



Boletín SOCHEG

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica



Amenorrea Secundaria

Edición N° 5 , Agosto 2019

ISBN 978-956-09285-8-0

www.socheg.org



ISBN 978-956-09285-8-0

● Director Boletín:

Dr. Patricio Barriga P.

● Editores encargados:

Dr. Sergio Brantes G.

Dr. Arnaldo Porcile J.

Dr. Sócrates Aedo

● Comité Científico:

Dra. Paula Vanhauwert S.

Dr. Pablo Lavín A.

Dr. Enzo Devoto

Dr. Rodrigo Carvajal

Dr. Rodrigo Macaya

Dra. Verónica Chamy P.

Dra. Macarena Castiglione

Dra. Paulina Villaseca

Dra. Marcela López

Directorio SOCHEG:

Dr. Patricio Barriga P. (Presidente)

Dr. Sergio Brantes G. (Paspresidente)

Dr. Arnaldo Porcile J. (Ex-Presidente)

Dra. Paula Vanhauwert S. (Vicepresidente)

Dra. Marcela López P. (Secretaria General)

Dr. Rodrigo Macaya P. (Tesorero)

Dra. Claudia Campusano M. (Directora)

Dr. Luigi Devoto C. (Director)

Dr. Pablo Lavín A. (Director)

Dra. Andrea Von Hoveling (Directora)

Consejeros Regionales:

Dr. Juan Carlos Carvajal V. (Antofagasta)

Dra. Macarena Castiglione (Concepción)

Dra. Verónica Chamy P. (Valparaíso)

Dr. Eric Fritz Jara (Antofagasta)

Dr. Humberto Hott Aldea (Valdivia)

Dr. Alessandro Olivari M. (Concepción)

Consejeros:

Dr. Sócrates Aedo M.

Dr. Ítalo Campodónico G.

Dr. Angelo Castiglione D.

Dr. Luis Cruzat T.

Dr. Luis Espinoza V.

Dr. Guillermo Galán C.

Dr. Reinaldo Gonzalez R.

Dra. Amanda Ladrón de Guevara H.

Dra. Abril Salinas Q.

Dr. Juan Enrique Schwarze M.

Dr. Alberto Palominos A.

Dr. Manuel Parra A.

Dr. Ernesto Pizarro O.

Amenorra secundaria

- ▶ Introducción 3
- ▶ Etiología 5
- ▶ Fisiopatología y clínica de la Amenorrea Secundaria 10
- ▶ Evaluación y Diagnóstico de Amenorrea Secundaria 11
- ▶ Tratamiento 14
- ▶ Puntos claves y recomendaciones claves para la práctica clínica 16

La etimología de la amenorrea proviene del griego que significa ausencia de flujo menstrual (a=sin,men=mes, rhein =flujo).

Definición:

Se define como la ausencia menstrual luego de tres ciclos o de 6 a 12 meses en la mujer adolescente o la ausencia de sangrado por más de noventa días en la mujer adulta.

La causa de la amenorrea tanto primaria como secundaria puede estar en cualquier lugar del eje hipotálamo –hipófisis – ovario –endometrio.

Para comprender mejor es importante considerar los cambios normales que ocurren durante el ciclo menstrual de la mujer adolescente y adulta. El ciclo menstrual normal en la adolescente resulta de la acción coordinada de las señales centrales (hipotálamo –hipófisis) sobre el ovario, produciendo un crecimiento y descamación sincrónica del endometrio. En la mayoría de los casos la menarquia ocurre 2 a 3 años posterior a la aparición de botón mamario (telarquia), generalmente en estadio mamario Tanner 4, siendo rara su aparición antes de estadio 3 de Tanner.

En aquellas niñas con desarrollo mamario temprano el intervalo para la llegada de la menarquia suele ser mayor. La edad de la menarquia se ha ido adelantando progresivamente desde mediados del siglo XIX, fenómeno conocido como tendencia secular de la menarquia. Numerosos estudios internacionales han descrito un adelanto de la menarquia en 0,3 años por cada década. Este adelanto fue constante hasta la década del 70, momento en que aparentemente se detuvo o disminuyó su progresión, no encontrándose diferencias significativas en los últimos 30 años en países como Estados Unidos y Europa.

Existiría un adelantamiento de la edad de menarquia en población negra, ésta se presenta 5,5 meses antes que hace 30 años. Estudios realizados en Chile a fines del siglo XIX muestran que la edad promedio de la primera menstruación se producía a los 16 años y actualmente la edad de menarquia en Chile se estima en 12,7 años en promedio. Los ciclos menstruales durante la adolescencia suelen ser irregulares, con un 38% de ciclos mayores a 40 días, presentando además una amplia variabilidad.

Los ciclos más largos se presentan en mayor porcentaje durante los primeros 3 años después de la menarquia, encontrándose en general que después de este tiempo, los ciclos menstruales tienen una duración que varía entre 21 y 34 días en cerca del 80% de los casos, y solo después del sexto año después de la menarquia, se genera una duración de los ciclos más definida.

Debe destacarse que mientras más tarde llega la menarquia más tiempo demora en lograrse ciclos ovulatorios.

La Sociedad Americana de Pediatría establece un rango que va de 21 y 45 días; definido como el período entre el primer día de menstruación y el día anterior a la menstruación siguiente.

De esta forma en la adolescente la amenorrea secundaria, se define como la ausencia de menstruación por un período de 6 meses en aquellas adolescentes con ciclos menstruales irregulares o durante el primer año posmenarquia, o la ausencia de 3 ciclos menstruales en aquellas adolescentes con ciclos menstruales regulares previos (entre 21 y 45 días).

La causa más frecuente de amenorrea secundaria es el embarazo y siempre hay que descartarlo aunque la adolescente no reconozca actividad sexual.

La oligomenorrea define a menstruaciones infrecuentes, y corresponde a ciclos menstruales que persistentemente duran más de 45 días dentro de los cinco primeros años de la posmenarquia. También se ha utilizado como criterio el presentar menos de cuatro ciclos menstruales en el primer año de posmenarquia, o menos de seis ciclos en el segundo año y menos de ocho ciclos anuales entre el tercero y quinto año de posmenarquia. Es también una oligomenorrea la que presentan las adolescentes con más de cinco años de posmenarquia y las mujeres adultas con ciclos menstruales de más de 38 días.

La prevalencia de general de amenorrea, excluyendo el embarazo, la lactancia o la menopausia es aproximadamente del 3% al 4% de las mujeres en edad reproductiva y aproximadamente el 6–10% de las mujeres que no han logrado embarazarse después de un año (infertilidad). En adolescentes posmenarquia, su incidencia es del 0,7%.

Ha pesar de que la lista de posibles causas de amenorrea es larga (Tabla 1); la mayoría de los casos se explican por cuatro condiciones:

1. Síndrome de ovario poliquístico
2. Amenorrea hipotalámica
3. Hiperprolactinemia
4. Insuficiencia ovárica primaria

Otras causas rara vez se encuentran en una medicina práctica reproductiva típica.

En centros de referencia altamente especializados, solo 10 a 15 pacientes por año se ven con amenorrea primaria, y un número similar son diagnosticadas con amenorrea secundaria.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha resumido las causas: en el grupo I de la OMS no hay evidencia de producción endógena de estrógenos, niveles normales o bajos de FSH, niveles normales de prolactina, y no hay evidencia de una lesión a nivel de hipotálamo-hipófisis; el grupo II de la OMS se asocia a mediciones normales de FSH, estrógenos y prolactina estrógenos y niveles; y el grupo III de la OMS implica niveles elevados de FSH que indicarían una insuficiencia gonadal.

Tabla 1.
Causas de amenorrea secundaria

Causas uterinas
Síndrome de Asherman Estenosis cervical Tuberculosis genital Endometritis
Causas ováricas
SOP Falla ovárica prematuro (genética, autoinmune, infecciosa, radioterapia, quimioterapia)
Causas hipotalámicas (hipogonadismo hipogonadotropo)
Pérdida de peso Ejercicio Estrés Anorexia nerviosa Idiopática
Causas hipofisarias
Hiperprolactinemia Hipopituitarismo Síndrome de Sheehan Craneofaringioma Radioterapia holocraneal Lesiones craneales Sarcoidosis, tuberculosis
Causas sistémicas
Diabetes Lupus Trastornos endocrinos (síndrome de Cushing, patología tiroidea)
Drogas y fármacos
Cocaína y opiáceos Fármacos psicótrpos Progestinas Análogos de la GnRh

En ausencia de embarazo, el desafío es determinar la etiología exacta de la amenorrea.

Como se ha mencionado el embarazo es la causa más común de amenorrea secundaria. Puede ocurrir incluso en mujeres que afirman que no han sido sexualmente activas o que las relaciones sexuales se produjeron en un momento "seguro".

También es importante tener en cuenta que el sangrado menstrual aparente no excluye el embarazo, ya que un número considerable de embarazos se relacionan con alguna hemorragia temprana en el primer trimestre.

Por lo tanto, se recomienda una prueba de embarazo (mediciones de fracción beta de gonadotropina coriónica humana en suero o urinaria [beta - hCG]) como primer paso para evaluar a cualquier mujer con amenorrea.

Una vez que se ha descartado el embarazo, un enfoque lógico para las mujeres con amenorrea primaria o secundaria es considerar trastornos basados en los niveles de control del ciclo menstrual: hipotálamo, hipófisis, ovario y útero. Las causas más comunes de amenorrea secundaria son trastornos a nivel de:

1. Ovario: 40 %
2. Hipotálamo: 35 %
3. Pituitaria: 19 %
4. Útero: 5 %
5. Otras: 1 %

Por esta razón, a continuación se realiza un algoritmo práctico de las principales causas para de amenorrea secundaria.

1) Síndrome de Ovario Poliquístico:

Representa una de las endocrinopatías más frecuentes en la mujer y es la principal causa de hiperandrogenismo (HA). Se trata de un trastorno crónico y complejo, multifactorial, poligénico con influencias ambientales. Aunque se han propuestos diferentes criterios para su diagnóstico, se prefiere el uso de los Criterios de Rotterdam (Tabla 2)

al ser más inclusivos y que se caracteriza por la presencia de 2 de 3 de los siguientes: 1) HA clínico o bioquímico (adolescencia), 2) oligoanovulación crónica, 3) poliquistosis ovárica por ecografía, excluyendo otras etiologías. Es la causa más frecuente de amenorrea en la adolescencia.

Los síntomas anovulatorios y la morfología de los quistes ováricos son insuficientes para hacer el diagnóstico en las adolescentes, teniendo que ser cautos en el diagnóstico de SOP por las posibles implicaciones futuras. Por tanto, debe realizarse el seguimiento a largo plazo con síntomas sugerentes de SOP que inicialmente no reúnen los criterios diagnósticos del síndrome.

En mujeres adultas los criterios diagnósticos de SOP incluyen: 12 o más folículos de 2–9mm en al menos un ovario o un ovario mayor de 10cc por ecografía transvaginal. Existen dos picos de crecimiento del volumen ovárico: a los ocho años, coincidiendo con la adrenarquia y alrededor de los 12 años, coincidiendo con la pubertad.

Entre los 6–11 años el volumen ovárico aumenta su volumen hasta 1,2 a 2,5cc. Durante la pubertad, en respuesta al estímulo hormonal, el ovario se hace más ovoide y tiene un volumen entre 1,8–5,7cc con una media de 4cc desarrollando un aspecto multifolicular. La presencia de menos de seis folículos durante la infancia y en los primeros años posmenarquia se considera un hecho fisiológico.

En las adolescentes, es difícil el diagnóstico ecográfico de ovario poliquístico (PCOM en US), debido a la dificultad de realizar ecografías transvaginales, ya que la ecografía abdominal es menos discriminatoria sobre todo en obesas. El valor de 8 cc es el más aceptado en la actualidad como valor normal del volumen ovárico en adolescentes. Aun así, el tamaño ovárico tiene escasa sensibilidad como criterio diagnóstico de SOP en adolescentes. La presencia de PCOM en US es sugerente, pero no debe considerarse como una condición sine qua non de SOP, ya que morfología OP es frecuente en mujeres jóvenes sanas (más de un tercio), tampoco es condición para desarrollar un futuro SOP. También, de un año a otro la condición ecográfica puede variar, por lo que es importante su seguimiento y esperar a ver qué ocurre después de los 18–20 años. De esta forma el volumen ovárico, pero no recuento de folículos, podría usarse en adolescentes 2 años post-menarquia como criterio SOP aceptándose el criterio de Rotterdam con un volumen mayor a 10cc. Cabe mencionar que la Endocrine Society no incluye la morfología de los ovarios como criterio diagnóstico de SOP en la adolescencia y considera la presencia tanto de hiperandrogenismo y oligoanovulación.

Debido a las limitaciones de la ecografía se han buscado otros marcadores como la hormona antimülleriana (AMH), una glicoproteína dimérica de la superfamilia de los factores de crecimiento tisular tipo β (TGF- β), que es un marcador de desarrollo folicular sintetizado por las células de la granulosa de los folículos ováricos. Los niveles plasmáticos de la AMH se correlacionan con el desarrollo de folículos preantrales y antrales, desde la pubertad hasta el final de la edad reproductiva. Se encuentra elevada en mujeres con SOP, y podría ser un dato de gran apoyo para el diagnóstico.

2) Disfunción hipotalámica:

Uno de los tipos más comunes de amenorrea secundaria es la amenorrea hipotalámica funcional, que por definición excluye la enfermedad patológica. Aunque es raro, las enfermedades infiltrativas del hipotálamo pueden causar amenorrea secundaria.

Deficiencia congénita de GnRh: aunque a veces se considera erróneamente en el diagnóstico diferencial de amenorrea secundaria, la deficiencia congénita de GnRh se presenta como amenorrea primaria. Se han notificado algunos casos de hemorragia menstrual en casos seleccionados (mutaciones del receptor de GnRh, que pueden no causar la disfunción completa del receptor). Se llama hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático o, si se asocia con anosmia, síndrome de Kallmann.

Este trastorno es genéticamente heterogéneo y se han descrito mutaciones en genes tales como KAL1, FGFR1, GNRHR1 y PROKR2.

Amenorrea hipotalámica funcional: la amenorrea hipotalámica funcional o deficiencia hipotalámica funcional de GnRh es un trastorno que, por definición, excluye la enfermedad patológica. Se caracteriza por una disminución en la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh).

La secreción de GnRh anormal de la amenorrea hipotalámica funcional produce disminución de pulsos de gonadotropinas, con falta de elevación de hormona luteinizante (LH), ausencia de desarrollo folicular normal, anovulación y bajas concentraciones séricas de estradiol. Se pueden observar patrones neuroendocrinos variables de secreción de LH. Las concentraciones séricas de hormona foliculo estimulante (FSH) a menudo superan a las de LH, similar al patrón de las niñas prepúberes.

Una de las principales preocupaciones clínicas en mujeres con amenorrea hipotalámica funcional es la pérdida ósea debido a la hipoestrogenemia.

Factores de riesgo: múltiples factores pueden contribuir a la patogénesis de la amenorrea hipotalámica funcional, incluidos los trastornos alimentarios (como la anorexia nerviosa), el ejercicio y el estrés. Sin embargo, en algunas mujeres con amenorrea hipotalámica funcional, no es evidente ningún factor desencadenante obvio. El término amenorrea hipotalámica (AH) a menudo se usa de manera intercambiable con amenorrea hipotalámica funcional.

Tanto la pérdida de peso por debajo de un cierto nivel objetivo (aproximadamente 10 por ciento por debajo del peso corporal ideal) y el ejercicio se asocian con amenorrea. La mayoría de los casos de amenorrea asociada con el ejercicio también están asociados con la pérdida de peso, que ocurre cuando la ingesta calórica no es suficiente para igualar el gasto energético que permite mantener los ciclos normales. La "tríada de atleta femenina" se define como la presencia de amenorrea, alimentación desordenada y osteoporosis u osteopenia. Este síndrome es especialmente común en la amenorrea asociada con el baile de ballet.

La amenorrea hipotalámica puede ser causada por deficiencias nutricionales que no están asociadas con la pérdida de peso o el ejercicio extenuante y que presentan un índice de masa corporal normal donde la amenorrea es debida a la restricción severa del consumo de grasa y menor masa de grasa corporal. Otro ejemplo de amenorrea debido a deficiencias nutricionales es la enfermedad celíaca.

El estrés emocional y el estrés inducido por la enfermedad son causas adicionales de amenorrea hipotalámica.

Roll de la deficiencia de leptina: las mujeres con amenorrea hipotalámica tienen concentraciones séricas más bajas de leptina, una proteína que contribuye a una baja secreción de gonadotropina en comparación con las mujeres de peso similar que tienen ciclos menstruales normales.

El déficit de energía crónica y la hipoleptinemia observada con AH también se asocian con la pérdida ósea y la disfunción neuroendocrina, incluidas las anomalías de la tiroides, la hormona del crecimiento y las glándulas suprarrenales.

Otros efectos incluyen aumentos en T3 libre, T4 libre, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y osteocalcina.

Base genética: existe una marcada variabilidad interpaciente en el grado de pérdida de peso o ejercicio requerido para inducir amenorrea.

Esto puede deberse en parte a una predisposición genética subyacente en mujeres susceptibles. Se han identificado también varias mutaciones genéticas en pacientes con deficiencia congénita de GnRh; mutaciones heterocigotas en algunos de los mismos genes (KAL1, FGFR1, PROKR2, GNRHR) también se han identificado en mujeres con amenorrea hipotalámica funcional.

Recuperación: Las mujeres con antecedentes de AH con un precipitante claro (trastorno de la alimentación, estrés y /o pérdida de peso) tienen un mejor pronóstico de recuperación que las que no lo tienen (70 y 30%, respectivamente). La reversión del factor incitador es necesaria, pero ello se logra en el 80% cuando el factor se revierte. Otros factores predictores de recuperación de la AH incluyen un mayor IMC y concentración plasmática de androstenediona y/o una baja concentración plasmática de cortisol.

Lesiones infiltrantes del hipotálamo: Estas pueden provocar una disminución de la secreción de GnRh, concentraciones bajas o normales de gonadotropinas y amenorrea (linfomas, histiocitosis de células de Langerhans, Sarcoidosis) aunque estas son poco frecuentes en comparación con la amenorrea hipotalámica funcional. La mayoría de las mujeres con enfermedad infiltrante del hipotálamo con amenorrea tendrán uno o más síntomas neurológicos, como cefalea intensa, cambios en la personalidad o cambios marcados en el estado de ánimo.

3) Enfermedad hipofisaria:

Un adenoma lactotrofo (tumor pituitario secretor de prolactina, prolactinoma) es responsable de casi 20% de los casos de amenorrea secundaria y es la etiología más común de origen pituitaria (90%). Estos tumores generalmente son benignos y los niveles de prolactina típicamente se correlacionan con el tamaño del tumor. Las personas con adenomas grandes pueden tener prolactina niveles del orden de 104 ng /mL, aunque con lesiones poco diferenciadas o quísticas, los niveles de prolactina serán más bajos de lo esperado según el tamaño.

La dopamina producida por neuronas en el núcleo arcuato del hipotálamo, tónicamente regula la producción de la prolactina hipofisaria a través del tallo hipofisario. Cualquier alteración del tallo que conecta el hipotálamo con la hipófisis puede interrumpir el flujo de dopamina hacia la glándula pituitaria y producir hiperprolactinemia y amenorrea. Las grandes masas selares o lesiones traumáticas son causa común de interrupción del tallo.

Otros tipos de adenomas o tumores selares y otros tipos de enfermedad hipofisaria, representan la mayoría de los casos restantes de este origen (Tabla 2).

Tabla 2.
Masas y lesiones de Selares

Procesos neoplásicos benignos y malignos	Lesiones Quísticas	Lesiones vasculares	Procesos infiltrativos e infecciosos
Adenoma pituitario	Quiste hendido de Rathke	Aneurisma	Absceso
Craneofaringioma	Quiste aracnoideo	Fístula arteriovenosa del seno cavernoso	Hipofisitis
Cordoma	Quiste dermoide		1. Linfocítica
Enfermedad metastásica	Quiste epidermoide		2. Granulomatosa
Meningioma	Quiste Supraselar		3. Xantomatosa
Tumor de células germinales	Mucocele		Enfermedad relacionada con IgG4
Ependimoma			CTLA-4 relacionada con anticuerpos hipofisis
Tumor de células granulares			Sarcoidosis
Hemangioma			Displasia fibrosa
Linfoma primario			Hemocromatosis
Sarcoma			Histiocitosis de células de Langerhans
Condrosarcoma			Hiperplasia pituitaria
Osteosarcoma			Sinusitis esfenoidal
Fibrosarcoma			Tuberculosis
Carcinoma de origen sinusal			Cisticercosis
Pituicitoma			
Papiloma			
Schwannoma			

4) Insuficiencia ovárica primaria

A partir de 2007, el término de insuficiencia ovárica primaria (IOP) se propuso para sustituir al de falla ovárica prematura (FOP) porque semánticamente parecía más apropiado (expresaba con más rigor un deterioro progresivo de la función ovárica) y contemplaba la posibilidad de un desarrollo folicular espontáneo o de una recuperación transitoria de menstruaciones. Este nuevo concepto de IOP permitía contemplar el espectro de la disfunción ovárica en su totalidad y cubrir un amplio espectro de fenotipos, desde la disgenesia ovárica a la menopausia precoz, incluyendo entre ambos a los clásicos de falla ovárica oculta (FOO) y falla ovárica prematura (FOP).

La falla ovárica prematura (FOP) se ha definido como aquella condición caracterizada por la presencia de amenorrea primaria, o al menos 4 meses de amenorrea secundaria, hipoestrogenismo y niveles de gonadotropinas superiores a 40 mIU/mL, confirmados en dos ocasiones con al menos 1 mes de intervalo, en mujeres por debajo de 40 años de edad.

Su prevalencia, es de un 1%. Sin embargo, este porcentaje puede alcanzar hasta el 13–30% si la IOP es de origen familiar. Para las mujeres con cariotipo normal, su frecuencia decrece con la edad con un factor de corrección de 10, por cada década, antes de los 40 años (1/1000 a los 30 años, de 1/10.000 a los 20 años y 1/100.000 entre las niñas que aún no han menstruado). La IOP está presente en el 10–28% de las amenorreas primarias, en el 4–18% de las secundarias.

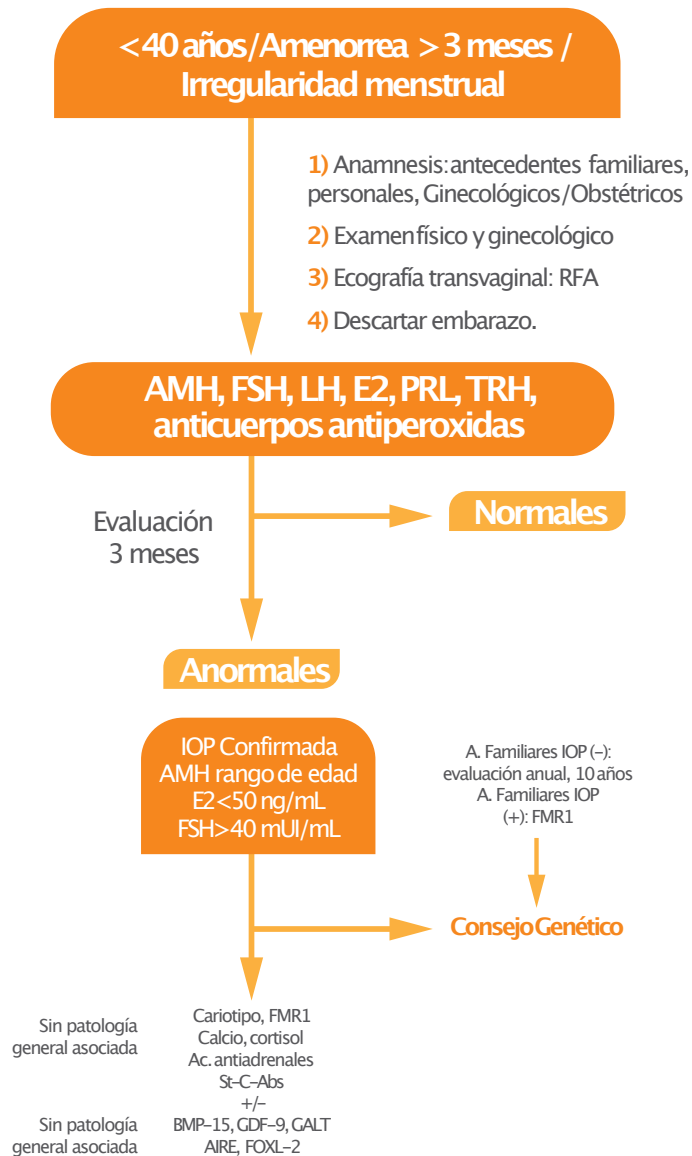
Etiología:

El 90% de las IOP son idiopáticas. Parece lógico pensar que cualquier causa que disminuyera el número de folículos, aumentase su atresia o produjera un reclutamiento folicular acelerado durante la foliculogénesis podría estar involucrada. Esto señalaría a una serie de genes, como GDF9, BMP15 y NGF, imprescindibles en la formación de los folículos primordiales, o a ciertas mutaciones en los genes Bcl-2 que agotarían prematuramente la reserva folicular por alterar el equilibrio entre apoptosis folicular y supervivencia. Pero también a genes esteroideogénicos, tales como StAR y CYP19, si su defecto alterase la correcta proliferación de la granulosa, necesaria para la supervivencia folicular.

El protagonismo del cromosoma X resulta evidente ya que, tanto la formación ovárica, como su posterior desarrollo, necesitan de dos cromosomas X funcionantes y de la normalidad de ciertas regiones críticas y loci en su brazo largo. Sin embargo, es posible que la IOP ocurra en momentos posteriores al nacimiento como consecuencia de procesos autoinmunes, metabólicos, infecciosos o por yatrogenicidad.

Diagnóstico

Figura 1.
Diagnóstico de la falla ovárica prematura



Recomendaciones

- 1) El término de insuficiencia ovárica primaria (IOP) es más apropiado que el de fallo ovárico prematuro porque expresa con más rigor un deterioro progresivo de la función ovárica y contempla la posibilidad de un desarrollo folicular espontáneo o de una recuperación transitoria de menstruaciones.
- 2) La determinación sistemática de FMR1 para pesquisa de X frágil es recomendada en:
 - a) Todos los casos de antecedentes familiares de IOP.
 - b) Mujeres con problemas reproductivos relacionados con niveles elevados de FSH, especialmente si existe historia familiar de FOP, síndrome de X Frágil o retardo mental no diagnosticado.
- 3) Se aconseja hacer pesquisa de Insuficiencia suprarrenal en mujeres con IOP espontánea porque en 9 de cada 10 casos la IOP la precede y en un 2% coexiste asintóticamente, con riesgo de desarrollar una crisis adrenal.
- 4) La determinación de anticuerpos anticélulas esteroideas permite identificar a pacientes con IOP que están en riesgo de padecer enfermedad de Addison.
- 5) La determinación de autoanticuerpos antiovario no está justificada.
- 6) La biopsia ovárica no está recomendada por no aportar información adicional útil.
- 7) El manejo terapéutico de la IOP requiere un enfoque multidisciplinar que permita abordar tanto los problemas representados por el déficit hormonal y la esterilidad, como las consecuencias psíquicas y emocionales, asesorando sobre las medidas oportunas para mejorar su calidad de vida.
- 8) La prevención de las consecuencias del hipoestrogenismo debe ser el primer propósito del tratamiento.
- 9) La THS es preferible al uso de píldora combinada de estrógenos y progestágenos, y dentro de las THS, la vía transdérmica es preferible a la oral.
- 10) Para aquellas mujeres con IOP con deseos de fertilidad, el reemplazo hormonal a dosis bajas, (estradiol 2 mg por vía oral o 50–100 µg/día por vía transdérmica con progesterona cíclica 200 mg/día durante 12 días al mes) resulta útil porque no frena el eje H-H.
- 11) En la actualidad, solo la donación de ovocitos es eficaz para conseguir una tasa de embarazos de 25–40% por ciclo de tratamiento. Ningún otro protocolo estimulador de la ovulación ha demostrado ser más útil que el tratamiento hormonal sustitutivo, como tampoco lo ha hecho el tratamiento con corticoides en el contexto de enfermedad autoinmune.
- 12) En la IOP, los proveedores de salud deben ofrecer apoyo tanto a la infertilidad, como a la autoimagen y a la sexualidad. Las mujeres pueden beneficiarse de la remisión a un psicólogo y de grupos de apoyo.
- 13) En la Insuficiencia ovárica oculta, la determinación anual seriada de AMH podría servir como herramienta de asesoramiento razonablemente útil. Se recomiendan estudios de validación adecuados para disponer de curvas de predicción de AMH por edades.

5) Patología Uterina

El síndrome de Asherman es la causa más común de amenorrea secundaria entre las mujeres en edad reproductiva, es extremadamente raro en la adolescencia. La amenorrea después de un episodio de endometritis posparto, o legrado por hemorragia posparto, aborto electivo o fallido, generalmente se debe a adherencias intrauterinas.

El diagnóstico es sugerido por la ausencia de una banda uterina normal en la ecografía pélvica, y puede confirmarse por la ausencia de hemorragia por privación después de la administración de estrógeno y luego progestina durante varias semanas.

Para evaluar las sinequias intrauterinas, están indicados procedimientos de imágenes como la histerosalpingografía y sonohisterografía o la histeroscopia.

6) Tiroides y enfermedad Suprarrenal

El hipertiroidismo severo es más probable que cause amenorrea que un hipertiroidismo leve o un hipotiroidismo, por lo que una TSH debe ser solicitada en toda evaluación de amenorrea.

La Hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, un tumor andrógeno secretor y el Síndrome de Cushing deben diferenciarse de un SOP en la evaluación de hiperandrogenemia con amenorrea. Una elevación de la 17-hidroxiprogesterona medida a las 7:00 a.m. sugiere hiperplasia suprarrenal congénita, la que puede confirmarse con un Test de Estimulación de ACTH.

Un tumor suprarrenal u ovárico debe considerarse con un inicio rápido de síntomas o cuando los andrógenos séricos están significativamente elevados, aunque los niveles de corte son inespecíficos.

En raras ocasiones, el hipercortisolismo del síndrome de Cushing puede dar lugar a amenorrea, y puede ser evaluado con una Prueba de Supresión con dexametasona cuando estigmas propios de la enfermedad están presentes.

7) Enfermedad sistémica

Esta puede asociarse con trastornos del ciclo menstrual cuando es lo suficientemente grave como para producir una disminución de la secreción hipotalámica de GnRh y/o cuando se asocia con deficiencias nutricionales.

La desnutrición y la cirrosis asociada con el alcoholismo pueden causar la pérdida de la regularidad menstrual. El SIDA, la enfermedad del VIH u otros tipos de estados de inmunodeficiencia pueden inducir una infección sistémica, lipodistrofia u otras complicaciones crónicas de salud, que lleven a la pérdida de la regularidad menstrual.

Los cánceres ocultos con pérdida de peso progresivo y un estado catabólico puede llevar a la pérdida de la regularidad menstrual. Una evaluación cuidadosa por sistemas puede ayudar a descubrir tal condición.

La anemia trepanocítica y la talasemia se asocian con amenorrea. La diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 pueden estar asociadas con menstruaciones desordenadas.

La epilepsia en sí misma, así como los medicamentos antiepilépticos, están asociados con la disfunción reproductiva en las mujeres. La etiología de las anomalías del ciclo menstrual en las mujeres epilépticas puede variar e incluye el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la amenorrea hipotalámica y la hiperprolactinemia.

La enfermedad renal crónica que requiere hemodiálisis está asociada con la pérdida de la ciclicidad menstrual y la deficiencia de vitamina D, poniendo a los pacientes en alto riesgo de pérdida de densidad mineral ósea. Además, las mujeres con insuficiencia renal crónica presentan una elevación mantenida de la LH debido a una disminución de la filtración glomerular a nivel renal. Igualmente, la PRL se encuentra elevada, al no tener una inhibición por parte de la dopamina.

Las enfermedades hepáticas crónicas modifican los niveles normales del transportador de hormonas sexuales, aumentando los niveles de hormona libre, alterando con ello los mecanismos normales de retroalimentación en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Enfermedad celíaca: aproximadamente el 40 % de las mujeres con enfermedad celíaca no tratada tienen trastornos del ciclo menstrual. Otros problemas reproductivos en estas mujeres incluyen retraso en la menarquía, infertilidad, aborto espontáneo y complicaciones en el embarazo.

8) Uso de Anticonceptivos Hormonales:

Las pacientes deben ser interrogadas sobre el uso de anticonceptivos, porque el uso de ciclos extendidos AO combinados o uso de AOC con estradiol o bajas dosis estrógeno ($EE < 0,2 \text{ mg}$ o con estradiol), uso de acetato de medroxiprogesterona inyectable intramuscular o subcutáneo, uso de implantes subcutáneos con etonogestrel o levonorgestrel y dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel (DIU-LNG), ya pueden causar amenorrea.

El diagnóstico diferencial de la amenorrea secundaria es amplio y puede abarcar desde anomalías genéticas hasta trastornos endocrinos y anomalías psicológicas ambientales y estructurales. Para facilitar un diagnóstico rápido y preciso, es esencial obtener una historia completa y realizar un examen físico detallado. Luego se sigue un enfoque algorítmico para reducir las posibilidades de diagnóstico. Este tipo de enfoque sistémico evita procedimientos diagnósticos innecesarios y costosos (Figura 2)

Figura 2.

Amenorrea Secundaria

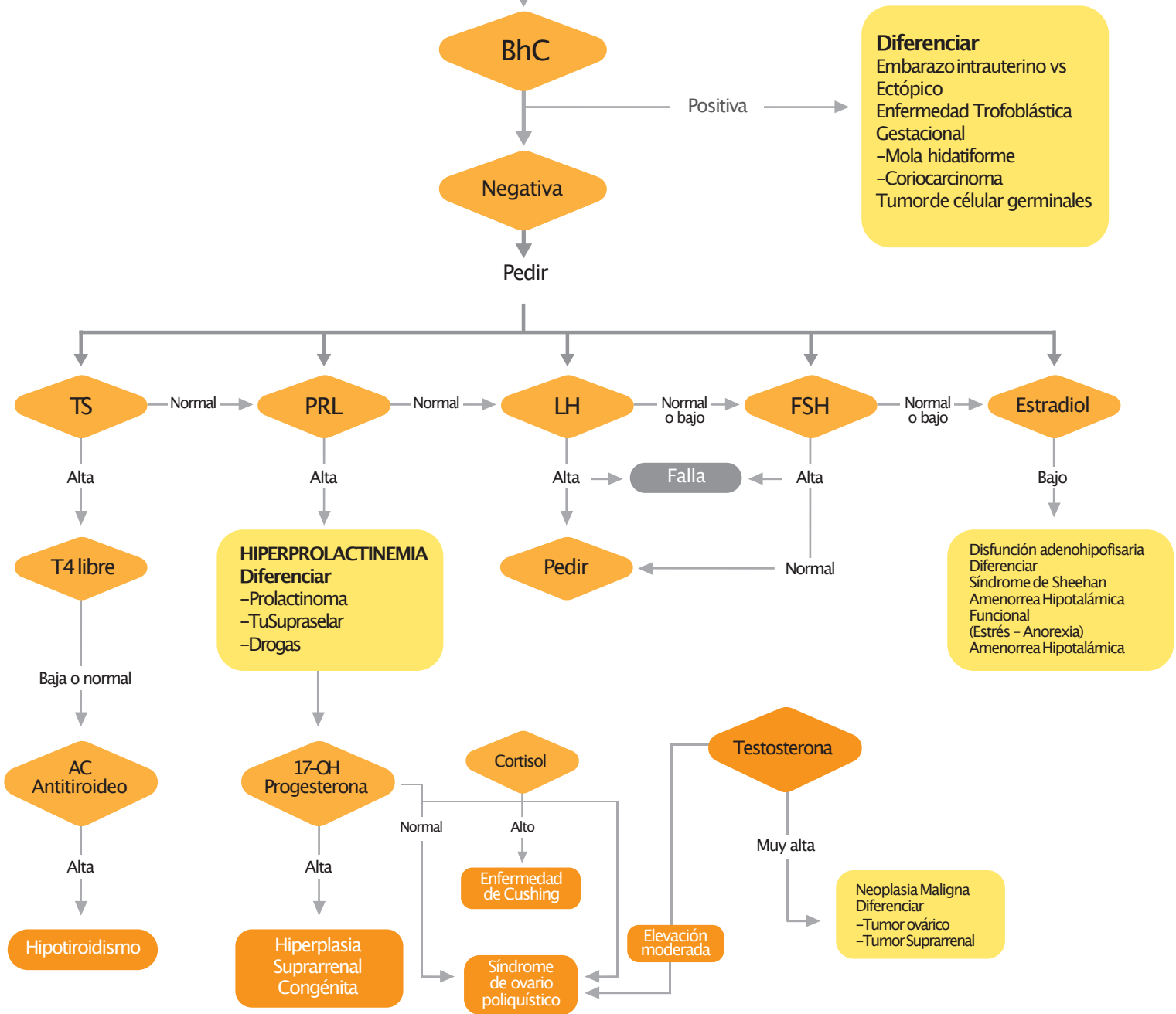


Fig. 2. Algoritmo para evaluación de laboratorio de amenorrea secundaria. La investigación de laboratorio de la amenorrea secundaria se debe hacer paso por paso. El orden sugerido de evaluación se muestra aquí y se recomienda que se realice un panel de pruebas básicas en la primera visita para permitir realizar pruebas más específicas, o tal vez un diagnóstico, en la siguiente visita. Esta figura representa un esquema simplificado de las investigaciones de laboratorio recomendadas y la correlación clínica es necesaria para diagnóstico preciso.

Fisiopatología y clínica de la Amenorrea Secundaria

Las alteraciones del ciclo menstrual representan uno de los principales motivos de consulta en ginecología (37%). La pérdida de la regularidad menstrual es indicación para una revisión en forma meticulosa de los sistemas que pudieran estar involucrados. El ciclo menstrual debe verse como un signo vital.

La pérdida de la regularidad menstrual puede ser el primer síntoma objetivo que nos indique la aparición de una enfermedad importante o una enfermedad sistémica. Ver el ciclo menstrual como un signo vital puede conducir a un diagnóstico más temprano de, y la intervención de, varios trastornos potencialmente mortales. El clínico no necesita esperar a que necesariamente se presente una duración arbitrariamente definida de amenorrea antes de tomar medidas de intervención diagnóstica terapéutica.

Por otro lado, la amenorrea como síntoma principal, es motivo de preocupación por asociarse a pérdida de feminidad o de fertilidad. La duración de la amenorrea secundaria es muy variable y puede ser permanente.

A diferencia de la amenorrea primaria que toma esencialmente en consideración el estado de desarrollo sexual (pubertad); la amenorrea secundaria toma en cuenta el momento de su aparición, edad y la existencia de patología asociada. Es por esta razón que toda amenorrea secundaria debe seguir un algoritmo secuencial de estudio que permita establecer diagnósticos etiopatogénicos en forma racional y solicitar los exámenes analíticos más adecuados para confirmar o descartar la etiología y mecanismos involucrados (Figura 2)

Evaluación y Diagnóstico de Amenorrea Secundaria

Es útil considerar todas las posibles causas de la amenorrea. Estos incluyen defectos anatómicos en el tracto de salida; disfunción primaria del ovario; alteración de la función hipotalámica o hipofisaria; enfermedades sistémicas que afecten el eje hipotálamo-hipofísario-gonadal y de otras patologías de glándulas endocrinas. Una historia clínica detallada, un examen físico minucioso y análisis de laboratorio identificarán la mayoría de las causas (Figura 2).

En todos los casos, primero se debe excluir el embarazo. La evaluación inicial de la amenorrea todos los pasos a realizar son similares.

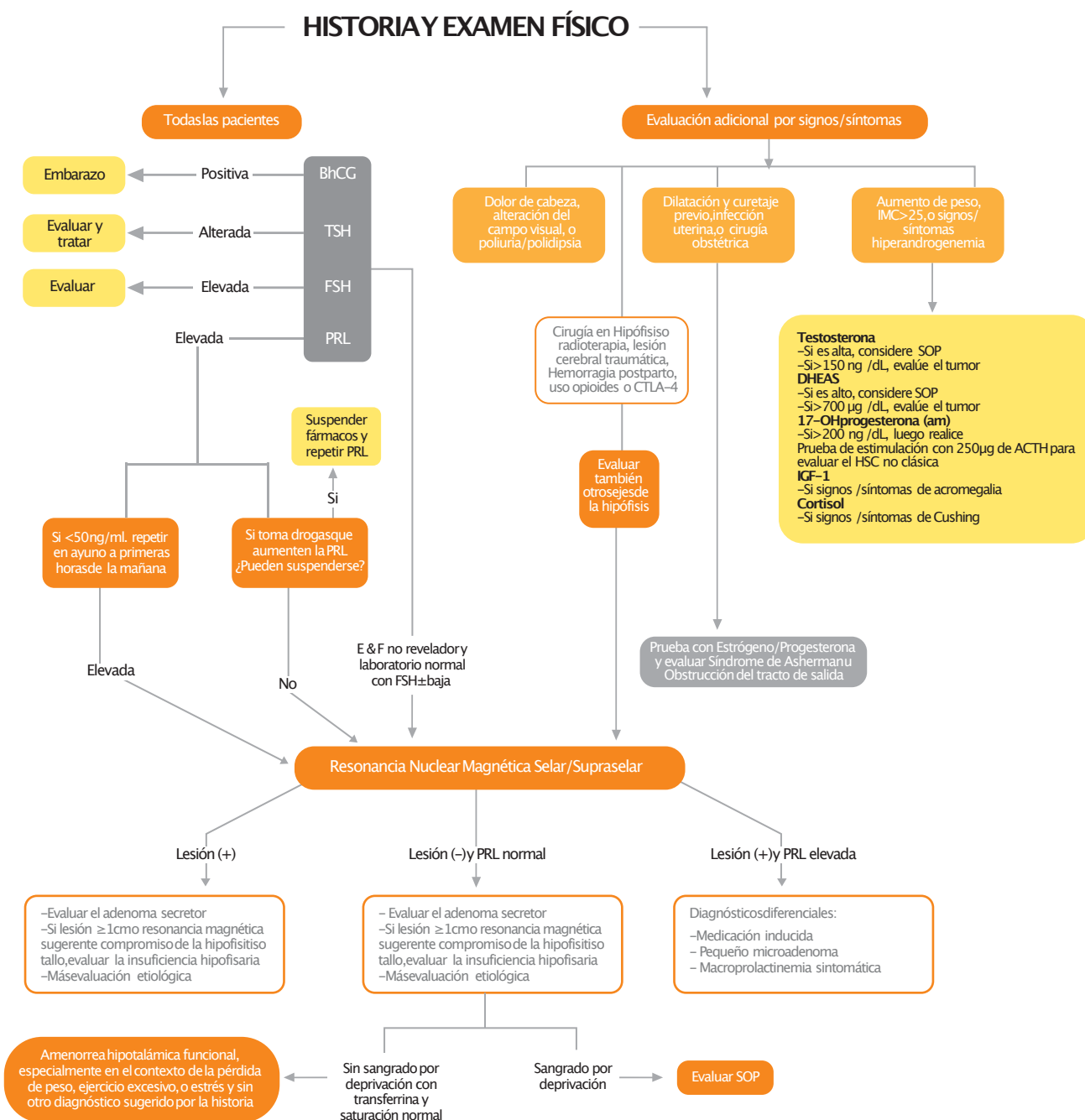


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico de evaluación de amenorrea secundaria, incluidas las causas no neuroendocrinas.

Se debe preguntar a los pacientes sobre sus hábitos de alimentación y ejercicio, cambios de peso, características de sus menstruaciones anteriores, uso de medicamentos, enfermedades crónicas, presencia de galactorrea y síntomas asociados a exceso de andrógenos, alteraciones de la función tiroidea o síntomas vasomotores.

Debe evaluarse su historial sexual y reproductiva que ayuden a corroborar los hallazgos, pero no reemplazan una prueba de embarazo.

Los antecedentes familiares deben incluir la edad de la menarquía y la presencia de alguna enfermedad crónica.

Examen físico general

Un examen físico general puede identificar las características de muchos de los trastornos que subyacen a la amenorrea. Además, puede descubrir hallazgos inesperados que están indirectamente relacionados con la pérdida de la regularidad menstrual (ejemplo, hepatoesplenomegalia, que puede conducir a la detección de una enfermedad sistémica crónica).

El examen físico debe comenzar con una evaluación general del desarrollo sexual (Tanner), el estado nutricional y la salud general. Mida la altura y el peso y busque evidencia de enfermedad crónica, caquexia u obesidad. Se debe realizar la palpación de la tiroides.

En la anorexia nerviosa, se pueden observar hipotermia, bradicardia, hipotensión y reducción de la grasa subcutánea. Otros hallazgos incluyen piel amarilla (carotenemia) y un índice de masa corporal (IMC) menor a 18 kg/m². En casos de vómitos frecuentes, busque una posible erosión dental, disminución del reflejo nauseoso, traumatismo en el paladar, hemorragia subconjuntival y callos o hematomas metacarpofalángicos.

Examine la piel en busca de evidencia de exceso de andrógenos, como hirsutismo, pérdida de cabello y acné. La acantosis nigricans puede estar presente en asociación con un exceso de andrógenos relacionado con la resistencia a la insulina (por ejemplo; Diabetes, síndrome de ovario poliquístico). Un IMC de más de 30 kg/m² es también frecuente de observar.

Los hallazgos del examen cutáneo también pueden dar pistas sobre otros trastornos endocrinos.

El vitiligo o el aumento de la pigmentación de los pliegues palmares pueden anunciar una insuficiencia suprarrenal primaria. La piel delgada y parecida a un pergamino, las estrías de color violáceo anchas y la evidencia de hematomas fáciles pueden ser signos del síndrome de Cushing. La piel húmeda y caliente que irradia calor excesivo puede ser un signo de hipertiroidismo.

Los tumores hipofisarios grandes pueden causar alteraciones del campo visual al incidir en el tracto óptico y que en algunos casos, pueden detectarse mediante simples pruebas de confrontación.

Examine la presencia de vello axilar y púbico. Estos son un marcador de la secreción de andrógenos suprarrenales y ováricos. En casos de panhipopituitarismo, las fuentes de andrógenos son bajas y el vello púbico y axilar es escaso.

Además, algunas mujeres desarrollan la combinación de insuficiencia ovárica prematura autoinmune e insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune. Estas mujeres también son marcadamente andrógeno deficiente y tienen escaso vello axilar y púbico.

Examen de mama

Evaluar el estado del desarrollo mamario. Detectar galactorrea.

Examen pélvico

Si el útero está agrandado, se debe excluir el embarazo. Los hallazgos del examen pélvico pueden proporcionar evidencia física que indique la adecuación de la producción de estrógenos. La mucosa vaginal fina y pálida con ausencia de ruga es evidencia de deficiencia de estrógenos.

La presencia de moco cervical filante es una buena evidencia del efecto de estrógeno. Sin embargo, la evidencia del efecto de estrógeno detectado en los hallazgos del examen físico puede ser engañosa en algunos casos porque los estrógenos se producen como resultado de niveles de hormona folículo estimulante (FSH) más altos de lo normal (insuficiencia compensada de ovario). Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura bien establecida a menudo tienen una función intermitente del folículo ovárico que produce suficiente estrógeno con ausencia de efectos vaginales y cervicales.

La medición del clítoris es un método efectivo para determinar el grado de efecto androgénico. El índice del clítoris es el producto de los diámetros sagital y transversal del glande del clítoris en el diámetro antero posterior y transversal. Un índice del clítoris mayor a 35 mm² es evidencia de un aumento en el efecto andrógeno. Un índice de clítoris mayor a 100 mm² es evidencia de virilización.

El aumento del tamaño de los ovarios se puede encontrar en el examen pélvico en casos de ooforitis autoinmune, deficiencia de 17-hidroxilasao deficiencia de 17,20-desmolasa.

En estos trastornos, la retroalimentación negativa inadecuada proporcionada por el ovario permite la estimulación excesiva de gonadotropinas, lo que puede causar agrandamiento ovárico con múltiples quistes foliculares.

En algunos casos, estos trastornos se manifiestan con un inicio agudo de dolor relacionado con la torsión ovárica. El aumento de volumen puede observarse también en la mujer SOP.

Pruebas de laboratorio básicas:

Además de la medición de BhCG en suero para descartar el embarazo, las pruebas mínimas de laboratorio deben incluir mediciones de prolactina sérica, FSH y TSH para detectar hiperprolactinemia, insuficiencia ovárica y enfermedad tiroidea. Si hay evidencia clínica de hiperandrogenismo, se debe medir la testosterona total sérica. En pacientes con evidencia de hiperandrogenismo, algunos médicos también miden 17-hidroxiprogesterona en la visita inicial para descartar la deficiencia de 21-hidroxilasano clásica, y sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S) para buscar una fuente suprarrenal de andrógenos.

Pruebas de seguimiento:

La evaluación adicional depende de los resultados de la evaluación inicial.

Evaluación del estado de los estrógenos: generalmente se realiza una evaluación del estado de los estrógenos, en algunos casos para ayudar a

interpretar los valores de FSH y en otros para ayudar a guiar la terapia.

El estado de los estrógenos se puede evaluar con una prueba de de progesterona, medición del grosor endometrial en el ultrasonido o un estradiol sérico. No hay datos para sugerir el mejor enfoque. Sin embargo, en mujeres con insuficiencia ovárica temprana o amenorrea hipotalámica (durante la recuperación), las concentraciones séricas de estradiol pueden ser variables y pueden no reflejar la exposición al estradiol durante semanas.

Hiperprolactinemia:

La secreción de prolactina puede aumentar transitoriamente por estrés o por comer. Como resultado, recomendamos que la prolactina sérica se mida al menos dos veces antes de ordenar la RM pituitaria, particularmente en aquellas mujeres con elevaciones pequeñas (<50ng /ml [$<50\text{mcg} / \text{L}$]). Todas estas mujeres deben someterse a exámenes de detección de la enfermedad de la tiroides porque el hipotiroidismo puede causar hiperprolactinemia.

FSH elevada:

Una FSH plasmática elevada, indica insuficiencia ovárica primaria (insuficiencia ovárica prematura). Sin embargo, se debe tener en cuenta que el desarrollo intermitente del folículo se produce en la insuficiencia ovárica, lo que resulta en la normalización transitoria de las concentraciones séricas de FSH.

Luego se debe considerar un cariotipo para buscar el síndrome de Turner (incluido el mozaismo). El cariotipo puede demostrar la eliminación completa o parcial del cromosoma X y proporciona un diagnóstico preciso para muchas mujeres. Más importante aún, un cariotipo ayudará a descartar la presencia de cualquier material del cromosoma Y, que, hace obligatoria la gonadectomía. También se recomiendan anticuerpos antisu-
prarrenales y una prueba de premutación X frágil.

FSH normal o baja:

Una FSH baja o normal es inapropiadamente baja en presencia de una concentración baja de estradiol sérico e indica hipogonadismo secundario (hipogonadotrópico). Es uno de los resultados más comunes de las pruebas de laboratorio en mujeres con amenorrea. Las mujeres con amenorrea hipotalámica tienen valores de FSH en suero normales o bajos, con FSH típicamente más alta que LH (si se mide LH).

La resonancia magnética de la región de sellar está indicada en todas las mujeres sin una explicación clara del hipogonadismo hipogonadotrópico y en la mayoría de las mujeres que tienen hallazgos de laboratorio normales y síntomas como defectos en el campo visual, dolores de cabeza u otros signos de disfunción hipotalámico-hipofisaria. Por el contrario, no se requieren más pruebas si la aparición de amenorrea ocurrió recientemente o se explica fácilmente y no hay síntomas que sugieran otra enfermedad.

Se pueden realizar otras pruebas específicas, dependiendo de la historia clínica. Como ejemplos, la saturación elevada de la transferrina en plasma puede indicar hemocromatosis, valores altos de enzima convertidora de la angiotensina en sarcoidosis y valores altos de glicemia o hemoglobina A1c en diabetes mellitus.

Exámenes de laboratorio normal con historia de instrumentación uterina:

Se debe realizar una evaluación del síndrome de Asherman (adherencias intrauterinas). Muchos médicos comienzan con una prueba de progesterona (acetato de medroxiprogesterona 10 mg durante 10 días). Si ocurre una hemorragia por privación, se ha descartado un trastorno del tracto de salida.

Si no se produce sangrado, se pueden administrar estrógeno y progestina. El endometrio puede estimularse usando estrógenos conjugados orales 0,625 mg / día o su equivalente (estradiol oral 1 mg / día, estradiol transdérmico 0,05 mg) durante 35 días. Luego se agrega una progestina de los días 26 a 35 (típicamente medroxiprogesterona 10 mg / día). La falla al sangrar al cesar esta terapia sugiere fuertemente la cicatrización del endometrio. En esta situación, como ya se señaló más arriba el estudio de imagen (histerosalpingografía / histerosonografía) o visualización directa de la cavidad endometrial con un histeroscopia puede confirmar el diagnóstico de adherencias intrauterinas.

Concentraciones elevadas de andrógenos:

Dependiendo del cuadro clínico, un valor alto de andrógenos en suero puede ser consistente con el diagnóstico de SOP o puede sugerir un tumor productor de andrógenos del ovario o la glándula suprarrenal. Los tumores generalmente se asocian con el inicio rápido de síntomas de virilización y, en algunos casos, con exceso de glucocorticoides. La mayoría de los médicos inician la evaluación de un tumor si la concentración sérica de testosterona es mayor de 150 a 200 ng / ml (5,2 a 6,9 nmol / L) o la de DHEA-S es mayor a 700 mcg / dL (18,9 $\mu\text{mol} / \text{L}$).

El tratamiento de las mujeres con amenorrea secundaria debe dirigirse a corregir la patología subyacente, si es posible; ayudar a la mujer a alcanzar la fertilidad, si así lo desea; y tratamiento médico para prevenir complicaciones del proceso de la enfermedad (p. ej., reemplazo de estrógenos para prevenir la osteoporosis). Aquí se presenta un breve resumen de las opciones de tratamiento:

Amenorrea hipotalámica

Cambios en el estilo de vida: para muchas mujeres atléticas, simplemente explicar la necesidad de una ingesta calórica adecuada para igualar el gasto de energía da como resultado un mayor aporte calórico o una reducción del ejercicio, seguido de la reanudación de la menstruación. Las mujeres no atléticas con bajo peso o que parecen tener deficiencias nutricionales deben recibir asesoría nutricional y pueden ser referidas a un equipo multidisciplinario que se especializa en la evaluación y el tratamiento de personas con trastornos alimentarios.

Terapia cognitivo conductual: la terapia cognitivo conductual puede ser efectiva para restaurar los ciclos ovulatorios en algunas mujeres.

Administración de leptina: como se describió anteriormente, las mujeres con amenorrea hipotalámica (HA) tienen una deficiencia relativa de leptina.

El uso subcutáneo de leptina mejoraría las anomalías asociadas a HA de los ejes reproductivo, tiroideo y de la hormona del crecimiento, así como los marcadores de formación de hueso. No se observaron cambios en la densidad mineral ósea, pero la duración de uso en algunos estudios es demasiado corta para ver los cambios. Las menstruaciones aparecen en el 70% de las mujeres tratadas. Los ciclos ovulatorios ocurrirían en el 60 a 70% de las mujeres que menstrúan.

Los efectos adversos incluyeron reacciones en el sitio de inyección y anticuerpos antileptina que no neutralizaban y no interferían con la eficacia. La pérdida de peso se produjo inicialmente en algunos pacientes que recibieron leptina, pero se estabilizó cuando disminuyeron las dosis. Sin embargo, tanto la masa total de grasa corporal como el porcentaje de grasa corporal disminuirían. La pérdida de peso como la pérdida de grasa corporal serían efectos secundarios inaceptables en mujeres con AH, que ya tienen déficits nutricionales y de energía. La terapia con leptina es experimental; se requieren datos adicionales para determinar mejor sus efectos sobre el eje reproductivo, el hueso y otros sistemas endocrinos, así como para establecer su seguridad.

Manejo de la baja densidad ósea: El efecto de la terapia de estrógenos en los huesos y el enfoque para las mujeres con amenorrea asociada al ejercicio se debe evaluar caso a caso en forma integral y multidisciplinaria.

Hiperprolactinemia:

El tratamiento de las mujeres con amenorrea por hiperprolactinemia depende de la causa de la hiperprolactinemia y los objetivos del paciente.

Insuficiencia ovárica primaria (Falla ovárica prematura):

Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria deben recibir terapia con estrógenos para prevenir la pérdida ósea. Esto puede ser un anticonceptivo oral (si el paciente tiene una función ovárica intermitente y no desea quedar embarazada) o dosis de reposición de estrógeno y progestina.

Síndrome de ovario poliquístico:

El tratamiento del hiperandrogenismo se dirige a lograr el objetivo de la mujer (por ejemplo, alivio del hirsutismo, reanudación de la menstruación y fertilidad) y prevenir las consecuencias a largo plazo del SOP (Ej., Hiperplasia endometrial, obesidad y defectos metabólicos). Para las mujeres con SOP, el tipo de terapia depende de si se desea fertilidad. Incluye un estilo de vida saludable y nutricional adecuado, generalmente multidisciplinario.

Adherencias intrauterinas:

La terapia del síndrome de Asherman consiste en la lisis histeroscópica de ellas seguida de la administración de estrógenos a largo plazo para estimular el recrecimiento del tejido endometrial.

Pruebas de seguimiento:

La evaluación adicional depende de los resultados de la evaluación inicial.

Evaluación del estado de los estrógenos: generalmente se realiza una evaluación del estado de los estrógenos, en algunos casos para ayudar a interpretar los valores de FSH y en otros para ayudar a guiar la terapia.

El estado de los estrógenos se puede evaluar con una prueba de progesterona, medición del grosor endometrial en el ultrasonido o un estradiol sérico. No hay datos para sugerir el mejor enfoque. Sin embargo, en mujeres con insuficiencia ovárica temprana o amenorrea hipotalámica (durante la recuperación), las concentraciones séricas de estradiol pueden ser variables y pueden no reflejar la exposición al estradiol durante semanas.

Hiperprolactinemia:

La secreción de prolactina puede aumentar transitoriamente por estrés o por comer. Como resultado, recomendamos que la prolactina sérica se mida al menos dos veces antes de ordenar la RM pituitaria, particularmente en aquellas mujeres con elevaciones pequeñas (<50ng/ml [$<50\text{mcg/L}$]). Todas estas mujeres deben someterse a exámenes de detección de la enfermedad de la tiroides porque el hipotiroidismo puede causar hiperprolactinemia.

FSH elevada:

Una FSH plasmática elevada, indica insuficiencia ovárica primaria (insuficiencia ovárica prematura). Sin embargo, se debe tener en cuenta que el desarrollo intermitente del folículo se produce en la insuficiencia ovárica, lo que resulta en la normalización transitoria de las concentraciones séricas de FSH.

Luego se debe considerar un cariotipo para buscar el síndrome de Turner (incluido el mozaismo). El cariotipo puede demostrar la eliminación completa o parcial del cromosoma X y proporciona un diagnóstico preciso para muchas mujeres. Más importante aún, un cariotipo ayudará a descartar la presencia de cualquier material del cromosoma Y, que, hace obligatoria la gonadectomía. También se recomiendan anticuerpos antisu-
prarrenales y una prueba de premutación X frágil.

FSH normal o baja:

Una FSH baja o normal es inapropiadamente baja en presencia de una concentración baja de estradiol sérico e indica hipogonadismo secundario (hipogonadotrópico). Es uno de los resultados más comunes de las pruebas de laboratorio en mujeres con amenorrea. Las mujeres con amenorrea hipotalámica tienen valores de FSH en suero normales o bajos, con FSH típicamente más alta que LH (si se mide LH).

La resonancia magnética de la región de sellar está indicada en todas las mujeres sin una explicación clara del hipogonadismo hipogonadotrópico y en la mayoría de las mujeres que tienen hallazgos de laboratorio normales y síntomas como defectos en el campo visual, dolores de cabeza u otros signos de disfunción hipotalámico-hipofisaria. Por el contrario, no se requieren más pruebas si la aparición de amenorrea ocurrió recientemente o se explica fácilmente y no hay síntomas que sugieran otra enfermedad.

Se pueden realizar otras pruebas específicas, dependiendo de la historia clínica. Como ejemplos, la saturación elevada de la transferrina en plasma puede indicar hemocromatosis, valores altos de enzima convertidora de la angiotensina en sarcoidosis y valores altos de glicemia o hemoglobina A1c en diabetes mellitus.

Exámenes de laboratorio normal con historia de instrumentación uterina:

Se debe realizar una evaluación del síndrome de Asherman (adherencias intrauterinas). Muchos médicos comienzan con una prueba de progesterona (acetato de medroxiprogesterona 10 mg durante 10 días). Si ocurre una hemorragia por privación, se ha descartado un trastorno del tracto de salida.

Si no se produce sangrado, se pueden administrar estrógeno y progestina. El endometrio puede estimularse usando estrógenos conjugados orales 0,625 mg/día o su equivalente (estradiol oral 1 mg/día, estradiol transdérmico 0,05 mg) durante 35 días. Luego se agrega una progestina de los días 26 a 35 (típicamente medroxiprogesterona 10 mg/día). La falla al sangrar al cesar esta terapia sugiere fuertemente la cicatrización del endometrio. En esta situación, como ya se señaló más arriba el estudio de imagen (histerosalpingografía /histerosonografía) o visualización directa de la cavidad endometrial con un histeroscopia puede confirmar el diagnóstico de adherencias intrauterinas.

Concentraciones elevadas de andrógenos:

Dependiendo del cuadro clínico, un valor alto de andrógenos en suero puede ser consistente con el diagnóstico de SOP o puede sugerir un tumor secretor de andrógenos del ovario o la glándula suprarrenal. Los tumores generalmente se asocian con el inicio rápido de síntomas de virilización y, en algunos casos, con exceso de glucocorticoides. La mayoría de los médicos inician la evaluación de un tumor si la concentración sérica de testosterona es mayor de 150 a 200 ng/ml (5,2 a 6,9 nmol/L) o la de DHEA-S es mayor a 700 mcg/dL (18,9 μmol/L).

La amenorrea secundaria se caracteriza por la ausencia de menstruación durante más de tres ciclos o seis meses en mujeres que previamente tuvieron menstruación. Un enfoque paso a paso de la historia, el examen físico y las pruebas de laboratorio por lo general da como resultado un diagnóstico específico.

- El embarazo es una causa frecuente de amenorrea secundaria y debe excluirse en función de una prueba de embarazo sensible (BhCG).
- Una causa hipotalámica común de amenorrea secundaria es la amenorrea hipotalámica funcional. Esta condición puede estar asociada con ejercicio excesivo, trastornos de la alimentación, enfermedades sistémicas o estrés psicológico.
- La causa hipofisaria más común de amenorrea secundaria es la hiperprolactinemia, que puede ser causada por un tumor hipofisario, medicamentos o hipotiroidismo.
- El síndrome de ovario poliquístico y la insuficiencia ovárica prematura son causas frecuentes de amenorrea secundaria de origen ovárico.
- La enfermedad uterina más común que causa amenorrea secundaria es la cicatrización del endometrio (síndrome de Asherman), que puede ocurrir después de procedimientos quirúrgicos uterinos, como un legrado.
- El tratamiento depende de la causa de la amenorrea y los objetivos del paciente (Ej., Fertilidad, problemas estéticos, etc.). Discusiones detalladas de las opciones de tratamiento para cada trastorno deben estudiarse en respectivos capítulos y de manera separada.
- En la evaluación de la amenorrea, el sangrado inducido por privación hormonal tiene mala sensibilidad y especificidad para la función ovárica.
- En pacientes con amenorrea hipotalámica funcional (especialmente con la mujer triada de las atletas), el tratamiento primario es restauración de peso a través de una adecuada restauración nutricional y disminución del ejercicio excesivo.
- En pacientes con amenorrea hipotalámica funcional, el uso de anticonceptivos orales combinados no mejora la densidad ósea y no deberían ser utilizados únicamente para este propósito.
- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico que tienen sobrepeso deben ser evaluados para descartar intolerancia a la glucosa, dislipidemia y, en general riesgo cardiovascular.
- La metformina puede restaurar una menstruación anormal en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

Bibliografía

1. Catherine M. Gordon; Kathryn E. Ackerman; Sarah L. Berga; Jay R. Kaplan; George Mastorakos; Madhusmita Misra; M. Hassan Murad; Nanette F. Santoro; Michelle P. Warren. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413–1439.
2. Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 702: Female Athlete Triad. *Obstet Gynecol*. 2017 Jun. 129(6):e160–e167. [Medline].
3. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2004 Sep. 82(Suppl 1):S33–9. [Medline].
4. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004 Sep. 235(10):987–97. [Medline].
5. Kyriakidis M, Caetano L, Anastasiadou N, Karasu T, Lashen H. Functional hypothalamic amenorrhea: leptin treatment, dietary intervention and counselling as alternative to traditional practice – systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar. 198:131–7. [Medline].
6. Jayasena CN, Nijher GM, Chaudhri OB, Murphy KG, Ranger A, Lim A, et al. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov. 94(11):4315–23. [Medline].
7. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan. 19(1):41–7. [Medline].
8. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug. 98(8):3332–40. [Medline].
9. Gordon CM, Ackerman KE, Berga S, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017. 102:1–27.
10. Frellick M. Endocrine Society Issues Hypothalamic Amenorrhea Guideline. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/877950>. March 30, 2017; Accessed: March 31, 2017.
11. Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology*. 2011; 152:526–535.
12. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41.
13. Burgers JA, Fong SL, Louwers YV, et al. Oligoovulatory and anovulatory cycles in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): what's the difference? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E485.
14. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, Escobar-Morreale HF. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014; 20: 334–52.
15. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:4565–92.
16. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyeratne CN, Witche SF, Norman RJ. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 146–70.
17. Merino PM, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55:590–8.
18. Alpañés M, Luque-Ramírez M, Martínez-García MA, Fernández-Durán E, Álvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2015; 103: 795–801.
19. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: An update. *Int J Womens Health* 2014; 6:235–43.
20. Pastore LM, Johnson J. The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: A review. *Front Genet* 2014; 7:5:195.



Edición N° 5 , Agosto 2019
www.socheg.cl

ISBN 978-956-09285-8-0