

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

" AMENORREA SECUNDARIA "

(Revisión de 40 Casos)

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas

Por

MARJO ENRIQUE PRADO QUINTANILLA

Previo a optar el título de

MÉDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

I INTRODUCCION

II OBJETIVOS

III MATERIAL Y METODOS

IV REVISION BIBLIOGRAFICA

Amenorrea Secundaria debida a Trastorno Funcional del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario-Uterino

Amenorrea Secundaria Fisiológica

Amenorrea Secundaria Subsecuente a discontinuación de Contraceptivos

Amenorrea Secundaria junto con Enfermedades Complejas

V TRABAJO DE CAMPO

Análisis de Resultados

Conclusiones

Recomendaciones

Bibliografía

INTRODUCCION

En vista de que se hacía indispensable conocer y evaluar la labor y los resultados que ha tenido hasta la fecha la Clínica de Infertilidad del Hospital General - San Juan de Dios; si no todos los casos clínicos que son vistos en dicha clínica, parte de ello, y en esta parte se incluyen los que se estudiarán en la presente tesis como son los de Amenorrea Secundaria; el presente estudio se decidió efectuar con la colaboración del Archivo del Hospital y de datos bibliográficos; estos para que también se enfoque el problema en un plano más a fondo y generalizado.

Para la realización del presente estudio se llevó a cabo el sistema de revisión de casos clínicos sobre el particular en un período de 1 año, de lo cual inicialmente se realizó vista del Libro de Registro de Pacientes Ginecológicas, con Amenorrea Secundaria con lo cual posteriormente se tuvieron a la vista las fichas clínicas, haciendo énfasis en ciertos parámetros que más adelante se conoceran.

Se espera que el presente trabajo sirva para obtener los conocimientos más recientes en una forma condensada sobre el tema nombrado; redundando en beneficio únicamente de las pacientes que solicitan el auxilio de la clínica.

OBJETIVOS

La presente tesis persigue los siguientes objetivos:

COGNOSCITIVOS:

- 1.- Conocer la importancia que tiene el estudio de tumores de la hipófisis como factor etiológico en el estudio de la Amenorrea Secundaria.
- 2.- Conocer que el factor endocrinológico es el principal renglón a estudiar como causa etiológica de Amenorrea Secundaria.
- 3.- Conocer nuevas técnicas en el tratamiento de la Amenorrea Secundaria.
- 4.- Saber aplicar un modelo de seguimiento ordenado, encaminado a efectuar un análisis más veraz; dando tratamiento respectivo según las conclusiones a que se llegue.
- 5.- Tener conocimiento de un problema específico a travez de un trabajo de investigación, como es la realización de la presente tesis.

PSICOMOTORES:

- 1.- Saber efectuar anamnesis, examen físico y clínico, manejo diagnóstico y terapéutica para la paciente amenorreica.
- 2.- Interpretar lo mejor que sea posible el problema amenorreico a pesar de que no se cuentan con todos los métodos diagnósticos, principalmente de laboratorio.

- 3.- Aplicar los conocimientos adquiridos para solucionar el problema de la paciente.

AFECTIVOS:

- 1.- Estar conciente y sentirse comprometido en responsabilidad del manejo de pacientes con este tipo de problema ginecológico, infundiendo confianza y dando esperanzas a las pacientes consultantes y la mejor manera de resolver su problema.
- 2.- Hacer conciencia de que el tratamiento actual no ha sido el ideal para, si no todas, algunas de las pacientes consultantes.
- 3.- Desarrollar, aumentar y mantener una actitud favorable hacia el perfeccionamiento de los conocimientos obtenidos.
- 4.- Que la paciente comprenda que el tratamiento y los exámenes previos llevan un tiempo prolongado, dado el tipo de problema que padece, maxime si su deseo es el de quedar embarazada.

MATERIAL Y METODO

MATERIAL HUMANO:

- a.- Médicos revisor y asesor del presente estudio.
- b.- Encargado del archivo hospitalario.
- c.- Bibliotecarios de la Facultad de Medicina, Hospital Roosevelt y del J.N.C.A.P.

MATERIAL NO HUMANO:

- a.- Libro de registro de pacientes
- b.- Fichas clínicas que se utilizarán para la investigación de los parámetros mencionados anteriormente.
- c.- Recursos bibliográficos para complementar la investigación.
- d.- Útiles de Escritorio.

MÉTODOS

Científico
Estadístico
Analítico
Investigación.

" AMENORREA SECUNDARIA "

Cesación de menstruaciones subsecuen-
s a la menarquia en un período no menor
seis meses. " 1 " relacionándolas a cier-
s condiciones, algunas de las cuales son
siológicas y otras patológicas. Existen
ferentes entidades de las cuales se deri-
el origen de la Amenorrea Secundaria: -

- Amenorrea Secundaria puede presentarse
debido a un trastorno funcional del e-
je hipotálamo-hipófisi-ovario-uterino:

- a) Falla hipotalámica-hipofisaria
- b) Síndrome de ovarios poliquísticos
- c) Síndrome de Asherman
- d) Incompetencia Gonadal
- e) Esquistosomiasis Uterina

- A veces la Amenorrea Secundaria fisio-
lógica, asociada con:

- a) Embarazo
- b) Lactancia y Amenorrea
- c) Menopausia

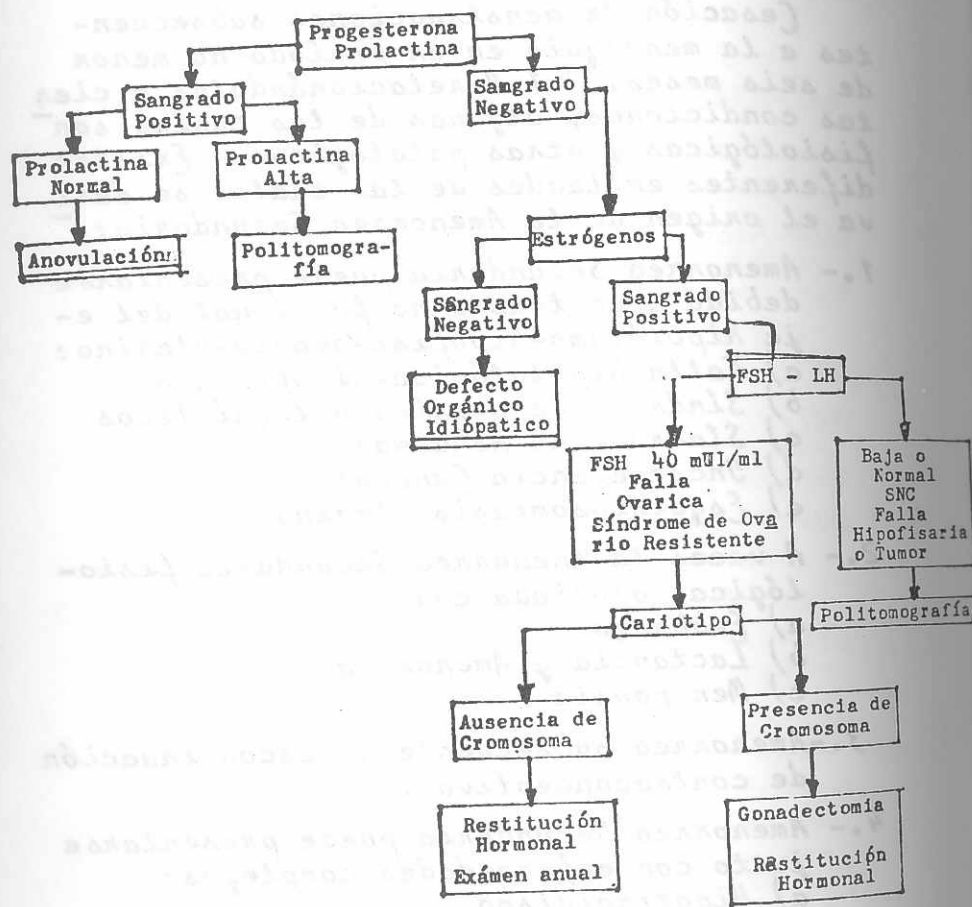
- Amenorrea subsecuente a discontinuación
de contraceptivos.

- Amenorrea Secundaria puede presentarse
junto con enfermedades complejas:

- a) Hipotiroidismo
- b) Síndrome de Cushing o Enfermedad de Addison
- c) Neoplasia o Tumor Hipofisario

En resumen el esquema de evaluación de
Amenorrea Secundaria es el siguiente:

23 "

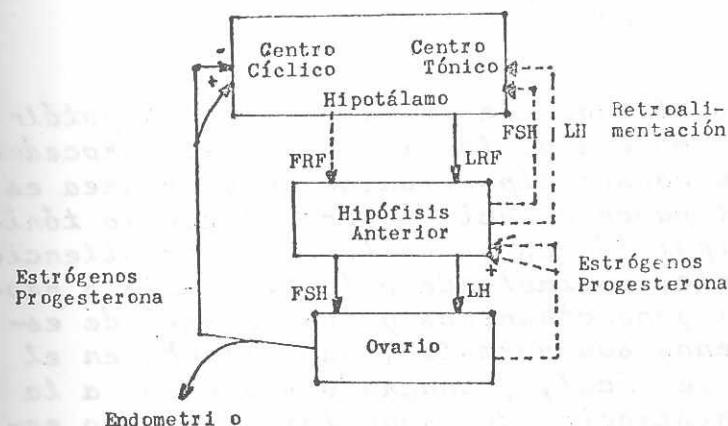


CUADRO NO. 1 '23'

TRASTORNO FUNCIONAL DEL EJE HIPOTALAMO HIPOFISIS-OVARIO-UTERINO

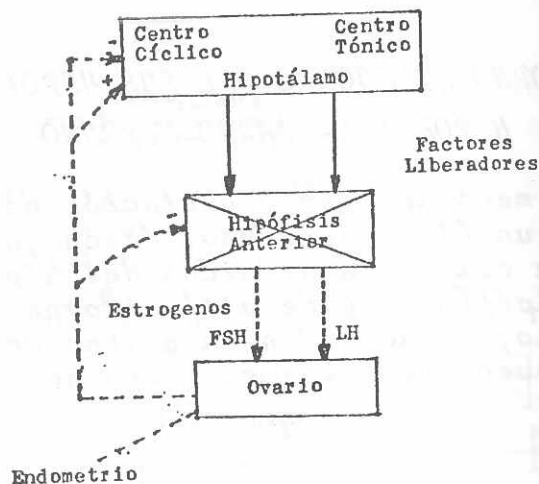
Una menstruación y ovulación normal requiere un flujo nervioso, descargas hormonales y cambios anatómicos del hipotálamo a la hipófisis, y de allí al ovario y endometrio; un desorden en alguna de estas áreas puede resultar en amenorrea.

CUADRO No. 2



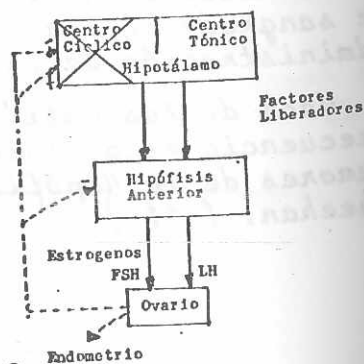
Trastornos hipofisarios pueden usualmente ser identificados por baja en los valores de gonadotropinas y uno u otro, laboratorio o clínica, evidencian una baja en los estrógenos; clínicamente por falta de hebreo en el moco cervical y falta de sangrado al ser inducido después de la administración de progesterona.

Unas de las entidades que causan con más frecuencia esta clase de trastornos son los Tumores de la Hipófisis y el Síndrome de Sheehan. (11)



Si el grado de inhibición del hipotálamo es moderado, la diferenciación procedente de causas hipofisarias de amenorrea es relativamente fácil porque el centro tónico hipotalámico sigue funcionando silenciosamente, estimulando a la hipófisis a producir gonadotropinas y los valores de estrógenos son normales, hay helecho en el moco cervical, y sangrado posterior a la administración de progesterona. Como entidades comunmente causales de amenorrea hipotalámica son: Moderado grado de desorden emocional, amenorrea post-píldora, o varios poliquísticos, y además causas idiopáticas. (11)

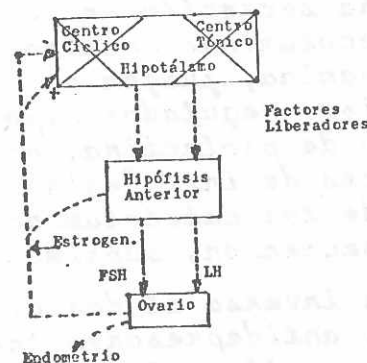
CUADRO No. 4



Por otra parte no es fácil distinguir grado severo de amenorrea hipotalámica procedente de amenorrea hipofisaria, a menos que hayan cambios obvios o evidencia de otras deficiencias hormonales tróficas características del fallo hipofisario. Esto es porque en Amenorrea hipotalámica severa el centro controlador tónico libera hormonas que son también inhibidas de modo que no hay una estimulación basal uniforme de la hipófisis. Esto da como resultado una baja de los valores de gonadotropinas y de estrógenos. Las causas más comunes son:

- Síndrome de Galactorrea-Amenorrea
- Trastornos emocionales severos
- Anorexia nerviosa
- Tumores dentro de la silla turca
- Carencia idiopática de gonadotropinas

CUADRO No. 5



SINDROME DE GALACTORREA AMENORREA:

Antes de hablar específicamente de esta entidad comentaremos algo sobre la fisiología en la secreción de prolactina.

El hipotálamo regula la secreción de prolactina a través de una hormona que vertida en la circulación porta alcanza la adenohipófisis y produce tónicamente un efecto inhibitorio sobre las células mamotrópicas. Tal hormona, aparentemente un polipéptido de cadena corta se denomina factor inhibidor de prolactina (PIF) el cual se ha purificado en forma parcial. Así, cualquier condición que interrumpa la circulación porta hipotálamo-hipofisaria es seguida de un aumento en la prolactina circulante. Parece ser que también existe un mecanismo secundario, de tipo estimulante, una hormona estimulante hipotalámica específica para activar la secreción de prolactina que se conoce como (PRH) y la otra la (TRH) que estimula la secreción de tirotrópina; su efecto estimulador sobre la secreción de prolactina es regulado por el nivel circulante de las hormonas tiroideas al estar baja la concentración de dichas hormonas.

Existe además una regulación farmacológica de dicha secreción en la cual las principales catecolaminas cerebrales, noradrenalina y dopamina, juegan un papel esencial en el mecanismo regulador hipotalámico de la secreción de prolactina; por lo tanto, drogas capaces de interferir con el ciclo metabólico de las catecolaminas pueden modificar la secreción, suprimiéndola.

De manera inversa al dar clonpromacina, fenotiacina, antidepresores tricíclicos, como reserpina y alfametilidopa se produce una depleción de las catecolaminas cerebrales y consecuentemente del factor inhibidor de la prolactina, resultando todo ello en una secreción de prolactina. (15)

Un valor elevado de prolactina puede encontrarse en un 20% de las mujeres sin causa obvia, los estrógenos bajos asociados con amenorrea previene a una respuesta de las mamas a la prolactina. (23)

Es importante hacer la siguiente observación; es indudable que los estrógenos, la progesterona, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas intervienen para que se inicie la lactancia, más toca a la prolactina jugar el factor esencial. (15)

Ahora, entrando en materia sobre el Síndrome Amenorrea-Galactorrea; diremos que habitualmente traduce una patología del sistema hipotálamo-hipofisario, que puede originarse por un bloqueo de la circulación porta que une a las dos estructuras o bien por un tumor capaz de secretar prolactina. (15).

Este síndrome según su cuadro clínico y etiología puede dividirse:

a.- Galactorrea y tumores hipofisarios relacionados con la ingestión o no de contraceptivos orales y amenorrea secundaria:

En un estudio muy reciente efectuado por Charles March y Col. (16) se encontró a este respecto que la incidencia de galactorrea fue significativamente mayor en pacientes con amenorrea posterior a ingestión de contraceptivos, que en pacientes sin ingestión posterior. Esto indica una relación entre el anticonceptivo oral usado y el desarrollo de galactorrea en mujeres, quienes tuvieron amenorrea después de discontinuar el uso de contraceptivos orales esteroideos. (16) En otro estudio

efectuado por Gilbert Cohen y Col. (17) pacientes con Amenorrea-Galactorrea (Síndrome de Forbes-Albright); las cuales presentaban valores basales de prolactina de 100ng/ml los cuales se asocian con tumores de la hipófisis. A estas pacientes luego de tomografías respectivas, se encontró que poseían microadenomas hipofisarios, los cuales les fueron extirpados, efectuándose estudios evaluativos luego de un año de la intervención; encontrándose que de las cinco pacientes estudiadas solo una persistió con escasa galactorrea y las demás tuvieron menstruaciones normales y los valores de prolactina descendieron hasta límites normales. (17)

b.- Amenorrea-Galactorrea con Hipotiroidismo:

Se puede decir, según estudio realizado por Agustín Villanueva, (18) que niveles bajos de tiroxina en hipotiroides inducen un aumento en la producción de hormona tiroestimulante, por el efecto directo sobre la hipófisis e indirectamente por un factor específico liberador producido por el hipotálamo. La posibilidad de retroalimentación negativa por una elevación sanguínea de hormona tiroestimulante y subsecuentemente por la inhibición del factor inhibidor de prolactina, es al final una posibilidad del aumento hipofisario. Es decir, que el síndrome galactorrea-amenorrea asociado con hipotiroidismo puede ser consecuencia de una depresión metabólica de los factores liberadores hipotalámicos, con inhibición de la actividad del factor inhibidor de prolactina y elevación de la producción de la hormona. (18 y 19)

c.- Amenorrea-Galactorrea Post-Parto: (Chiani-Fronmel)

Esta entidad es quizás la más rara de todas, y va casi siempre relacionada con pacientes hipotiroideas. (19)

TRASTORNOS EMOCIONALES:

Estos por supuesto acompañados del apareamiento espontáneo de amenorrea, proveen evidencia de un sitio suprahipotalámico como primer paso para una disfunción hipotalámica y desarrollo de un sistema hipotálamo-hipófisis-ovario sin uniformidad en su función cíclica. La norepinefrina y la dopamina están íntimamente implicadas en la regulación del ciclo hipotalámico. (11)

Algunos principios son de gran valor en la evaluación de strees, impacto psicológico y disfunción clínica:

- 1.- Strees es un concepto amplio y general, que describe la habilidad de un individuo a reaccionar a las demandas ambientales. Cambios en los procesos sociales pueden realzar la vulnerabilidad individual al strees.
- 2.- La respuesta socio-ambiental consiste en una serie de reacciones fisiológicas y psicológicas y la aparición de síntomas y signos de enfermedad.
- 3.- Factores predisponentes son importantes en la determinación de la susceptibilidad y el tiempo de las manifestaciones clínicas, estos factores son: Comportamiento familiar, experiencias en la niñez y características sociales y personales.
- 4.- Un factor crítico en la evaluación del impacto de un acontecimiento tensional, es la percepción personal hacia estos

acontecimientos, determinados por la aprensión de la significancia potencialmente nociva, desafiando la amenaza prueba. (12)

Por último, es importante el valor de FSH en pacientes que no responden con sangrado uterino luego de la administración de progesterona, ya que al tener dicho valor a niveles bajos o normales deben tener una falla hipotalámico-hipofisaria; y a estas pacientes en el diagnóstico de evaluación deberá descartárseles un tumor cerebral. (13)

ANOREXIA NERVIOSA:

La pérdida de peso es un ejemplo especial de una amenorrea hipotalámica. Es cierto que la obesidad puede estar asociada con amenorrea, pero amenorrea en una paciente obesa es usualmente debida a anovulación y a un estado hipogonadotrópico. Los valores de FSH son normales, la LH está baja, estudios tiroideos son normales excepto para T3 que se encuentra disminuida y los valores de prolactina son normales. (23)

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS:

Como sabemos en 1935, Stein y Leventhal, descubrieron un síndrome caracterizado por irregularidad menstrual, anovulación, amenorrea, infertilidad, hirsutismo en un 50%, obesidad en un 30% (8) y masculinización. Los ovarios son moderadamente ensanchados, con una túnica espesa, y las células tecales y estromales hiperplásicas. Estudios subsecuentes indican un incremento en los valores basales de LH, un decremento de FSH, decremento de la producción de estradiol ovárico, estrógeno urinario normal e incremento en la secreción ovárica de testosterona; y androstenidione, el cual sirve como

precursor para la conversión periférica a estrona que se encuentra aumentada. Este síndrome es asociado con una hiperactividad suprarrenal primaria.

Ovarios con múltiples quistes foliculares pequeños pueden ser establecidos coincidentemente en 1.5-4.5% de todas las mujeres. Los ovarios son usualmente ensanchados debido a la estimulación crónica de LH. Los resultados de patología indican solamente muchos folículos en varios estados, mayor espesor de la túnica asociado con andrógenos e hirsutismo. (14)

SÍNDROME DE ASHERMAN:

Es cuando la cavidad endometrial está completa o parcialmente obliterada por sinquias uterinas. (1) Los elementos inicialmente considerados esenciales en la fisiopatología de esta entidad incluyen:

- 1.- Legrado en el puerperio
- 2.- Legrado después de un aborto incompleto
- 3.- Legrado para la evacuación de una mola hidatidiforme
- 4.- Instrumentación intrauterina post-parto como extracción manual de placenta.

Este síndrome vale la pena nombrarlo ya que uno de los mayores síntomas asociados con amenorrea secundaria e infertilidad, y su tratamiento es relativamente fácil. (12)

INCOMPETENCIA GONADAL:

Podemos dividirla en disgenesia y agenesia:

DISGENESIA GONADAL? MOSAICISMO:

Significa línea de células múltiples que varían la composición del cromosoma sexual. El cromosoma Y presente predispone al desarrollo heterosexual (virilización). Por o-

tro lado, con un componente XX (ausencia de Y) por ejemplo: XX/XO, puede relacionarse con menopausia prematura al haber tejido ovarico funcional (cortical) comprometido, ya que el número de folículos funcionando son limitados por una constitución cromosómica anormal. Siendo esta una variedad de mosaicismo, dando así amenorrea secundaria. La importancia clínica de esta información justifica la obtención de cariotipos en todos los casos de elevación de gonadotropinas. (23)

AGENESIA GONADAL, SINDROME DE OVARIO RESISTENTE:

Hay pacientes con amenorrea quienes tienen elevadas las gonadotropinas a pesar de la presencia de folículos ováricos; esto requiere grandes cantidades de gonadotropinas exógenas para producir crecimiento folicular y producción de estrógenos. Se necesita una adecuada evaluación histológica de los ovarios. (23)

AMENORREA SECUNDARIA DE ETIOLOGIA FISIOLOGICA

a.- ASOCIADA A EMBARAZO:

A pesar de que la presencia de gonadotropina en el plasma materno y su excreción urinaria, nos proporciona una base para el diagnóstico de embarazo; sin embargo actualmente no identifica de un modo absoluto la presencia o ausencia de embarazo; jugando el factor fisiológico un papel importante, por ejemplo: La Amenorrea provoca no raras veces un temor considerable a un posible embarazo, elevandose los niveles de gonadotropina hipofisaria, pudiendo originar una prueba de embarazo falsa positiva. (20)

Ahora en sí este aspecto en el cual la disfunción somática resultante de un conflicto emocional se expresa en la falta de ovulación, o en la inhibición completa de la función menstrual. Se ha dado el caso de pacientes cuyo deseo de tener embarazo inhibe la fecundidad. (5)

Esta forma de amenorrea usualmente responde bajo consejos, restaurando así la confianza. Ocasionalmente son requeridos para el manejo óptimo, progesterona, clomifén o gonadotropinas. Refiriendonos ahora a la anorexia nerviosa, es también otra entidad etiológica de amenorrea secundaria, con mucha frecuencia, requiere siempre hospitalización, psicoterapia intensiva y manejo adecuado en su dieta. (5)

b.- ASOCIADA A LA LACTANCIA Y PUERPERIO:

En estudios efectuados hace varios años por Isadore Udesky, (3) se ha podido comprobar que de 200 biopsias efectuadas, un 98% tomadas durante la amenorrea por lactancia, indicaron una casi completa supresión de la maduración folicular. Este 98% reportó un endometrio estrogénico o proliferativo y el 2% restante, reportó un endometrio secretor. El lóbulo anterior de la hipófisis elabora una hormona, la prolactina, la cual es anti-gonadal en ciertos animales según algunos investigadores. (3)

Endocrinológicamente también se ha podido descubrir que la excreción de gonadotropinas coadyuban en el proceso amenorreico así:

TIPO I: Caracterizado por una continua excreción de gonadotropina y una tendencia prolongada de atrofia vaginal, indi-

cando baja producción estrogénica debido a un período refractario temporal de los ovarios.

TIPO II Caracterizado por intermitente excreción de gonadotropinas y una relativa restauración temprana de cornificación vaginal, indicando justamente responsabilidad ovárica.

TIPO III: Caracterizada por ausencia de gonadotropinas y variación en el epitelio vaginal, esto representa una tardía recuperación en la función de la hipófisis. Con reducción de la función de la hipófisis, los ovarios son los responsables más inmediatos.

Estos aspectos mencionados ocurren con igual frecuencia en pacientes dando lactancia o no dándola. Con lactancia - aducen - la duración de amenorrea es mayor, porque uno o varios refractarios, u otro, tardía recuperación de la hipófisis, lleva consigo una mayor actividad gonadotrópica. (4)

c.- ASOCIADA A MENOPAUSIA:

Tomaremos únicamente aquellas pacientes cuya función menstrual termina antes de los 40 años o sea una menopausia prematura, que en la mayoría de los casos no es posible hallar explicación satisfactoria, más sin embargo, lo más frecuente parece ser entidades que afecten principalmente los ovarios; ya que una disfunción del tejido ovárico permitirá una corta vida menstrual con ovulación ocasional.

Los pacientes pueden o no tener el clásico fenotipo Turner; los ovarios son un rasgo parcial y la constitución cromosómica es usualmente un mosaicismismo XO/XX.

Inicialmente las gonadotropinas séricas pueden ser normales, pero la FSH es incrementada; con falla ovárica la FSH sube a valores mayores que 40mIU/ml y la LH mayor que 30. La inapropiada secreción hormonal, calcificación gonadal como se ve en los exámenes de Rayos X, o la presencia de un cromosoma Y puede indicar cambios neoplásicos. (14)

AMENORREA SECUNDARIA DE ETIOLOGIA IATROGENICA

Si bien muchas mujeres han experimentado intervalos de amenorrea subsecuentes a discontinuación de contraceptivos orales, más del 99% de ellas tienen el apareamiento de menstruación luego de seis meses; episodios prolongados de amenorrea pueden ser en un 20% presentados en mujeres entre 13 a 19 años durante sus dos primeros años post-menarquia, seguido por el espontaneo reapareamiento de menstruaciones. Es decir, produce patología transitoria y su tratamiento es expectante, siendo necesario en todos los casos conocer todo acerca del contraceptivo oral usado.

SUPRESION HIPOFISARIA POR EL USO DE CONTRACEPTIVOS ORALES

Estudios bastante actualizados hechos por Josef Scott y Col. (6), dan cuenta de que el uso de contraceptivos orales es uno de los principales mecanismos de inhibición de la secreción de gonadotropinas.

En este estudio fueron 50 mujeres con edades oscilantes entre 19 y 45 años y con una paridad de 0 a 7 quienes estuvieron ingiriendo contraceptivos de diferente fórmula:

23 mujeres 50 ug de mestranol y 1 mg de norethidrone

10 mujeres 80 ug de mestranol y 1 mg de norethidrone

14 mujeres 50 ug de etinil-estradiol y 1 mg de diacetato de etinodiol

1 mujer 50 ug de etinil-estradiol y 1 mg de acetato de norethidrone.

Se encontró que estas combinaciones de anticonceptivos tienen un efecto directo de tipo supresivo sobre la gonadotropina hipofisaria, en la mayoría de mujeres estudiadas; además que la fórmula conteniendo etinil-estradiol y norgestrel poseía un efecto supresivo más severo sobre la liberación de gonadotropina hipofisaria, que la combinación conteniendo mestranol y norethidrone. Creyéndose que sea más potente que las otras, puesto que se conoce que el etinil-estradiol es $21/2$ más potente que el Mestranol.

La respuesta inhibitoria de la liberación de gonadotropina hipofisaria no fue equilibrada en las mujeres estudiadas; aduciendo que se pueda deber a variaciones del grado de saturación o disminución de la síntesis. Esta parcial o absoluta inhibición de gonadotropinas puede ser vencida por una prolongada infusión de masivas dosis del factor liberador de gonadotropinas. (6)

Otro agente anticonceptivo es el acetato de medroxiprogesterona administrado en dosis de 150 mg. por vía intramuscular cada 3 meses, siendo su mecanismo anticonceptivo, la inhibición de la ovulación, consecutiva a la supresión de la liberación hipofisaria de gonadotropinas. Se han puesto objeciones derivadas al uso de AMP, resultantes de la modificación que causa en la

duración y en los patrones de sangrado, y la amenorrea ha sido reportada hasta en el 83% de las usuarias después de 19 meses de tratamiento.

En el estudio realizado por el Dr. Roberto Rivera Damm y Col. (7) participaron 10 pacientes con un promedio de tratamiento con AMP de 10.8 meses y edades fluctuantes entre 22 y 37 años y paridad promedio de 7. A excepción de que presentaban amenorrea, todas las pacientes eran endocrinológicamente normales y sin ninguna enfermedad concomitante de importancia. Se les efectuaron 4 pruebas a saber:

- 1.- Estimulación hipofisaria con hormona liberadora de LH sintética (LH-RH)
- 2.- Administración de clomifén
- 3.- Respuesta a la administración de gonadotropina exógena, Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) y Gonadotropina Menopáusica Humana. (HMG)
- 4.- Suspensión del tratamiento con AMP, y administración combinada de estrógenos y progesterona por vía oral.

Encontrándose lo siguiente:

- 1.- Respuesta hipofisaria de LH normal y falta de respuesta hipofisaria de FSH después de la administración de LH-RH.
- 2.- Falta de respuesta al tratamiento de clomifeno.
- 3.- Respuesta ovárica normal a gonadotropinas exógenas en un caso, y falta de respuesta en otro caso.
- 4.- Respuesta endometrial normal al tratamiento con estrógenos y progesterona después de la supresión de AMP.

Llegándose a la conclusión que mediante los anteriores hallazgos, que existe un bloqueo hipotalámico y probablemente un bloqueo

hipofisario también, que pueden ser la causa principal de la amenorrea que se presenta durante el uso de AMP como agente anti-conceptivo. (7)

AMENORREA SECUNDARIA JUNTO CON ENFERMEDADES COMPLEJAS

La Amenorrea Secundaria puede presentarse como síntoma de ciertas entidades patológicas, a saber:

HIPOTIRROIDISMO:

Resulta de la deficiencia de la hormona Tirotropina Hipofisaria, por deficiencia de la hipófisis anterior, o sea que esta deficiencia hormonal produce histológicamente en la hipófisis una hiperplasia celular. Y esta disminución en la producción de tirotropina inhibe la producción de gonadotropinas. (19)

SÍNDROME DE CUSHING O ENFERMEDAD DE ADDISON:

En este síndrome los mecanismos homeostáticos de hipófisis suprarrenal están bastante desequilibrados, y hay producción excesiva de ACTH en presencia de un exceso de cortisol. (24) Es comprensible que las modificaciones en la función corticosuprarrenal afecten la función gonadal, pues la proveniencia de ambos, en parte es de las células de repliegue genital embrionario; y mecanismos bioquímicos de la producción excesiva como dijimos, de esteroides suprarrenales y gonadales incluyen muchas etapas idénticas. Uno de los trastornos caracterizados por producción excesiva de esteroides suprarrenales es dicho síndrome, que suele causar disfunción gonadal que puede ser reversible al corregir problema principal. Otra entidad es la Enfermedad de Addison, esta se caracteriza por una deficiencia crónica hormonal, siendo así frecuentemente secundaria a una

falla hipofisaria, que podría ser necrosis o neoplasia. (8 y 20)

TUMORES DE LA HIPOFISIS:

Los tumores de la hipófisis comprenden aproximadamente el 10% de los tumores intracraneales. (10)

Estos tumores pueden comprimir y destruir el tejido normal de la hipófisis dentro de la silla turca y producir estados de deficiencia hormonal, o pueden extenderse fuera de la silla turca, para comprimir los nervios ópticos, el hipotálamo y otras estructuras adyacentes. (10)

Es bastante conocido que mujeres con Amenorrea Secundaria tienen un tumor de la hipófisis. En un estudio efectuado recientemente por Hanns Haesslein y Emmet Lamb, (9) lograron comprobar que el tiempo prolongado de amenorrea y su progresivo aumento va relacionado más con tumores de la hipófisis; de ahí que de 17 a 25% de 2 y 5 años y más de duración de su amenorrea respectivamente, les fué detectada neoplasia hipofisaria. (9)

En otro alto riesgo está el grupo de pacientes con Amenorrea-Galactorrea, ya que se encontró que más del 25% tuvieron o se les detectó tumor en la hipófisis, además se encontró en estas pacientes, variaciones de peso, dolor de cabeza, cambios en la visión, es decir, signos y síntomas sugestivos de neoplasia hipofisaria. (9)

Algunas pacientes presentan inicialmente los exámenes clínicos y de laboratorio normales, se sugiere repetir la determinación de campos visuales y los valores hormonales evaluando la función hipofisaria en tiempo posterior. Por otro lado, en pacientes en las cuales la amenorrea puede ser el único síntoma, pues el tumor hipofisario que poseen está localizado dentro de la silla turca,

de esto que pueda ser identificado, pero no hay actualmente una medida general con mejor aproximación al tratamiento (no cirugía ni irradiación o ambos). La aproximación transfenoidal es lo que recientemente ha ganado un lugar importante en la neurocirugía; permitiendo la remoción de pequeños tumores sin destrucción de la hipófisis anterior o por así decirlo, la hipófisis base; retornando así, a una función endocrina normal en algunos casos. (9)

TRATAMIENTO DE AMENORREA SECUNDARIA

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO FUNCIONAL DEL EJE HIPOTALAMO-HIPÓFISIS-OVARIO-UTERINO:

La mayoría de pacientes que consultan por Amenorrea Secundaria, deben ser colocadas en esta primera clasificación, siendo esta la de "Amenorrea Secundaria Funcional". Niveles de Estradiol sérico son estimados por la presencia o ausencia de sangrado uterino después de la administración de un progestínico, por ejemplo: Progeste-rona en aceite en dosis de 100-150mg., intramuscular o Acetato de Medroxiprogesterona en dosis de 10 mg., por la misma vía diarios por 5 días. (1)

Una respuesta positiva, manifestandose por la presencia de sangrado uterino nos evaluará la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, produciendo cantidades significantes de 17 β -estradiol, siendo en la mayor parte de estudios hechos los valores promedio de 60 pg/ml. (13)

Una respuesta positiva en la mayoría de pacientes con amenorrea secundaria funcional es del orden del 72%. (1) Ellas no tienen clínicamente demostrado tumor hipofisario, y no necesariamente el diagnóstico de evaluación es primordial excepto cuando hay galactorrea. La presencia de galactorrea hace necesario un intensivo examen clínico para encontrar una neoplasia hipofisaria. Es importante afirmar que la administración periódica de progestínicos para producir sangrado uterino, da en estos pacientes un endometrio secretor, teóricamente se está incrementando el riesgo para el desarrollo de una neoplasia endometrial. (1) De allí que el citrato de clo-

fén, por su estructura química, compite con los estrógenos para ocupar sitio en el hipotálamo y posiblemente en la hipófisis. Durante la administración de clomifeno, hay un moderado incremento en la secreción de FSH y LH, y una gradual aceleración incrementando la producción de estrógenos por el ovario. Si la función hipotálamo-hipófisis-ovario, es potencialmente efectiva, el valor de estrógenos que liberen LH será similar como ocurre en un ciclo normal, y resultará ovulación.

Las dosis promedio de citrato de clomifén para producir una respuesta ovulatoria son de 50-100mg., diariamente por 5 días, aunque algunos requieren de 150-200mg., diariamente. La gráfica de temperatura basal es un método ideal para monitorizar la respuesta al clomifeno, sin embargo, este no es un método específico o absoluto de la aparición o no de ovulación. Una respuesta térmica antes de 12 días puede representar sólo luteinización de la teca, y un próximo incremento en las dosis está indicado.

El tratamiento con clomifeno tiene varios efectos secundarios como son: destellos de calor en un 10.7% y molestias pélvicas en un 7.5%; un pequeño número de pacientes incluyen disturbios visuales pero con ninguna seria implicación. Y en cuanto a complicaciones están; un ensanchamiento de los ovarios por hiperestimulación y embarazos múltiples. (11)

TRATAMIENTO CON GONADOTROPINAS:

El tratamiento con gonadotropinas está indicado en pacientes con disfunción hipotalámica severa, porque un pequeño porcentaje responderá a grandes dosis de citrato de clomifén.

Pacientes con insuficiente función hi-

poofisaria, responden a la estimulación de factores liberadores de gonadotropinas; gonadotropinas exógenas pueden ser usadas como terapia de elección, después de encontrar las causas de la falla hipofisaria. Mecanismo de Acción: La gonadotropina menopausica humana viene en ampollas conteniendo 75 UI de FSH activa y 75 UI de LH activa. Apparently ambas son necesarias para el desarrollo del folículo. La LH actúa directamente para promover la secreción de estrógenos, cuyo efecto es sobre el desarrollo folicular.

Administración y Dosis: HMG es administrada por vía intramuscular en dosis de 150-225 UI de FSH activa (2 o 3 ampollas), estas dosis pueden aumentarse o disminuirse en los últimos días para imitar los valores de FSH que se ven en un ciclo menstrual normal, previo a la ovulación. La Gonadotropina Coriónica Humana HCG, es administrada en una dosis individual de 8000-10000 UI, imitando el valor de LH. Si no hubiese respuesta se puede administrar otra dosis igual, 5 días después de que la temperatura basal del cuerpo tienda a subir, es decir, cuando exista una falla hipofisaria total. (11)

TRATAMIENTO EN EL SÍNDROME DE OVARIOS POLICÍSTICOS:

La resección cuneiforme bilateral de los ovarios fue usada en casos bien documentados de la enfermedad y solo después de una adecuada terapéutica médica, sin éxito alguno, (8) en pocos años atrás se han tenido suficientes avances en métodos diagnósticos de la enfermedad; por ejemplo: ensayos con hormona luteinizante y laparoscopia con biopsia de ovarios. La cirugía fue evitada

por la gran incidencia postoperatoria de adherencias que resultaron en infertilidad. La FSH tuvo efectos con mejores resultados; pero HMG puede ser administrada a pacientes con ovarios poliquísticos si el tratamiento es cuidadosamente monitorizado. Deberá intentarse el uso de citrato de clomifeno previo al uso de gonadotropina. Si el ensanchamiento de los ovarios ocurre repetidamente, la resección en cuña puede estar indicada. (11)

TRATAMIENTO EN EL SÍNDROME DE ASHERMAN:

Estrógenos son administrados en dosis mensuales, que pueden ser incrementadas: etinil-estradiol 0.1mg al día por 21 días, con una adición periódica de progestínicos (AMP 10 mg/día para los últimos 7 días) hasta que se produzca sangrado. (1) También se puede efectuar legrado para romper las sinequias y colocación de DIU. El tratamiento de elección es el rompimiento de las sinequias con visión directa usando el Histeroscopio. (23)

TRATAMIENTO EN EL ASPECTO PSICOLÓGICO:

Algunas pacientes probablemente tienen leves disturbios emocionales que causan anovulación y amenorrea, pero que no requieren de psicoterapia, sino que únicamente restablecimiento de la confianza y consejos adecuados. (5) Cosa contraria con lo que sucede con la inhibición hipotalámica producida por un disturbio emocional severo, para lo cual estaría indicado el (Citrato de Clomifen en dosis mencionadas anteriormente. (11).

TRATAMIENTO DE AMENORREA SUBSECUENTE A LA DESCONTINUACIÓN DE ANTICONCEPTIVOS:

La causa de amenorrea de tal origen parece ser un trastorno funcional de la glándula pituitaria. Esta causa de amenorrea en la mayor parte de pacientes se hace necesaria la inducción de la ovulación. Hasta hace poco tiempo, una pequeña pero efectiva terapia fue aprovechable para este grupo de pacientes. Irradiación hipofisaria, administración de pequeñas dosis de estrógeno y progesterona, tuvieron poco éxito. Pero la terapia que está siendo aprovechada es con la bromocriptina, de la cual hablaremos más adelante. Lo que hay que hacer notar es lo que habíamos dicho al desarrollar el tema en la página 19, que en el 99% de las mujeres que descontinúan el anticonceptivo tienen el apareamiento de menstruaciones luego de transcurridos 6 meses.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE AMENORREA-GALACTORREA:

Para pacientes con hiperprolactinemia, pero sin tumor hipofisario, la bromocriptina es el tratamiento de elección, mejor que el clomifeno o las gonadotropinas exógenas. (21) La Bromocriptina parece trabajar inhibiendo la liberación de prolactina, o incrementando los factores inhibidores de la misma, suprimiendo así la galactorrea, e induciendo la ovulación o el embarazo. (11)

Además, la bromocriptina es utilizada luego de irradiación de cobalto en pacientes con microadenomas hipofisarios.

También se tienen como tratamiento de la hiperprolactinemia los antagonistas de la serotonina. En un estudio efectuado recientemente por Pier Giorgio Crosignani y Col. (22) fundamentan que la serotonina precursora del L-triptofano incrementa en el

plasma los valores de los factores liberadores de prolactina, esta es la metiserquina. La metergolina, otro antagonista de la serotonina, disminuye los valores basales de la hormona liberadora de tirotrópina; estimula la liberación de prolactina en sujetos normales y los baja en sujetos acromegálicos. Se ha presentado también que al haber niveles bajos de factor liberador de prolactina suprime la lactancia puerperal en las pacientes.

El control psicológico de la secreción de factor liberador de prolactina envuelve dos sistemas neuronales opositores, uno estimulador, que es el serotoninérgico y otro inhibidor que es el dopaminérgico.

Queda establecido que la disminución en el plasma de los valores de factor liberador de prolactina pueden ser obtenidos en pacientes con amenorrea-galactorrea por la administración de dopamina agonista, como la bromocriptina. Se descubrió además que la metergolina es grandemente efectiva en la supresión de la lactancia puerperal cuando se administra por poco tiempo, como por ejemplo 5 días. (22)

El tratamiento con antiserotonínicos provoca un claro ejemplo antiprolactinéxico en el estado normal, en el puerperio, y en acromegalia. Sin embargo, el presente estudio demostró que en la amenorrea-galactorrea el efecto de este tratamiento es muy inconstante y generalmente pobre. Puesto que todos los pacientes con este síndrome responden a la dopaminérgica estimulación con bromocriptina.

TRATAMIENTO PARA TUMORES HIPOFISARIOS:

Con la utilización de ensayos de prolactina sérica y el incremento en la técnica politomográfica, la asociación amenorrea secundaria y pequeños tumores hipofisarios (microadenomas de cinco a diez mm.; de diámetro) está siendo reconocida más frecuentemente.

Hay que tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1.- Politomografía y prolactina anormal y elevada respectivamente:
 - Si el neumoencefalograma indica la presencia de tumor la microcirugía transfenoidal es posible.
 - Si el neumoencefalograma es normal pero la prolactina es muy elevada y la función de la hipófisis anterior es debil, debe ejecutarse la microcirugía.
 - Si el neumoencefalograma es normal y la prolactina es moderadamente elevada (20-50ng/ml), la decisión es difícil; la microcirugía es apropiada. Y si la politomografía es también mínimamente anormal el tratamiento con alcaloides es también apropiado.

TRABAJO DE CAMPO

METODOLOGIA:

Para efectuar este trabajo se tomaron los casos de pacientes con Amenorrea Secundaria existentes en el último libro de registros de la Clínica de Infertilidad, del Departamento de Ginecología del Hospital General San Juan de Dios; entre el período Junio 1978-1979. No siendo el número de casos estudiados el total, ya que el primer libro de registros de la clínica se extravió.

Para el estudio de los 40 casos en mención, se tomaron las siguientes variantes: edad, motivo de consulta, antecedentes de uso previo de anticonceptivos, diagnóstico, antecedentes gineco-obstétricos, biopsias de endometrio y tratamiento.

Los datos de estas variantes fueron obtenidos en la revisión que se hizo de los registros clínicos de todas las pacientes. Dado al extravío antes mencionado, se considera que el número de pacientes estudiadas no es significativo para dar una incidencia exacta de Amenorrea Secundaria.

TABLA No. 1

Años	Casos	%
11 - 15		
16 - 20	13	32.5
21 - 25	12	30.0
26 - 30	10	25.0
31 - 35	4	10.0
36 - 40	1	2.5
41 y más		
TOTAL	40	100.0%

La tabla anterior nos indica que hay una máxima frecuencia de edad en el intervalo 16 y 20 con un 32.5%.

TABLA No. 2

MOTIVO DE CONSULTA

Consulta	Casos	%
Amenorrea de más de dos meses de evolución	35	87.5
Infertilidad	5	12.5
TOTAL	40	100.0%

La tabla anterior nos indica que el motivo de consulta en un 87.5% es de amenorrea secundaria, y un mínimo 12.5% por infertilidad.

TABLA No. 3

ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

MENARQUIA

Años	Casos	%
9 - 11	6	15.0
12 - 14	27	67.5
15 - 17	7	17.5
18 - 20		
TOTAL	40	100.0%

Esta tabla nos indica que el mayor intervalo de edades en las cuales se presenta la menarquia es de 12 y 14 con un 67.5%

TABLA No. 4

PARIDAD

Hijos	Casos	%
Nuliparas	26	65.0
1 - 3	5	12.5
3 y más	9	22.5
TOTAL	40	100.0%

La presente tabla nos indica que un gran porcentaje de las pacientes estudiadas (65%) fueron nulíparas, seguidas de un 22.5% con paridad de 3 y más hijos.

TABLA No. 5

USO PREVIO DE ANTICONCEPTIVOS

Uso de Anticonceptivos	Casos	%
En los últimos 6 meses	11	27.5
No uso de anticonceptivos	10	25.0
No se reporta si usan o no	13	32.5
Anticoncep. de depósito	6	15.0
TOTAL	40	100.0%

Esta tabla nos da a entender el mal manejo que se lleva en la realización de la entrevista con la paciente, pues en un 32.5% no se reporta el uso o no de anticonceptivos orales o de depósito. Progesterona o algún derivado en aceite.

TABLA No. 6

EXAMENES

Prueb. Sup. Progesterona	Casos	%
Positiva	25	83.3
Negativa	5	16.6
TOTAL	30	99.9%

Esta tabla nos indica que la mayor parte de las pacientes estudiadas tuvieron positiva la prueba de supresión de progesterona en un 83.3% de un total de 30.

TABLA No. 7

Gravindex	Casos	%
Positiva	3	15.8
Negativa	16	84.2
TOTAL	19	100.0%

Esta tabla nos indica como es de esperar un más alto porcentaje de negatividad del gravindex como es un 84.2%

TABLA No. 8

Biopsia de Endometrio	Casos	%
Tipo Secretor	11	84.6%
Tipo Proliferativo	2	15.3%
TOTAL	13	99.9%

El resultado que esta tabla nos indica es muy importante ya que se reportan 11 casos en que la biopsia de endometrio es de tipo secretor, lo cual es un poco contradictorio ya que la prueba de supresión de progesterona fue negativa en 25 casos.

TABLA No. 9

DIAGNOSTICOS ENCONTRADOS

Diagnóstico	Casos	%
S. de Asherman	5	12.5
Ameno. post-píldora	11	27.5
Ameno. sec. a anti-concep. de depósito	8	20.0
Embarazos	3	7.5
Dif. eje hipotálamo-hipofisario (c)	9	22.5
Sin diagnóstico claro	4	10.0
TOTAL	40	100.0%

El cuadro anterior nos da a conocer los diagnósticos encontrados en las pacientes estudiadas y nos indica que la amenorrea post-píldora es la más frecuente con un 27.5% luego le sigue la disfunción hipotálamo hipofisario con un 22.5%

(c) Diagnóstico asumido al no haber antecedentes de ingesta de anticonceptivos y con respuesta positiva a la prueba de supresión de progesterona.

TABLA No. 7
TRATAMIENTO

Tratamiento	Casos	%
Induc. de ovulación:		
Clomifeno	5	12.5
Clomifeno más HCG	1	2.5
Píldoras secuenciales		
Tipo Progyluton	8	20.0
Síndrome de Asherman (5)	5	12.5
No tratamiento	16	40.0
No hay datos	4	10.0
TOTAL	40	100.0

El cuadro anterior nos indica que la mayor parte de las pacientes estudiadas no han recibido tratamiento aún esto representa un 40%. Y las pacientes tratadas con píldoras secuenciales representan un 20%.

(5) Estas cinco pacientes con Síndrome Asherman han menstruado todas con tratamiento de: Legrado-DIU-estrógenos y progesterona.

- 1.- El clomifeno es un medicamento eficaz para la inducción de la ovulación.
- 2.- Los grupos etáreos maternos en los cuales prevaleció más el problema de amenorrea secundaria fueron los comprendidos entre 16 y 20 años 21 y 25. O sea que la mayoría de pacientes están entre la edad aceptada como adecuada para la reproducción aunque hayan sido solamente 5 pacientes las consultadas por infertilidad.
- 3.- La mayoría de pacientes en un 65% eran multíparas.
- 4.- El 67.5% presentaron menarquia entre los 12 y 14 años.
- 5.- Hay deficiencia en la ejecución de la entrevista o anamnesis en las pacientes ya que en el 52.5% del total no se supo si utilizan o no anticonceptivos.
- 6.- A pesar de que en un 83.3% la prueba de Supresión de Progesterona fue positiva, un total de 11 pacientes reportaron un endometrio secretor.
- 7.- El Factor Liberador de Prolactina disminuye con buenos resultados, con la administración de Bromocriptina.
- 8.- Pacientes de los 5 casos atendidos quedaron embarazadas.
- 9.- El diagnóstico más frecuentemente encontrado fue el de Amenorrea post-píldora que fue un 27.5% seguido de una disfunción en el eje hipotálamo-hipofisario en un 22.5% que pudo haber sido mayor en un estudio más completo, ya que el factor endócrino es quizás más importante.

- 10.- De las pacientes que han recibido diagnóstico un 57% ha recibido Píldoras secuenciales de tipo Estrógeno y Progesterona.
- 11.- El procedimiento que se efectúa en cuanto al seguimiento clínico y terapéutico es el adecuado para la mayoría de las pacientes estudiadas según la indicación dictada por los recursos bibliográficos con que se contó.
- 12.- La Amenorrea Secundaria debe ser considerada siempre como síntoma, no como enfermedad.

RECOMENDACIONES

- 1.- Efectuar de mejor manera la anamnesis de las pacientes consultadas para que se tengan mejores parámetros comparativos y así resolver mejor el problema.
- 2.- Que no se deje esperar mucho tiempo el tratamiento específico para cada paciente.
- 3.- Efectuar como procedimiento de rutina la Biopsia Endometrial.
- 4.- Se recomienda hacer un buen diagnóstico etiológico antes de planear algún tratamiento que se crea ser el más indicado.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- FARBER M.: Evaluation of Secondary Amenorrhea. Clin. Obs. and Gyn, Vol 20, No.4, December 1977.
- 2.- RIVERA E.: Amenorrhea. Therapeutic Ed. 1977.
- 3.- UDESKY J.: Ovulation in Lactating Women. Am. J. Obst & Gyne. Vol 59, No.4. April 1959.
- 4.- Keettel W.: Endocrine Studies of Lactation Amenorrhea. Am. J. Obst & Gyne. Vol 82. No. 5 1960.
- 5.- Wall R.: Factores de infecundidad y su Diagnóstico. Clin. Obst. y Ginec. Dic- 1969.
- 6.- SCOTT J., BRENNER P., KLETZKY O., MOSHELL D.: Factors Affecting Pituitary Gonadotropin Function in Users of Oral Contraceptive Steroids. Am. J. Obst & Gyne. 130:817 April 1978.
- 7.- RIVERA R., RUJZ M., PEREZ G., GAITAN J: Fisiopatología de la Amenorrea Provocada por Acetato de Medroxiprogesterona. Gine. y Obst. de México Vol 42, No.254 Diciembre 1977.
- 8.- JEFFERIES W.: Glándulas Endocrinas no Gonadales. Clin. Obst y Ginec. Marzo 65.
- 9.- HAESSLEIN H., LAMB E.: Pituitary Tumors in Patients with Secondary Amenorrhea. Am. J. Obst & Gyne. July 15, 1976.
- 10.- NELSON D., THORN G.: Enfermedades del Lóbulo Anterior de la Hipófisis. Med. Int. Harrison Ed. 4 Tomo I Cap. 87.

- 11.- TAYMOR M.: Evaluation of Anovulatory Cycles and Induction of Ovulation. Clin. Obstet & Gynecol, Vol. 22, No.1 March. 1979
- 12.- LACHELON G., YEN S.: Hypothalamic Chronic Anovulation Am. J. Obstet. Gynecol. 130: 825 April 1, 1978.
- 13.- KLETZKY O., DAVAJAN V., NAKAMURA R., THORNEYCROFT J., MOSHELL R.: Clinical Categorization of Patients with Secondary Amenorrhea Using Progesterone - Induced Uterine Bleeding and Measurement of Serum Gonadotropin Levels. Am. J. Obstet. Gynecol March 1975.
- 14.- ALTCHER A.: Premature Menopause and Polycystic Ovaries. Vol. 20 No. 3 P. 647-648 September 1977.
- 15.- ZARATE A., CANALES E.: Prolactin: Secreción en condiciones Fisiológicas y en Patología. Ginec. Obstet. de México Vol. 33 No. 195. Enero 1973.
- 16.- MARCH CH., MOSHELL D., KLETZKY O., ISRAEL R., DAVAJAN V., NAKAMURA R.: Galactorrhea and pituitary tumors in postpill and non-postpill secondary amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol. 134:45 May 1979.
- 17.- COHEN G., DOREMAN S., NORWOOD CH.: Tomographic Diagnosis of Pituitary Microadenomas Forbes-Albright Syndrome (Amenorrhea-Galactorrhea). Am. J. Obstet. Gynecol. 130:822 April 1978
- 18.- VILLANUEVA A/ BRAVO J.: Amenorrea y Galactorrea con Hipotiroidismo Post-Parto. Ginecología y Obstetricia de México Vol. 32. No. 194 Diciembre 1972

19.- DEVOTO E., BUNOUT D.: Síndrome de Galactorrea: Experiencia Clínica en 76 casos. Revista Médica de Chile 107:313 1979.

20.- KRUPP M.: Medical Diagnosis and Treatment. 1976 P, 688-693.

21.- SHEARMEN R., FRASER J: Impact of New Diagnostic Methods on the Differential Diagnosis and Treatment of Secondary Amenorrhea. Rev. The Lancet. June 4 1977.

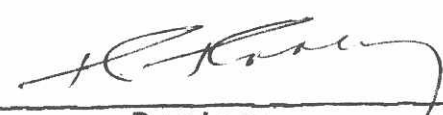
22.- CROSGNANI P., PERACCHI M., LOMBOSO G., RESCHING E., MATTEO A., CACCAMO A., D'ALBERTON A., Antiserotonin Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea Long-Term Follow-up with Metergoline, Methysergide, and Cyproheptadine. Am. J. Obstet. Gynecol. 132:307 1978.

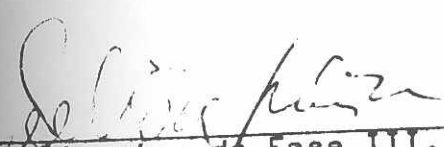
23.- SPEROFF L., GLASS R.: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. July 1978. P. 93-121. Second Edition.

24.- NOVAK E., JONES G., JONES H.: Amenorrhea. Tratado de Ginecología. Ed. 5., Cap. 30., 1977.

~~Revista Médica de Chile~~
Br. Mario Enrique Prado Quintanilla

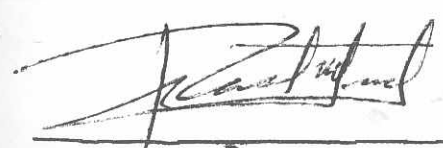

Dr. Haroldo López Villagrán


Revisor
Dr. Rodolfo Robles H.


Director de Fase III.
Dr. Julio De León M.


Secretario General
Dr. Raúl Castillo R.

Vo.Bo.


Decano