhea causing infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:482-5.
- 63.- **Vance M**, Evans W, Thormer M. Bromocriptine. *ann Intern Med* 1984;100:78-90.
- 64.-**Boyd A**. Bromocriptine and Psychosis: a literature review. *Psychiatr Q* 1995;66:87-95.
- 65.-**Ginsburg J**, Hardiman P, Thomas M, Vaginal bromocriptine clinical and biochemical effects. *Gynecol Endocrinol.* 1992;6:119-23.
- 66.-**Motta T**, De Vincentiis S, marchini m, Colombo N, D'Alberton A. Vaginal cabergoline in the traetment of hyperprolactinemia pacients intolerant to oral dopaminergics. *Fertil Steril* 1996;65:440-2.
- 67.-**Pascal-Vigneron V**, Weryha G, Bosc M, Leclere J. Hyperprolactinemic amenorrhea treatment whith cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. *Presse Med* 1995;24:753-7.
- 68.- **Matera C**, Freda U, Ferin M, Wardlaw L. Effect of chronic opioid antagonism on the hypotalamic-pituitary axis in hyperprolactinemic women. *J. Clin endocrinol Metab* 1995;80:540-5.
- 69.-**Shaarawy M**, Nafei S, Abul-Nasr A, el-Sharkawy S, younis A. Circulating nitic oxide levels in galactorrhic, hyperprolactinemic, amenorrhic women. *Fertil Steril* 1997;68:454-9.
- 70.-**Cotran R**, Kumar V, Robbins S. El sistema endócrino en Patología estructural y funcional. 4 De. Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid España 1990;1265-344.
- 71.- **Bragagni G**, Bianconcini G, Mazzali F, Baldini a, Brogna R, Iori Y, Sarti G. 43 cases of primary empty sella syndrome: a case series. *Ann Ital med Int.* 1995;10:138-42
- 72.-**Pirke K**, Schweiger U, Laessle R, Dichaut Waechtler M. Dieting influences the menstrual cycle. Vegetarian vs Nonvegetarian diet. *Fertil Steril*;46:1083-88.
- 73.-**Warren P**. Amenorrhea in endurance runners. *J clin Endocrinol Metab* 1992;75:1393-7.
- 74.-**Billor B**, Coughlin J, Saxe V, Schoenfeld D, Spratt D, Klivanski A. Osteopenia in women with hypotalamic amenorrhea: Prospective study. *Obstet Gynecol* 1991;78:996-1001.
- 75.-**Putukian M**. The female triad: Eating disorders, Amenorrhea and osteoporosis. *Med Clin North am* 1994;78:345-356.
- 76.- **Letterie GS**, Coddington-CC, collins RL, Merriam GR. Ovulation induction using s.c. pulsatile gonadotrophin releasing hormones: efectiveness of different pulse frecuencies *Hum Reprod* 1996;11:19-22.
- 77.-**Hobbs WL**, Johnson CA. Anorexia nervosa: an overview. *Am Fam Physican* 1996;54:1273-9.
- 78.-**Reindollar R**, Novak M, Tho S, McDonough P. Adult onset amenorrhea a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:531-43.

- 79.-**Gold P**, Gwirtsman H, augerinos P, Nieman L, Gallucci W, Keye W. Abnormal hypothalamic-Pituitary-Adrenal funtion in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight corrected patientes. N eng J Med 1986;14:1335-42.
- 80.- **Kopp W**, Blum WF, on Prittwitz S, Ziegler A, Lubbert H, Emons G, Herzog W, Herpertz S, Deter HC. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. mol Psychiatry 1997;2:335-40.
- 81.-**Sobanski E**, Hiltmann WD, Blanz B, Klein M, Schmidt MH. Pelvic ultrasound scanning of the ovaries in adolescent anorectic patients at low weight and after weinght recovery. Eur child Adolesc Psychiatry 197;6:207-11.
- 82.-**Golden NH**, Jacobson MS, Schebendach J, Solanto MV, Hertz SM, Shenker IR. Resumption of menses in anorexia nervosa. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997;15:16-21.
- 83.-**Maugars Y**, Berthelot JM, Lalande S, Charlier C, Prost A. Osteoporotic fractures revealing anorexia nervosa in five females. Rev Rhum Engl 1996;63:201-6.
- 84.-**Henley K**, Vaitukaitis J. Excercise induced menstrual dysfuntion. Ann Rev Med.1988;39:443-51..-
- 85.- **Haberland CA**, Seddick D, Marcus R, Bachrach LK. A physicin survey of therapy for exercise-associated amenorrhea: abrief report. Clin J Sport Med. 1995;5:246.50.