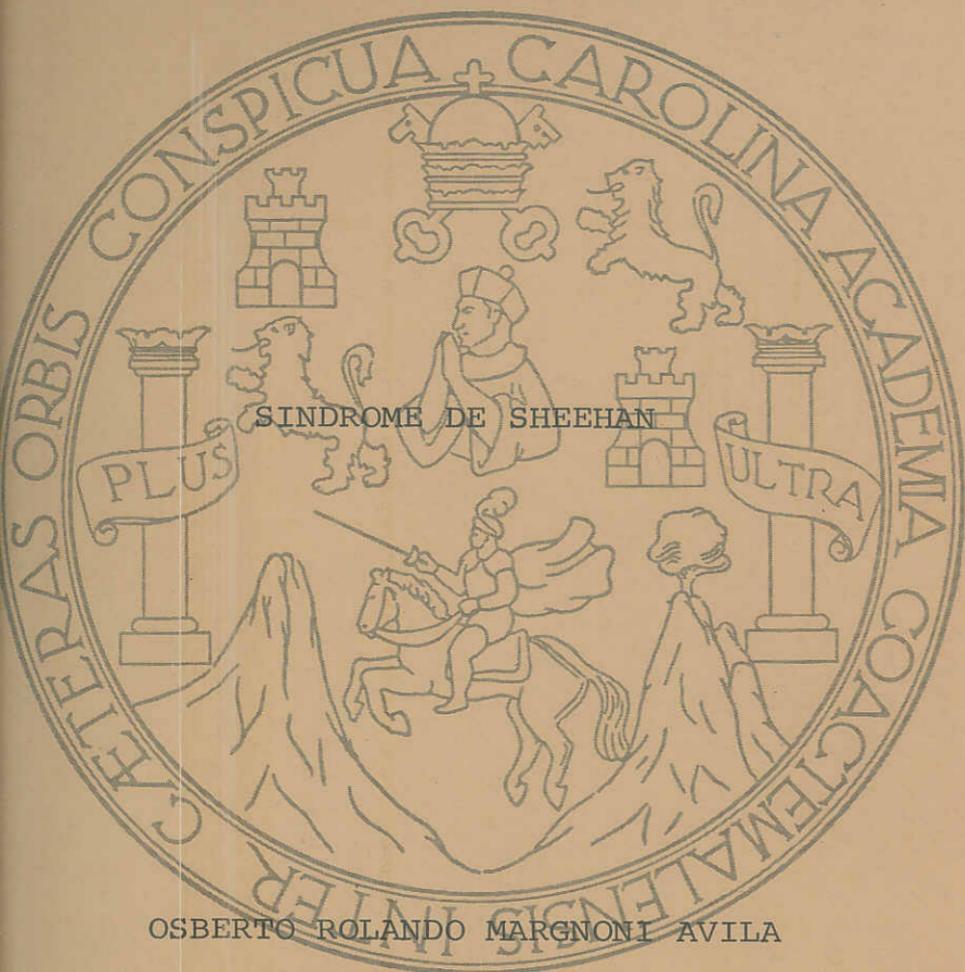


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



Guatemala, Abril de 1981

## CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. GENERALIDADES
- IV. PRESENTACION DE CASOS
- V. RESULTADOS
- VI. ANALISIS Y DISCUSION
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. RECOMENDACIONES
- IX. BIBLIOGRAFIA

## I. INTRODUCCION

A pesar que el Síndrome de necrosis pituitaria postparto fue claramente definida como tal por Sheehan en 1937, aún en el momento actual y nuestro medio, su difusión sigue siendo limitada y el conocimiento de sus características escaso.

Esta situación incide negativamente en la calidad de la atención brindada a los pacientes afectados de este síndrome y es responsable al menos en parte, a mi juicio, de su esporádico e ineficiente diagnóstico, su tratamiento inadecuado y tardío, evolución tórpida y pronóstico pobre.

Es mi inquietud definir en lo posible el conocimiento sobre el síndrome de Sheehan en nuestro medio, investigando al máximo la literatura disponible y efectuar un juicio crítico sobre las bases científicas idóneas y acerca de su diagnóstico y manejo en el Hospital General San Juan de Dios.

## II. OBJETIVOS

1. Fomentar la adquisición de conocimientos, habilidades y actitudes favorables al desarrollo de la investigación científica -- como elemento esencial de una práctica -- profesional.
2. Cumplir con los fines últimos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, investigando, interpretando y enunciando la problemática de salud del país.
3. Crear elementos de juicio necesarios en base de una información científica del nivel y estructura de salud del país.
4. Presentar el estudio de los casos de Síndrome de Sheehan registrados en el Hospital General San Juan de Dios hasta Diciembre de 1980.
5. Dar a conocer la existencia y características del problema del Síndrome de Sheehan como una entidad clínica definida cuyo diagnóstico y tratamiento adecuados, -- significará beneficio para los pacientes que lleguen a sufrir de este síndrome.
6. Cumplir con el artículo 110 de los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, satisfaciendo el requisito de presentar tesis de graduación de Médico y Cirujano.

## III. GENERALIDADES

### HIPOFISIS NORMAL

#### Embriología:

La hipófisis se desarrolla de 2 partes -- por completo distintas a saber: 1) evaginación ectodérmica del estomodeo inmediatamente por delante de la membrana bucofaringea llamada Bolsa de Rathke; y 2) prolongación descendente del diencéfalo: el infundíbulo (1,3,20).

En el embrión de 3 semanas de edad, aproximadamente, la Bolsa de Rathke se presenta -- como evaginación del estomodeo, y posteriormente crece en dirección dorsal hacia el infundíbulo. De cuando en cuando, persiste una pequeña porción de esta bolsa en la pared de la faringe (hipófisis faringea) (20).-

Al continuar el desarrollo, las células de la pared anterior de la bolsa de Rathke, -- aumentan rápidamente de número y forman el lóbulo anterior de la hipófisis o adenohipófisis. En la etapa ulterior, una pequeña prolongación de este lóbulo, la pars tuberalis o pars tuberal, crece a lo largo del infundíbulo y por último lo rodea. La pared posterior de la bolsa de Rathke se convierte en la pars intermedia, que en ser humano parece tener poca importancia. En el adulto se ha obliterado la cavidad de la bolsa, aunque en ocasiones, queda una hendidura estrecha. (20).

El infundíbulo origina el pedículo o tallo y la pars nervosa o lóbulo posterior de la hipófisis, también llamada neurohipófisis. Consiste en células de la neuroglia que anteriormente se convierten por diferenciación en los llamados Pituicitos. Además, incluye cierto número de fibras nerviosas que provienen de la región hipotalámica del diencefalo y llegan a la glándula (20).

Cuando en fetos de mamíferos se extirpa la hipófisis, se trastorna la diferenciación del tiroides y metabolismo de los carbohidratos, sin embargo, no se ha descrito retardo del crecimiento (20).-

Un resto no raro de la bolsa de Rathke, es el craneofaringeoma o Tumor de la Bolsa de Rathke. Estos tumores son intracraneales y los síntomas muy semejantes a los causados por los tumores del lóbulo anterior de la hipófisis. Los síntomas suelen comenzar antes de los 15 años de edad.

#### Anatomía:

La hipófisis se relaciona estrechamente con el hipotálamo principalmente mediante la eminencia media. En el adulto la hipófisis pesa de 0.4 - 0.9 grs. en promedio; su peso tiende a disminuir según la edad. La glándula se halla en la silla turca y está recubierta por arriba por el diafragma pituitario que proviene de la duramadre. El tallo hipofisiario perfora el diafragma y une la

hipófisis con el hipotálamo; contiene las fibras neurosecretoras, que pasan de los núcleos paraventriculares y supraópticos a la parte posterior de la hipófisis (neurohipófisis).

En clínica, la anatomía macroscópica de la hipófisis es la anatomía de la silla turca, los cambios radiográficos en esta estructura demuestran aumento de volumen de la hipófisis, en forma de aumento de las mediciones lineales de la silla y erosión, desmineralización o desplazamiento de sus límites óseos. La silla normal puede ser oval, redonda o aplanada. En adultos normales el diámetro anteroposterior (plano sagital) no debe ser mayor de 17 mm., el vertical no mayor de 14 mm. y la anchura (proyección frontal) 19 mm. (18).

La adenohipófisis se divide a su vez en: pars distalis (antes lóbulo anterior), pars tuberalis o infundibularis y pars intermedia (antes lóbulo medio). La neurohipófisis está constituida por pars neurales (antes lóbulo posterior) y pars infundibularis. Las porciones tuberalis e infundibularis de la adenohipófisis y la infundibularis de la neurohipófisis forman el tallo pituitario que conecta con el hipotálamo.

Las relaciones que tiene, la principal es con el quiasma óptico para la explicación correcta de la variable sintomatología neurológica con que evolucionan algunos procesos hipofisarios.

La aportación sanguínea se hace en parte por las arterias hipofisiarias superiores, procedentes de la carótida interna y de la arteria comunicante posterior. Dichas arterias irrigan el tallo hipofisiario para penetrar luego en la pars distalis de la adenohipófisis y terminar en sus sinusoides, formando por medio de ellos una amplia red capilar. Otra fuente de irrigación pituitaria son las arterias hipofisiarias anteriores que también parten de la carótida interna, atraviesan la cápsula hipofisiaria y riegan la porción intrasellar, estableciendo anastomosis con el sistema hipofisiario antes mencionado. En conjunto la irrigación pituitaria es muy rica; la sangre venosa retorna por medio de las venas capsulares hacia el seno cavernoso.

Además de la irrigación anterior se mencionan los "vasos especiales" y el "sistema portal de la hipófisis" (1, 16, 17).

Los vasos especiales se originan a partir de ambas arterias hipofisiarias en la región del Tuba Cinerum, presenta asas de tipo glomerular, penetran en el tallo pituitario (porción neural) y se anastomosan con la red capilar del hipotálamo. Mayor importancia tiene el sistema venoso portal de la hipófisis, su nombre se basa en la similitud con el sistema portal del hígado. Nace de las vénulas de gran calibre existentes a nivel del tallo pituitario y se vacían en las sinusoides de la pars distalis de la --

adenohipófisis, esta porción de la glándula recibe por tanto, sangre de las arterias hipofisiarias (anterior y superior) y además de las vénulas portales. Como quiera que estas últimas proceden de las venas del tallo hipofisiario y éstas a su vez se anastomosan con las hipotalámicas resulta que la sangre del hipotálamo alcanza fácilmente la adenohipófisis. Este hecho tiene gran importancia fisiológica en la regulación hipotalámica de la adenohipófisis. Respecto al sentido de la corriente portal se sabe que: 1) a nivel de la eminencia media terminan en íntimo contacto con los capilares de este particular sistema porta las dilataciones axónicas de los diversos núcleos hipotalámicos repletos de sustancias de neurosecreción capaces de influir sobre las secreciones hipofisiarias. 2) La sección del tallo hipofisiario, experimental en los animales y terapéutico en el ser humano, va seguida de la insuficiencia gonadal, pereza tiroidea, involución suprarrenal y falta de crecimiento, consecuencias todas ellas menos acentuadas que cuando se destruye la hipófisis. Si los vasos portales se regeneran, las funciones hipofisiarias se normalizan. 3) los trasplantes de la hipófisis demuestran en forma concluyente, la importancia de la irrigación del sistema portal, ya que aunque se implante una nueva glándula, mientras no haya esta irrigación, no habrá funcionamiento de ésta.

### Histología:

La glándula hipofisiaria está rodeada de una cápsula conjuntiva. El parénquima se compone de las diversas porciones antes mencionadas, cuya estructura microscópica es la siguiente: Adenohipófisis: a) Pars distalis: cordones y nidos de células epiteliales, separadas por una rica red capilar de tipo sinusoidal, las células epiteliales, tienen afinidad a colorantes y de allí que se clasificaron así: cromófilas y cromófobas; las primeras se dividen en acidófilas y basófilas. Con la histoquímica, inmunofluorescencia y microscopio electrónico se ha admitido un tipo celular particular para cada hormona adenohipofisiaria así: Somatotropas: hormona del crecimiento, lactotropas para prolactina, tiotropas para la hormona estimulante del tiroides, gonadotropas para la LH y FSH, corticotropas para ACTH, melanotropas para MSH y por último las células no secretoras.

Los tipos celulares clásicos son: Células cromófobas: o principales, se pueden tornar cromófilas (por lo que algunos las llaman células de reserva), su protoplasma tiene muchas granulaciones mitocondriales. Células acidófilas, oxifílicas o eosinófilas: forma oval o poliédrica, protoplasma grande, núcleo redondo excéntrico, excreta hormona del crecimiento y prolactina. Células basófilas: mayores que las acidófilas, protoplasma con algunas vacuolas, se les atribuye la se-

creción de TSH, gonadotrofinas y talvez MSH. En los castrados se han visto células basófilas especiales, vacuoladas en forma de anillo de sello. b) Pars tuberalis: tiene solamente basófilas escasas. c) Pars intermedia: poco desarrollada. Neurohipófisis: constituida por fibras nerviosas, amielínicas, células gliales, fibras gliales, vasos sanguíneos y tejido conjuntivo. Las células gliales son distintas de las del cerebro y se designan como Pituicitos de Bucy, también están los cuerpos de Herring que son dilataciones de las fibras nerviosas, repletas de secreción.

### Hormonas Hipofisiarias:

| <u>Hormona.</u>                   | <u>Naturaleza</u> | <u>Células que la segregan</u> | <u>Acción primordial</u>  |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------|---|
| Somatotropi<br>na ( HC )          | Polipéptido       | Eosinófilas                    | Favorece el creci -<br>miento del esquele-<br>to y el aumento del<br>peso.  |
| Corticotro-<br>pina (ACTH)        | Polipéptido       | Basófilas                      | Estimulan la frac--<br>ción glucocorticoi-<br>de y androgénica de<br>la corteza suprarre-<br>nal.                       |
| Foliculoes-<br>timulante<br>(FSH) | Glicoprotei<br>na | Basófilas                      | Fomenta el creci- -<br>miento del folículo<br>de De Graaf; la pro<br>ducción de estroge-<br>nos y espermatogéne<br>sis. |
| Luteostimu-<br>lante (LH)         | Glicoprotei<br>na | Basófilas                      | Formación del cuer-<br>po lúteo y progeste<br>rona, secreción de-<br>testosterona en el-<br>varón.                      |

- 10 -

| <u>Hormona</u>        | <u>Naturaleza</u> | <u>Células que la segregan</u> | <u>Acción primordial</u>  |
|-----------------------|-------------------|--------------------------------|---|
| Prolactina            | Proteohormo<br>na | Eosinófilas                    | Estímulo de la secre-<br>ción láctea.                           |
| Tirotropina<br>(TSH)  | Glicoprotei<br>na | Basófilas                      | Hiperplasia tiroidea<br>y síntesis de tiroxi<br>na.             |
| Melanotropia<br>(MSH) | Polipéptido       | Basófilas                      | Fomenta la pigmenta-<br>ción melánica (more-<br>na) de la piel. |

- 11 -

La oxitocina y la antidiurética son excreciones del hipotálamo por la neurohipófisis o hipófisis posterior. La primera excita las contracciones uterinas, acelera el parto y confiere tono al músculo uterino, estimula la peristalsis intestinal, vesicular y pielouretral así como los alveolos galactóforos. La segunda favorece la reabsorción acuosa y eliminación salina del túbulo renal.

### Hipófisis y Embarazo:

La hipófisis sufre una marcada hipertrofia durante el embarazo, duplicando y aún triplicando su tamaño corriente (hasta 1.65-grs. de peso), este aumento se hace a expensas prácticamente del lóbulo anterior, tal hipertrofia explica los trastornos susceptibles de aparecer en el campo visual (hemianopsia bitemporal, paresia, amaurosis).

En el lóbulo anterior de la hipófisis aparecen las células del embarazo que permitirán certificar la gestación desde el punto de vista médico legal. Se acepta que las células del embarazo son acidófilas ("células de prolactina") y que al eliminar sus gránulos de secreción toman el aspecto de cromóforas. Serían pues, un estadio del ciclo secretorio de cromóforas a cromafines y de nuevo a cromóforos.

En cuanto a las hormonas hipofisiarias durante la gestación se observa lo siguiente:

I. Disminución o prácticamente desaparición de las gonadotropinas A y B, puesto que las gonadotropinas circulantes durante la gestación, que positivizan las reacciones biológicas son exclusivamente de origen coriónico.

II. Luteotrófica prácticamente se identifica con la prolactina y si en los primeros meses actuaría favoreciendo el sostenimien-

to del cuerpo amarillo que se transforma en el cuerpo lúteo de la gestación, se acepta que su real existencia y papel es en el postpartum, en el que, al actuar sobre una glándula mamaria preparada por los estrógenos y la progesterona desencadena la secreción láctea.

III. Hiperproducción de somatotrofina (hormona del crecimiento), esta explica los estados de pseudoacromegalismo que presentan las gestantes, que retrogradan en gran parte durante el parto: agrandamiento de los pies, manos y macizo frontal con gran crecimiento de la nariz. No olvidar que el factor similar es al producido por la placenta; factor lactógeno placentario (somatomamotropina coriónica).

IV. Hipersecreción de TSH, lo que explica la hipertrofia tiroidea gravídica.

V. Hiperproducción de hormona hiperglucemiante (somatostatina), de allí los trastornos en el metabolismo de los carbohidratos en la gestación.

VI. Hipersecreción de ACTH, se supone aumentada en la gravidez lo que explicaría la incrementada secreción de corticoides adrenales.

VII. MSH, su concentración aumenta en el embarazo, parece ser la responsable de la pigmentación cutánea que se produce en el pe-

zón y su aureola, en la línea media abdominal y a veces también en la cara (cloasma gravídico).

VIII. La oxitocina desempeña papel decisivo durante el fin del embarazo ya que actúa sobre la fibra muscular uterina - previamente sensibilizada por los estrógenos, desencadena la iniciación del parto.

IX. Vasopresina, se ha postulado que desencadenaría las gestaciones eclámpticas (15).

#### SINDROME DE SHEEHAN

##### DEFINICION:

Se le ha conocido por distintas sinonimias tales como Síndrome de Reye-Sheehan, Síndrome de Simmonds, Caquexia Hipofisiaria (mal llamada así), Distrofia marantogenital, Necrosis pituitaria postpartum, insuficiencia del lóbulo anterior de la hipófisis, Panhipopituitarismo; es el conjunto de signos y síntomas que traducen el fallo secretorio de las hormonas corticotropa, tirotrópica, gonadotrofinas, prolactina, melanoestimulante, elaboradas por la adenohipófisis, integrado por adinamia, palidez, anhidrosis, hipotensión arterial, frialdad corporal, amenorrea y apatía que en algunos casos es fatal por coma secundario al daño hipofisiario. Incide mucho más a menudo en mujeres y su causa más

común son las lesiones hipofisiarias isquémicas necróticas que acontecen tras de partos que depararon copiosas hemorragias (que en 1937 Sheehan los vinculó como causa más común).

##### GENERALIDADES:

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en multiparas (24), el sexo que se afecta más es el femenino, entre 30 y 45 años.

##### ETIOPATOGENIA

Necrosis Isquémica de la adenohipófisis: Durante el embarazo, (como se indicó anteriormente), la hipófisis sufre una importante hipertrofia y durante el puerperio experimenta rápida involución. Si a este factor fisiológico se añade un choque o colapso circulatorio, sufrido en estas circunstancias por diversas causas (grandes hemorragias, sepsis), los vasos hipofisarios pueden trombosarse y la glándula sufrir en consecuencia un proceso de necrosis. Como resultado de la severa hipotensión que ocasionalmente acompaña a la hemorragia postpartum, es sugerido que el espasmo vascular es de ambas redes vasculares, portal y directo: el espasmo continúa por varias horas y la necrosis de la pituitaria ocurre. La trombosis notada en la vasculatura se cree sea secundaria subsecuente al flujo sanguíneo en las áreas infartadas después que el espasmo vascular ha sido corregido (24). Para que aparezca el cuadro del hipopituitarismo, es necesario que se destruya por lo menos de dos a tres cuartos del lóbulo ante

rior de la hipófisis, cuando se necrosa prácticamente todo el lóbulo anterior la insuficiencia es grave. No existe relación entre la gravedad y la duración de la hemorragia o del choque y la aparición subsiguiente del síndrome de Sheehan. La diabetes mellitus parece predisponer a la necrosis pituitaria (3, 12).

Tumores Hipotálamo-hipofisiarios: Principalmente el adenoma cromóforo, entre los 40 y 50 años. El craneofaringeoma es más propio de la juventud y de la adolescencia, por esa razón origina con mayor frecuencia el cuadro de enanismo hipofisiario.

Procesos de Fibrosis y Degeneración: Principalmente cuando ocurre necrosis o granulomas de diversos tipos. En algunas ocasiones la fibrosis es tan retráctil que al efectuar la necropsia no se encuentra en la silla turca más que una lengüeta finísima de tejido fibroso que pasa inadvertida.

Granulomas: Principalmente de etiología tuberculosa, también se han visto casos de sarcoidosis, infiltración leucémica y las micosis.

Traumatismos: Principalmente secundarios a fracturas de la base del cráneo.

Hipofisectomía terapéutica: Con insuficiencia hipofisiaria subsecuente.

Secundaria a gastrectomía total o subtotal: -- Cuadro reversible, su etiopatogenia no dilucidada satisfactoriamente.

En síntesis, la más frecuente etiología es la necrosis isquémica postpartum, siguiéndole en orden de frecuencia los tumores.

#### ANATOMIA PATOLOGICA

Hipófisis: Necrosis en los casos postpartum recientes y fibrosis en los antiguos.

Tiroides: Tamaño reducido, vesículas pequeñas, tabiques o septos engrosados, algunas veces tiroides intensamente esclerosados.

Glándulas Suprarrenales: Corteza con intensa atrofia con lo que contraste el tamaño relativamente grande de la médula suprarrenal, ya no es posible diferenciar claramente las diversas zonas. La médula no sufre alteraciones de interés.

Gónadas: Ovarios pequeños, únicamente con folículos primordiales, no aparecen folículos de De Graaf ni los cuerpos amarillos. Los genitales internos (útero, vagina, trompas, etc) sufren una intensa atrofia sobre todo del endometrio. Los testículos son de tamaño reducido, contienen únicamente células de sostén o de Sertoli y espermatogonias, las de Leyding han desaparecido.

Páncreas: Los islotes de Langerhans destacan intensamente entre el resto del tejido pancreático atrofiado.

#### CUADRO CLINICO:

Hemorragia vaginal, parto distócico, acompañado de choque o colapso circulatorio, luego no existe lactancia materna, luego la astenia propia del período puerperal se acentúa. La menstruación ya no reaparece o bien se va haciendo escasa hasta desaparecer. Pérdida de vello pubiano y axilar. Sensibilidad intensa al frío.

#### ANALISIS DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS:

Facies inexpresiva, a veces discreto edema de párpados y raíz nasal. La piel es blanca, alabastrina muy despigmentada y fina al tacto aunque en ocasiones presenta cierta aspereza y discreta descamación. La secreción sudoral y sebácea disminuyen. La despigmentación afecta sobre todo el pezón, las aureolas mamarias, los órganos genitales externos, la línea negra y la región perianal; en la mujer la pigmentación genital externa depende sobre todo de los estrógenos que son capaces de restituirla en las enfermas pituitarias. La palidez de los hipopituitarios depende además de la anemia que suele sufrir y de una disminución de la circulación tegumentaria. El vello pubiano cae o deja de crecer después de haber sido rasurado para el momento del parto, es característico que

desaparezca antes el vello axilar que el pubiano, las cejas empobrecen o caen del todo. En los hombres la barba y el bigote se tornan raros o caen del todo. Las uñas son delgadas, secas y quebradizas; suele existir hipotermias incluso de 34 grados centígrados y en las fases finales comatosas la temperatura rectal puede ser sólo de 27 grados. El peso corporal suele conservarse dentro de los límites normales. La presencia de la obesidad habla en favor de una participación hipotalámica, la cual queda confirmada si además se presenta una diabetes insípida. El psiquismo se embota progresivamente y en el EEG pueden hallarse ondas lentas tipo delta. El pulso es lento y poco lleno. Hay constipación atónica. La sangre denota eritropenias con tendencia a la macrocitosis y leucopenia.

#### GLANDULAS ENDOCRINAS PERIFERICAS:

Gónadas: Atrofia progresiva, hipogonadismo hipogonadotrófico. La gonadotropina de las 24 horas se reduce a menos de 6 U; hipomenorrea y luego amenorrea constante. Intensa involución de los órganos genitales y atrofiados sus epitelios participa también la vagina. Al parecer la atrofia de la glándula mamaria, queda compensada por una lipomatosis. En las formas relativamente leves de insuficiencia adenohipofisiaria, se ha observado alguna vez una nueva gestación que suele ser de efecto muy beneficioso sobre la enfermedad, ya que durante el embarazo la hipófisis experimenta una notable hipertrofia. En el hombre aparece una disminu

ción y luego una pérdida de la libido y de potencia sexual.

Tiroides: Insuficiencia tiroidea secundaria, se disminuye el metabolismo basal, se reduce el yodo proteico del plasma y la fijación del yodo radiactivo. La prueba del TSH es estimular el tiroides con la hormona tirotrópica, se observa como la fijación del yodo radioactivo, antes disminuida se va acercando a los valores normales, mientras que en el mixedema primario no aumenta o a lo sumo, lo hace muy poco.

Suprarrenales: Los mineralocorticoides se conservan bastante intactos. La patogénesis de hipoaldosteronismo asociado con el hipopituitarismo es complejo, el mayor estímulo de la secreción de aldosterona en el hombre es por sistema renina angiotensina potasio, depleción de sodio y ACTH. Esto también es evidencia convincente que un factor pituitario es adicional como ACTH es necesario para la secreción de aldosterona. La respuesta de la aldosterona a la ACTH en hipopituitarismo sin embargo, es variable. También es demostrable una respuesta subnormal por algunos pacientes hipopituitarios. Se ha comprobado que con restricción de sodio, la respuesta de la aldosterona a la ACTH en hipopituitarismo es incrementada cuando la respuesta es comparada a la que se obtienen durante periodos de dieta normal con sodio. Algunas

evidencias han sugerido que el factor pituitario desconocido para la normal secreción de la aldosterona es la hormona del crecimiento (12). Sin embargo muchos estudios han demostrado -- que siguiendo a la hipofisectomía la hormona del crecimiento solitaria no retornará a la secreción normal. En adición, la deficiencia de la hormona del crecimiento únicamente, no resulta con hipoaldosteronismo. Algunas evidencias experimentales también han sugerido un -- rol de prolactina en el mantenimiento de secreción normal de aldosterona (12). La exploración de ACTH se encuentra en déficit; la concentración plasmática de ACTH está reducida; -- también lo está la reserva funcional de la adenohipófisis para aumentar la secreción de corticotropina frente a los diversos stress y -- frente a la disminución del nivel plasmático de cortisol (12).

Otras Hormonas: Déficit de hormona del crecimiento, esto coadyuva a la producción de la hipoglicemia y de la hipersensibilidad a la insulina; también por su carencia es la causa del balance nitrogenado negativo, así como la reducción de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal.

Fenómeno de Houssay: Cuando un diabético antiguo sufre en un momento determinado una necrosis hipofisiaria a la cual están predispuestos, su diabetes cura o experimenta una gran mejoría. Siempre que un diabético deje de requerir insulina o empieza a presentar frecuentes choques hipoglicémicos, hay que pensar en la posibilidad de que haya sufrido una necro--

sis adenohipofisiaria o cualquier otra lesión de dicha glándula (1).

Otros Sistemas: Sistema Nervioso: Cuando la causa de la afección es un tumor tiene gran cantidad de signos y síntomas.

Síntomas Psíquicos: Bradipsiquia, acompañado a veces, incluso con bradilalia, dificultad de concentración mental, fatiga psíquica fácil, intensa apatía y gran pobreza - - afectiva. Aparato circulatorio: Dilatación concéntrica del corazón, bradicardia, hipotensión, tonos cardíacos débiles, puntas - - cardíacas no palpables, disminución del voltaje de EKG con ondas T planas o negativas - y pulso parvus y tardus. En ocasiones el corazón es pequeño. Aparato Digestivo: Hipocidez gástrica o incluso aquilia histaminoresistente (consecuencia de la insuficiencia corticosuprarrenal), y estreñimiento - - pertinaz. Hematología: Anemia hipercroma, normocroma o hipocroma, a veces leucopenia - con linfocitosis y casi siempre eosinofilia.

#### FORMAS CLINICAS

Necrosis hipofisiaria post partum.

Insuficiencia pituitaria selectiva o parcial: falla una o varias funciones pero no todas.

Insuficiencia pituitaria incompleta: se conserva función sexual. Hipofisectomía: se

alteran así gonadotropinas, STH, luego TSH y - ACTH.

Formas latentes o subclínicas.

#### PERIODO TERMINAL

Coma Hipopituitario: Como causas desencadenantes se citan las infecciones interrecurrentes, anestesia, administración de insulina, administración de sedantes, al omitir tratamiento hormonal. El coma va precedido a veces por unos días de inquietud, gran debilidad, anorexia y vómitos. Luego aparecen la somnolencia, palabras confusas, y difícilmente inteligible, algunas contracciones musculares o incluso convulsiones generalizadas, para instaurarse en - 24 horas un estupor profundo, precedido a veces de delirio. El período inicial suele durar de 24 a 48 horas. La postura corporal que adoptan los enfermos recuerda a la del feto en el útero. Los reflejos suelen estar abolidos, es muy frecuente la hipotermia, aunque hay casos con temperatura normal o incluso elevada. - Las partes acras están frías, la fascies presenta gran palidez, la piel está muy fría, pálida y sin sudor, el pulso débil, pequeño y de frecuencia variable, en ocasiones se registran bradicardias hasta de 30 pulsaciones por minuto, la presión arterial suele ser baja, los tonos cardíacos apagados y la respiración superficial. Su fisiopatología es explicada así: - a) el producto fundamentalmente por una intensa hipoglicemia. b) el ocasionado por una grave hipotensión. c) el genuinamente hipopituitario.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Anorexia Nerviosa

Mixedema Primario

Enfermedad de Addison

Vejez

Otros: Adenomas de Islotes de Langerhans -  
(por hipoglicemia).

Anemias Crónicas

Hipogonadismo Primario

Insuficiencia Adenohipofisiaria fun-  
cional

Malnutrición Crónica.

DIAGNOSTICO

Se lleva a cabo mediante dos líneas:

A. evidencia de una posible causa de daño pituitario y B. evidencia por laboratorio de deficiencias hormonales, enzimáticas y distintas pruebas farmacológicas. La gran mayoría de casos de insuficiencia pituitaria del adulto es resultado de una necrosis pituitaria postpartum o por un tumor.

Laboratorios: Los estudios de tolerancia a los carbohidratos y la insulina son relativamente no específicos y pueden ser peligrosos. Se llevan a cabo así: Un test para evaluar la reserva pituitaria de ACTH, GH, PRL, TSH, LH y FSH puede ser útil. Un test de estimulación secuencial consiste en inducir hipoglicemia con insulina mientras que GH, PRL y cortisol son medidos siguiendo dos horas más tarde por estimulación con GnRH y TRH mientras que LH, FSH, TSH y PRL-

son medidos, parece ser usado clínicamente para hacer diagnóstico de hipopituitarismo. Seguido a la estimulación, las hormonas medidas en este estudio, están debajo de los límites normales.

Esfera tiroidea: Es medida mediante los niveles de T3 (triyodotironina), normal de 25-35 mcgr%; T4 (tetrayodotironina), normal 5-13 mcgr%, esta última estima indirectamente la cantidad de tiroxina total en el suero, por medio de la proteína acopladora de Murphy.

Esfera Adrenal: Se explora principalmente por mediciones de 17 cetoesteroides (normal no menor de 2 mg/día) y 17 hidroxisteroides (normal no menor de 4 mg/día) en orina recolectada durante 24 horas. Una prueba importante de excreción de ACTH es efectuando mediciones de 17 OH esteroides urinarios después de la administración de Metyrapona (750 mg cada 6 horas por 48 horas); por inhibición adrenal de la 11 beta hidroxilasa, esta droga disminuye la síntesis del cortisol, pero la suprarrenal continúa la excreción de 11 deoxicorticosteroides (un 17 OH esteroide), que pueden ser medidos en la orina. Teniendo una certeza adrenal capaz de responder a ACTH, la insuficiencia de tener un incremento en los corticosteroides urinarios después de la metyrapona es buena evidencia de inadecuada secreción de ACTH.

Esfera Gonadal: La secreción anormal de gonadotrofinas es responsable por la deficiente estimulación ovárica resultando en una secreción baja de estrógenos. Se evalúa mediante deter-

minaciones de 17 beta estadiol (E2), FSH, - LH. Ayuda también la toma del índice de maduración que enviará la cifra hacia las células parabasales (no estrógeno); también es útil la biopsia del endometrio para evaluar los cambios hormonales de éste.

Otros: La hormona del Crecimiento: Puede ser evaluada por mediciones en el plasma -- con inmunoensayo, ésta estará disminuida.

Comportamiento del seromucoide: Esta es una glicoproteína que se define por contener -- más de 4% en hexosaminas, sus propiedades -- bioquímicas se han analizado, aunque, su -- significado biológico es aún impreciso, como ocurre con casi todas las glicoproteínas, se piensa que procede del tejido conectivo -- por degradación de la sustancia colágena, -- aunque la mayor parte de la síntesis se realiza en el hígado, de ahí que sea en las hepatopatías donde se ha prestado mayor valor. En las cirrosis, excluidas las biliares hay un constante descenso, esto adquiere un interés extraordinario por el hecho -- de que este descenso sólo aparece en cuadros difícilmente confundibles, tales como Nefrosis pura, Mieloma Múltiple (sin complicaciones), Cáncer del tiroides, Insuficiencia Adenohipofisiaria, hipotiroidismo; este descenso en el hipotiroidismo y en la insuficiencia hipofisiaria parece estar en relación con el metabolismo de los mucopolisacáridos, que en mixedema se encuentran abundantemente en el tejido intersticial.

Betaglucoronidasa: Fermento de gran interés -- en las enfermedades del tiroides. El comportamiento de esta enzima en la insuficiencia hipofisiaria postpartum es similar a la del hipotiroidismo; su localización es doble en el tejido tiroideo, por una parte en los lisosomas y por otra parte en el retículo endoplásmico.

#### TRATAMIENTO:

Lo ideal sería conseguir hipertrofia de -- los restos hipofisarios. Ocurre esto en raros casos de embarazo en pacientes con este -- síndrome. Lo más adecuado es la terapéutica -- hormonal sustitutiva como sigue:

Glucocorticoides: Se pueden usar alguno de -- los enunciados, en las siguientes dosis:

|                      |              |
|----------------------|--------------|
| Hidrocortisona       | 10 mg BID    |
| Cortisona            | 12.5 mg BID  |
| Prednisona           | 2.5 mg BID   |
| 6-metil-prednisolona | 2 mg BID     |
| Dexametasona         | 0.375 mg BID |

La administración de mineralocorticoides es su perflua ya que la función suprarrenal, reguladora del equilibrio electrolítico se conserva en gran parte.

Extractos tiroideos: Constituyen también componente primordial hay que administrar antes -- los glucocorticoides más o menos 3 semanas ya que los extractos tiroideos pueden agravar la insuficiencia corticosuprarrenal. Se ha utilizado:

Truyodotironina 5 microgramos diarios con incrementos de 5 microgramos cada 5 días hasta llegar a 75-100 microgramos día.

Levotiroxina sódica 0.2-0.3 mg/día  
Extractos tiroideos 100-300 mg/día

Hormonas Sexuales: No son obligados, dependen de las circunstancias de cada una de las pacientes en particular, principalmente psicológicamente ("sangrado menstrual") y evistar atrofia e involución de genitales. Se puede dar uno de los fármacos siguientes:

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| Dietilestilbestrol    | 0.5 mg BID  |
| Etinilestradiol       | 0.05 mg BID |
| Estrógenos conjugados | 1.25 mg BID |

Se administran durante 20 días seguidos, luego suspender 7 días e iniciar nuevamente. Algunas veces se usan estrógenos con progestínicos como para ciclar a una paciente.

Coma Hipopituitario: Hidrocortisona 50 mg - IV y D/A 10%, calentando a la paciente. Si hay intensa hipercapnia ventilar a la paciente.

#### EVOLUCION Y PRONOSTICO:

El pronóstico depende de la causa fundamental de la afección y la intensidad del hipopituitarismo establecido, enfermedades interrecurrentes; no tratados - viven más o menos 10-15 años, con tratamiento su existencia se normaliza. La muerte -- suele sobrevenir por coma hipofisiario.

#### IV PRESENTACION DE CASOS

A continuación se presentan tres casos - encontrados en una revisión del Archivo del - Hospital General San Juan de Dios:

##### CASO No. 1

Paciente M.C.H., Hx No. 13683-75.

Paciente sexo femenino de 33 años, originaria de Jutiapa, residente en la Capital, -- fue admitida en el Hospital General San Juan de Dios el 10-8-75, con historia de que 5 - - días antes había iniciado dolor epigástrico - intenso que 3 días después se acompañó de cambios de conducta y desorientación.

Se encontró a la paciente desorientada, -- incoherente e hipotensa.

Se inició tratamiento con soluciones intravenosas Dextrosadas y Salinas, con lo que la paciente mejoró.

Durante su hospitalización, basados en - hipotensión persistente, inactividad, fascies edematosa, voz ronca y lenta y piel pálida; - se sugirió la posibilidad de hipotiroidismo. - Al ser evaluada por la unidad de Endocrinología se diagnostica Síndrome de Sheehan, con - base en los hallazgos de piel áspera, voz lenta, ausencia de vello pubiano, amenorrea y -- antecedentes de hemorragia profusa y agalactia en su último parto. Las pruebas de laboratorio estuvieron así: T3: 19.8 mcg%, T4: --

0.52 mcg%; 17 Ks: 3.6 miligramos/día. 17 OH: 2.8 mg/día. Se inicia tratamiento con Prednisona y luego tiroides desecado con lo que la paciente inicia buena evolución y egresa en condiciones satisfactorias el 5-12-75.

CASO No. 2

Paciente M.M.A., Hx No. 16912-77.

Paciente femenina 30 años originaria y residente de la Capital, casada, analfabeta, oficios domésticos, fue admitida el 22-11-77 con historia que 12 días antes presentó cuadro de letargia, sin responder a estímulos; 4 días más tarde se quejó de cefalea y dolor abdominal sumándosele disuria y escalofríos, y el día de ingreso presentó cuadro de vómitos amarillentos y abundante secreción salival y nuevamente letargia. Entre sus antecedentes: ACV hacía tres años y que desde su último parto hacía 2 años ya no vio menstruación. Se encontró a la paciente inconsciente sin responder a estímulos dolorosos, hipotérmica, P/A 0/0, pupilas midriáticas, por lo que se le administró soluciones mejorando su estado general, al estabilizarse, sus respuestas eran lentas; el resto del examen entre límites normales exceptuando ausencia de vello pubiano y axilar, reflejos OT disminuidos. Se piensa en Hipotiroidismo, pero, debido a que inició cuadro de Hipoglucemias persistentes se pensó también en Insuficiencia Adrenal, a esto se le sumó el antecedente Postpartum por lo que se pensó en --

Síndrome de Sheehan. Sus pruebas estuvieron de la siguiente forma: T3: 18.7 mcg%, T4: 0.44 mcg%; 17Ks 2.8 mg/día y 17 OH: 1.9 mg/día. Froto Vaginal con índice de maduración 100-0-0. Se le administra prednisona y luego tiroides desecado, evolucionando satisfactoriamente la paciente, dándosele egreso el 9-12-77.

CASO No. 3

Paciente R.C.H., Hx No. 18571-80.

Paciente femenina 28 años, casada, originaria de Jalapa, residente en la Capital, oficios domésticos que fue admitida el 19-10-80 con historia de que 7 días antes había padecido de fríos y fiebre de 7 días de evolución. Refirió que hacía 6 años desde su último parto, se había sentido con mucha debilidad, desde entonces no presentó menstruación; se presentó dos veces al Hospital de Jalapa en donde le dijeron que tenía "Fiebre Puerperal"; luego siguió con decaimiento y amenorreica por lo que consultó con Médico quien le recetó "unaspastillas" que tomó durante 6 meses con las cuales se presentó su menstruación, pero al omitirlas se presentó nuevamente la amenorrea; 2 meses antes de la consulta le refirieron que tenía anemia. Entre los antecedentes refiere que el parto último hacía seis años fue atendido por Comadrona, sangró más que en sus partos anteriores, ya que retuvo la placenta más o menos 2 horas, luego que alumbró se "desmayó"; en esta oportunidad ya no lactó a su bebé. A su ingreso la paciente estaba consciente, pálida, respuesta lenta, hipotensa, leve edema pal

pebral, ausencia de vello púbico y axilar, re-  
flejos OT disminuidos, resto de examen normal.  
Se pensó en ese mismo momento en Síndrome de --  
Sheehan. Sus laboratorios estuvieron así: --  
T3: 34.2 mcg%, T4: 0.1 mcg%, 17Ks 2.5 mg/día-  
y 17 OH 1.9 mg/día. Las gonadotrofinas nega-  
tivo. Se le instituyó tratamiento con Predni-  
sona, luego tiroglobulina y evolucionó satis-  
factoriamente. Electivamente se le adminis-  
traron estrógenos y progestinas para ciclar--  
la. Se le dá egreso el 19-12-80.

V. RESULTADOS

De los casos revisados se pudo obtener la si-  
guiente estadística:

1. EDAD:

|        |         |
|--------|---------|
| Caso 1 | 33 años |
| Caso 2 | 30 años |
| Caso 3 | 28 años |

2. ANTECEDENTES:

|                       | <u>Casos:</u> |
|-----------------------|---------------|
| Hemorragia Postpartum | 3             |
| Agalactia             | 3             |
| Amenorrea             | 3             |

3. MOTIVO DE CONSULTA:

|        |  |
|--------|--|
| Caso 1 | Dolor Hipogástrico más Cambios de-<br>Conducta |
| Caso 2 | Disuria, Escalofríos, Dolor Abdomi-<br>nal     |
| Caso 3 | Fiebre.  |

4. SIGNOS CLINICOS:

|                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| Letargia, Desorientación:           | 1 caso  |
| Respuesta lenta, Palidez:           | 2 casos |
| Falta Vello Pubiano y Axilar:       | 3 casos |
| Piel áspera y despigmenta-<br>ción: | 3 casos |

5. EVOLUCION DEL CASO:

| <u>CASO</u> | <u>AÑO DE PARTO</u> | <u>AÑO DE ESTU -<br/>DIO</u> |
|-------------|---------------------|------------------------------|
| 1           | ?                   | 1975                         |
| 2           | 1975                | 1977                         |
| 3           | 1974                | 1980                         |

6. MAGNITUD DE PARTICIPACION GLANDULAR:

|                   |         |
|-------------------|---------|
| Sheehan Completo  | 3 casos |
| Sheehan Selectivo | 0 casos |

7. VALORACION HORMONAL:

Casos:

|             | 1    | 2    | 3     |
|-------------|------|------|-------|
| T3, T4      | Bajo | Bajo | Bajo  |
| Gonadal     | Bajo | Bajo | Bajo  |
| Suprarrenal | Bajo | Bajo | Bajo. |

8. TRATAMIENTO:

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Tiroglobulina            | 1 Caso  |
| Tiroides Desecado        | 2 Casos |
| Prednisona               | 3 Casos |
| Estrógenos y Progestinas | 1 caso  |

9. DIAS DE HOSPITALIZACION:

|        |          |
|--------|----------|
| Caso 1 | 115 días |
| Caso 2 | 17 días  |
| Caso 3 | 60 días  |

VI. ANALISIS Y DISCUSION

Como podemos observar, en los casos estudiados, la edad promedio en que se detectó dicho problema fue de 30.33 años, lo que se correlaciona con los promedios etáreos de otros estudios publicados. (Ver cuadro No. 1) (1 -- 22- 24).

Como es evidente en el cuadro No. 2 el -- cual representa los antecedentes, es notorio -- que la hemorragia postpartum revisada (1-5) -- así como la amenorrea y la agalactia.

En el cuadro No. 3 se puede observar que -- hay diferencia entre el motivo de consulta de -- cada uno de los casos estudiados, esto puede -- explicarse porque cada uno de estos síntomas -- descompensan a un Hipopituitario (1-2-3).

Los signos clínicos manifestados en nues- -- tros casos no difieren en relación a la litera -- tura revisada, mencionando entre algunas: Le -- turgia, desorientación, respuesta lenta, pali -- dez. (1-2-3). Además de los otros mencionados.

La evolución del caso equipara una rela- -- ción directa con la literatura mundial, siendo -- ésta entre 2 y 5 años y la nuestra se presenta -- entre 2 y 4 años. No se pudo obtener la fecha -- del último parto debido a que no estaba repor -- tada en la historia clínica.

Como se puede analizar en el cuadro No. 6 -- en la presentación de la magnitud de participa

ción glandular fue de Panhipopituitarismo no presentándose el tipo selecto.

En el cuadro No. 7 podemos observar la valoración hormonal (pruebas tiroideas, adrenales y gonadales) la cual es evidentemente bajo en los 3 casos, siendo esto el cuadro clásico. (1-2-12).

El tratamiento convencional del Síndrome de Sheehan como puede observarse en el cuadro No. 8, fue recibido por todas las pacientes y electivamente fueron administrados selectivamente estrógenos conjugados en el caso No. 3 (25).

Respecto a los días de hospitalización fue muy variable; esto se debió principalmente a la movilización del plan diagnóstico de la paciente. Hay que dejar patente que las pruebas diagnósticas no se tienen a la mano en el Hospital General.

La condición de egreso fue satisfactoria en los tres casos, puesto que recibieron el tratamiento adecuado.

## VII. CONCLUSIONES

- 1) El término Síndrome de Sheehan, Panhipopituitarismo Postpartum, Enfermedad de Simmonds, constituye una entidad nosológica claramente definida desde su descripción hace más o menos 40 años por Sheehan ET Al, como un nuevo Síndrome con amplia evidencia clínica, Ginecológica pero pocas veces diagnosticada.
- 2) El Síndrome se manifiesta por un Hipopituitarismo Postpartum, declinando con ello la salud e integridad física y mental de la paciente, tiempo después de un parto con hemorragia masiva.
- 3) La frecuencia del diagnóstico de Síndrome de Sheehan se ha incrementado en los últimos años, probablemente como resultado del mayor conocimiento del Síndrome como tal.
- 4) Durante el tercer trimestre del embarazo, la glándula hipofisiaria es más sensible al cuadro hipóxico; siendo la principal causa la hemorragia severa postparto.
- 5) El diagnóstico en pacientes puérperas que han presentado una hemorragia severa postparto debe sospecharse aunado con los signos clínicos y de laboratorio.
- 6) Los hallazgos de laboratorio tales como T3-T4, 17C y 17OH esteroides, E2, FSH y LH son definitivamente diagnósticos cuando se

encuentran en niveles bajos aunado con la historia.

- 7) La edad promedio en que se presentaron -- los casos fue de 30.33 años, teniendo en común hemorragia postpartum como antecedentes, su evolución varió entre 2 y 4 -- años y las pruebas de laboratorio estuvieron debajo de los límites normales.
- 8) El tratamiento instituido en las pacientes mejoró su estado y favoreció su pronóstico.
- 9) Los medios diagnósticos en el Hospital General San Juan de Dios son insuficientes, puesto que no se cuenta con recursos para realizarlos; en muchos tipos de enfermedades endocrinológicas.

#### VIII. RECOMENDACIONES

1. Promover entre el profesional de la Medicina, en especial a la Ginecología Endocrinológica, los conocimientos del Hipopituitarismo Postpartum en todos sus aspectos, para mejorar la calidad de atención médica que se presta.
2. Que toda paciente que tenga como complicación del parto una hemorragia masiva - sea seguida y estudiada desde el punto - de vista endocrinológico, para hacer temprano su reconocimiento, poder instaurar un tratamiento más efectivo y mejorar su pronóstico.
3. Que quienes se interesen por conocer este síndrome, amplíen y profundicen en lo posible los estudios disponibles al momento, para que, a la luz de los nuevos descubrimientos, se reconozcan todas sus facetas, resultando todo esto en innegable beneficio para nuestros pacientes.

IX BIBLIOGRAFIA

1. Pedro Pons. PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA - CAS. Editorial Salvat. Tomo V. Quinta Edición, 1976.
2. Williams. ENDOCRINOLOGY. Saunders Company, Philadelphia, Fifth Edition, 1974.
3. Farreras. MEDICINA INTERNA. Editorial Marín. Tomo II Primera Edición. Enero 1978.
4. Grimes H & M. Brooks. PREGNANCY IN SHEEHAN'S SYNDROME. REPORT OF A CASE AND REVIEW. Obstetrical & Gynecological Survey. Vol. 35. Number 8. 1980.
5. Celaya J. A. y Col.: VARIANTES CLINICAS DEL SINDROME DE SHEEHAN. Ginecología y Obstetricia México. Vol. 47. Número 282. Abril 80.
6. Rodríguez Cuartero & F. Barcelona. IN SUFICIENCIA HIPOFISIARIA POSTPARTO: A PROPOSITO DE 2 CASOS. NUEVOS PARAMETROS BIOQUIMICOS-ENZIMATICOS. Revista-clínica española. Tomo 143. Número 4. 1976.
7. Klauss Hanna & Col. NORLESTRIN-INDUCED PSEUDOPREGNANCY IN THE BABOON. EFFECTS ON BLOOD COAGULATION AND ENDOCRINE GLANDS DURING ATTEMPTED PRODUCTION OF SHEEHAN'S SYNDROME. AM. Journal Obstetrics and Gynecology. February 15, 1975.

8. Mazzaferri Ernest: ENDOCRINOLOGY, Medical Examination Publishing co., junio 1980, Segunda Edición.
9. Dizeraga Gerl y Col: DIAGNOSIS OF SHEEHAN'S SYNDROME USING A SEQUENTIAL PITUITARY STIMULATION TEST. Am. Journal Obstet. Gynecol. Vol. 132. Number 4 Oct. 78.
10. Locke William, CONTROL OF ANTERIOR PITUITARY FUNCTION. Archives Of Internal Medicine. Vol. 138, Number 10. Oct. 78.
11. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Fuchs Fritz; 1977.
12. Jordan Richard And Col: CORTICOTROPHIN, GROWTH HORMONE PROLACTIN DEFICIENCIES WITH HYPOALDOSTERONISM AND CORTICOSTEROID REVERSIBLE HYPOTHYROIDISM IN SHEEHAN'S SYNDROME. CLINICAL AND ANATOMICAL CORRELATIONS. Acta Endocrinológica. Vol. 95- No. 1. Sept. 80.
13. Jeffcoate Norman: GINECOLOGIA. Editorial Intermédica. Cuarta Edición. 1975.
14. Rossenbauser Eliseo: TRATADO DE OBSTETRICIA: Editorial Panamericana, Tercera Edición. 1975.
15. Hytten F. E. FISIOLOGIA DEL EMBARAZO. Editorial Toray. Primera Edición. 1967.

16. Glyton Arthur. FISIOLOGIA MEDICA. Editorial Interamericana. Quinta Edición. - 1977.
17. Ganong William. MANUAL DE FISIOLOGIA MEDICA. Editorial Manual Moderno. Séptima Edición. 1980.
18. Cecil & Loeb: TRATADO DE MEDICINA INTERNA. Editorial Interamericana. Decimo - cuarta Edición. 1978.
19. Nisnander, Kenneth: MANUAL OF OBSTETRICS: A Little Brown Manual. Primera Edición. 1980.
20. Langman Jan. EMBRIOLOGIA MEDICA. Editorial Interamericana. Tercera Edición. - 1976.
21. Testutt & Latarget. ANATOMIA HUMANA. -- Editorial Salvat. 1974. Novena Edición.
22. Sheehan H. L. And Summers V. K. HIPOPI-- TUITARISM SYNDROME Cuart. Journal Of Medicine 18:319. 1949.
23. Sheehan H. L. And Stanfield J. R. THE PA TOGENESIS OF POSTPARTUM NECROSIS OF THE-- ANTERIOR LOBE OF THE PITUITARY GLAND. Acta Endocrinol. 37:479. 1961.
24. Murdoch R. SHEEHAN SYNDROME Lancet 1:- 1327 Jun 1962.

25. Kistner R. No. GYNECOLOGY Tercera Edición Year Book Medical Publisher. 1979.
26. Miranda Guido y Col. LECCIONES DE MEDICINA INTERNA: Publicaciones de la Universidad de Costa Rica, Tomo II, 1972. Primera Edición.

Br. Rolando Margnani

Csberto Rolando Margnani Avila

José Rómulo López Gutiérrez  
Revisor.

José Rómulo López Gutiérrez

César Enrique Monro  
Revisor.

Dr. César Enrique Monro

Carlos A. Waldheim C.

Director de Fase III

Carlos A. Waldheim C.

Paul Castillo Rodas  
Secretario

Dr. Paul Castillo Rodas

Dr. Paul Castillo Rodas

Rolando Castillo Montalvo  
Decano.

Dr. Rolando Castillo Montalvo

Dr. Rolando Castillo Montalvo