

Abordaje de la amenorrea

M.A. Gómez Marcos^a, M.L. Orobón Martínez^b y L. García Ortiz^c

^aMédico de Familia. Centro de Salud Garrido Sur. Salamanca.

^bGinecólogo. Unidad Básica de Orientación Familiar. Alamedilla. Salamanca.

^cMédico de Familia. Centro de Salud Alamedilla. Salamanca.



SUMARIO



CONTINUAR

Abordaje de la amenorrea

M.A. Gómez Marcos^a, M.L. Orobón Martínez^b y L. García Ortiz^c

^aMédico de Familia. Centro de Salud Garrido Sur. Salamanca. ^bGinecólogo. Unidad Básica de Orientación Familiar. Alamedilla. Salamanca.

^cMédico de Familia. Centro de Salud Alamedilla. Salamanca.

amenorrea; amenorrea primaria; amenorrea secundaria; amenorrea secundaria, tratamiento; amenorrea secundaria, diagnóstico

Entendemos por amenorrea la ausencia de menstruación de la mujer. Su etiología es muy diversa, incluyendo anomalías congénitas del aparato genital, patología uterina, ovárica, hipofisaria, hipotalámica y endocrinopatías no ováricas. Para una mejor orientación diagnóstica y terapéutica es conveniente separar la amenorrea primaria (ausencia de menstruación en la edad normal de la pubertad) de la secundaria (cese de la menstruación una vez establecida durante el tiempo equivalente al intervalo de al menos tres ciclos menstruales). La causa más frecuente de amenorrea primaria es la disgenesia gonadal y de la secundaria el embarazo, seguida de las amenorreas funcionales de origen hipotalámico (tabla 1).

El ciclo menstrual es el conjunto de procesos que ocurren en el aparato reproductor femenino y que tienen como objetivo la producción y expulsión del ovario de un óvulo maduro y la preparación adecuada del endometrio para la nidación del cigoto si se ha producido fecundación.

Se repite aproximadamente cada 28 días y se divide en:

– **Fase folicular.** Varios folículos primordiales inician su desarrollo en el ovario. Se produce la selección del folículo. La producción de estrógenos por el folículo aumenta conforme avanza su desarrollo y madurez.

– **Fase ovulatoria.** Salida del óvulo del ovario y transporte al pabellón tubárico.

– **Fase luteínica.** Después de expulsado el ovocito, el folículo se transforma en cuerpo lúteo y secreta cantidades crecientes de progesterona, que induce la transformación secretora endometrial para permitir una eventual nidación.

– **Fase menstrual.** En ausencia de gestación, el cuerpo lúteo pierde su función y la caída hormonal que se produce induce la necrosis endometrial, produciéndose la menstruación.

Esta actividad cíclica conlleva una exquisita regulación hormonal dirigida por el eje SNC-hipófisis-ovario y su com-

TABLA 1. Frecuencia relativa de las diferentes amenorreas

Amenorreas primarias (poco frecuentes)	Amenorreas secundarias (las más frecuentes)
Etiología (por orden de frecuencia decreciente)	Etiología (por orden de frecuencia decreciente)
Disgenesias gonadales (Turner)	Embarazo
Síndrome de Rokitansky	Amenorrea hipotalámica y suprahipotalámica
Feminización testicular	Psicógenas
Retardo pubertario simple	Anomalías ponderales
Hiperplasia suprarrenal congénita	Deportivas
	Hiperprolactinemias
	Distrofia ovárica
	Sinequias traumáticas
	Insuficiencia ovárica periférica precoz

Adaptada de la referencia bibliográfica 7.

presión es fundamental para diagnosticar y tratar los trastornos de la función menstrual (fig. 1).

El SNC actúa mediante la síntesis y la secreción de GnRH (factor liberador de gonadotropinas), un decapeptido hipotalámico sintetizado en las neuronas del núcleo arqueado y transportado hasta la eminencia media. La secreción hipotalámica de GnRH es pulsátil y está condicionada por diversos neurotransmisores. Se sabe que la noradrenalina, la dopamina, la serotonina, las endorfinas y las hormonas esteroideas ováricas influyen en la liberación de GnRH. Desde la eminencia media, donde se vierte el GnRH, pasa por el sistema portohipofisario anterior, donde estimula la síntesis y secreción de las hormonas glucoproteicas, hormona foliculostimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). La secreción de estas gonadotropinas también es pulsátil, y su amplitud y frecuencia varían a lo largo del ciclo.

Las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH actúan en el ovario induciendo la maduración y selección del folículo dominante, la producción estrogénica folicular, la ovulación y la luteinización posterior del folículo. Existe una interrelación entre la producción de gonadotropinas y las hormonas ováricas (estrógenos y progesterona) que mediante mecanis-

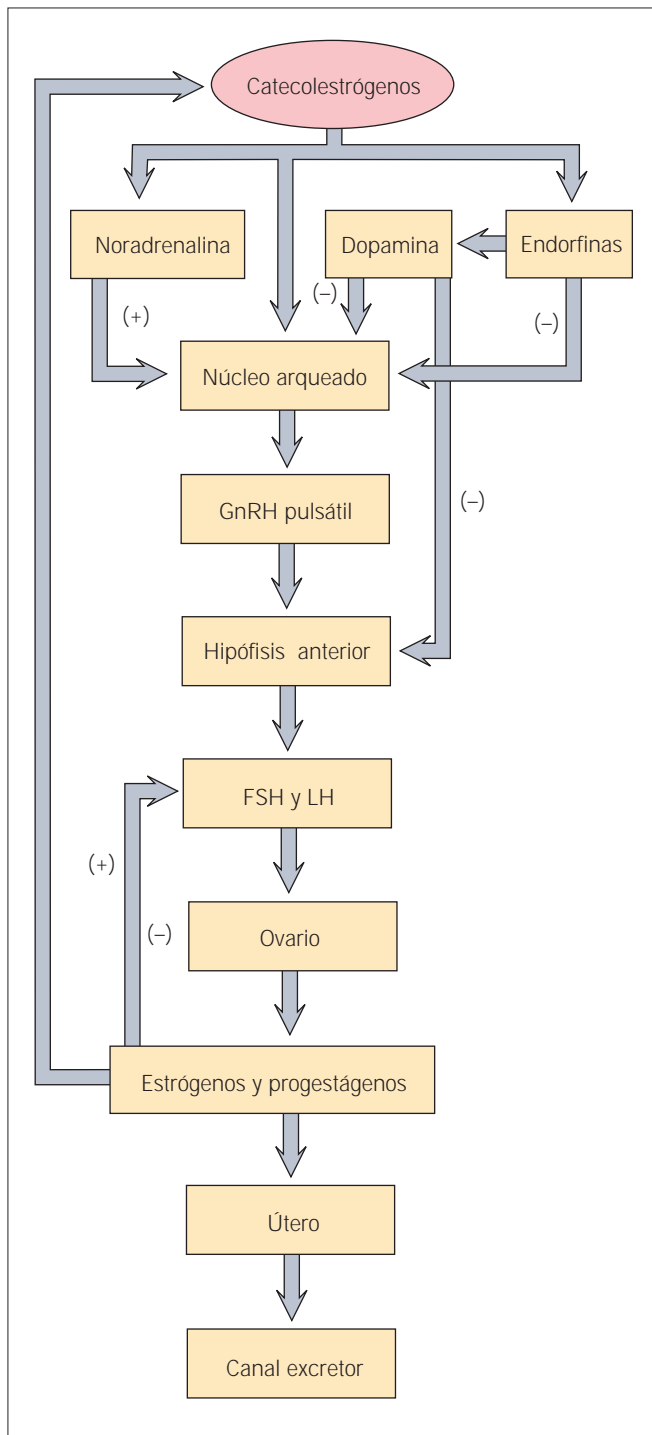


Figura 1. Fisiología del ciclo menstrual.

mos de retrocontrol estimulan o inhiben su liberación hipofisaria. Se acepta actualmente que la ovulación se produce por el pico de LH, que a su vez es inducido por la alta tasa de secreción de estrógenos. Por tanto, es el propio ovario el que regula la ovulación. Una vez que se ha completado el ciclo se produce la menstruación, para lo cual es necesario un aparato reproductor femenino (útero, vagina) que no presente alteración ni obstrucción para la salida del flujo menstrual.

En resumen, para el normal funcionamiento del ciclo menstrual se precisa una integridad anatómica y funcional que incluya:

- La secreción pulsátil de GnRH en hipotálamo.
- La secreción hipofisaria de FSH y LH.
- Ovarios que contengan folículos y sean capaces de secretar estrógenos y progesterona.
- Un correcto funcionamiento de los mecanismos de retrocontrol entre las distintas sustancias.
- Un aparato genital femenino correctamente desarrollado y sin obstrucciones que impidan la menstruación.

Cualquier anomalía en alguna de estas áreas puede provocar una disfunción menstrual, desde una amenorrea a una hemorragia uterina disfuncional¹⁻³.

Definición y tipos de amenorrea

La amenorrea es la ausencia de menstruación en la mujer⁴. Se distinguen los siguientes tipos:

Amenorreas fisiológicas

En el embarazo. Es la causa más frecuente de amenorrea en una mujer en edad fértil, con menstruaciones previamente normales y que tiene relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos.

En la lactancia. Existe una amenorrea de duración variable debido a un aumento de la liberación de prolactina y a una disminución en la producción o liberación de gonadotropinas.

En la menopausia. Debido a una insuficiencia ovárica.

Antes de la pubertad. Antes de la menarquia, hecho que ocurre entre los 10-14 años en la mayoría de las mujeres².

Amenorrea primaria

Es la ausencia de aparición de menstruación en la edad normal de la pubertad.

No existe acuerdo entre los diferentes autores para establecer unos límites de edad; para unos es la ausencia de aparición de la primera menstruación cumplidos los 18 años, otros la consideran si ésta no ha ocurrido a los 16 años. Por otra parte, a la hora de establecer unos criterios para definir qué entendemos por amenorrea primaria, es necesario tener en cuenta el crecimiento y el desarrollo o no de los caracteres sexuales secundarios, sobre todo, el desarrollo mamario².

Desde un punto de vista práctico, en atención primaria consideramos que debe comenzarse el estudio de una ame-

norrea primaria en todas aquellas mujeres que cumplan los siguientes criterios:

– Ausencia de la primera menstruación a los 14 años, asociada a la falta de crecimiento o de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios¹, salvo cuando existan antecedentes familiares de pubertad retrasada, ya que en un 1-5% de mujeres la menarquia tiene lugar después de los 16 años^{2,5}.

– Ausencia de la primera menstruación a los 16 años, con independencia de que presenten un crecimiento y un desarrollo de los caracteres sexuales secundarios normales¹.

Amenorrea secundaria

Consiste en el cese de la menstruación una vez establecida. El criterio más comúnmente aceptado por la mayoría de autores es la ausencia de menstruación durante el tiempo equivalente al intervalo de al menos tres ciclos^{1,6}.

Causas de amenorrea. Clasificación (tabla 2)

A continuación vamos a definir todas las entidades susceptibles de producir amenorrea, ya sea primaria o secundaria, dependiendo de su origen: anomalías congénitas del aparato genital, uterinas, ováricas, hipofisarias, hipotalámicas o endocrinopatías no ováricas. Sin embargo, para realizar el esquema diagnóstico y el enfoque terapéutico hemos preferido separar el estudio de la amenorrea primaria del de la amenorrea secundaria.

Anomalías congénitas del aparato genital

Son causa de amenorrea primaria.

Himen imperforado

Es una malformación poco frecuente, que generalmente se acompaña de genitales externos, internos, desarrollo y caracteres sexuales secundarios normales. La descamación menstrual queda retenida primero en la vagina (hematocolpos) y posteriormente, si no se trata, en el útero (hematometra) y las trompas (hematosalpinge).

Cursa con dolores en hipogastrio de forma periódica coincidiendo con la descamación menstrual (criptomenorrea). En la exploración el himen está tenso, tiene un tono azulado y en el tacto rectal se palpa una masa bien delimitada que corresponde a la vagina rellena de sangre, dato que podemos confirmar ecográficamente^{2,7}.

Anomalías del conducto de Müller

Diafragma vaginal o tabique transversal. Cuando son completos, cursan con clínica semejante al himen imperforado. En la exploración el himen es permeable, pero no podemos

TABLA 2. Causas de amenorrea

I. Amenorreas por anomalías congénitas del aparato genital
Himen imperforado
Diafragma vaginal o tabique transversal
Agenesia vaginal o ausencia congénita de vagina
Agenesia del conducto de Müller o síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser
Síndrome de feminización testicular o insensibilidad a los andrógenos
II. Amenorreas de origen uterino
Síndrome de Asherman
III. Amenorreas de origen ovárico
Disgenesias gonadales
Síndrome de Turner
Disgenesia gonádica XY o síndrome de Swyer
Disgenesias gonadales parciales (mosaicismos)
Fallo ovárico prematuro
Menopausia precoz verdadera
Síndrome de insensibilidad ovárica
Ovaritis autoinmune
Síndrome de resistencia ovárica a las gonadotropinas (síndrome de Savage)
Distrofias ováricas
Síndrome de Stein-Levental u ovario poliquístico
Tumores ováricos productores de andrógenos
Otras lesiones de ovario
IV. Amenorreas de origen hipofisario
Insuficiencias hipofisarias de origen no tumoral
Panhipopituitarismos
Patologías sistémicas
Silla turca vacía
Tumores hipofisarios
Adenomas secretantes
Adenomas de prolactina
Otros tumores hipofisarios secretantes
Hiperprolactinemias funcionales
V. Amenorreas de origen hipotalámico o suprahipotalámico
Patología orgánica local
Patología iatrógena
Anomalías ponderales
Obesidad
Adelgazamiento
Adelgazamiento en una enfermedad general
Anorexia nerviosa
Amenorrea de las deportistas
Amenorrea psicógena
Defectos genéticos
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Distrofia olfativogenital o síndrome de Kallman
VI. Endocrinopatías no ováricas
Anomalías de la función suprarrenal
Hiperplasia adrenal congénita o síndrome adrenogenital
Hiperfunción suprarrenal adquirida (síndrome de Cushing)
Hipofunción suprarrenal (síndrome de Addison)
Anomalías de la función tiroidea
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo

visualizar el cuello del útero con espéculo y en la exploración bimanual encontramos una vagina corta que termina en un fondo de saco, en el cual no palpamos el cuello del

útero. La localización más frecuente es el tercio inferior de la vagina⁷.

Agenesia vaginal o ausencia congénita de vagina. Es una malformación excepcional de forma aislada, y suele acompañarse de otras malformaciones del útero⁷. El cuadro clínico es similar al que presenta el himen imperforado, con acumulación voluminosa de sangre en el útero y con frecuencia también en la cavidad pélvica⁸.

Agenesia del conducto de Müller o síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser. Es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria. Cursa con ausencia o hipoplasia de la cavidad vaginal, útero rudimentario no canalizado o presencia sólo de dos cuernos uterinos, cariotipo femenino normal 46XX, crecimiento, desarrollo y caracteres sexuales femeninos normales, con función ovárica normal^{2,7}.

Se asocia con frecuencia a otras malformaciones congénitas, sobre todo de riñón (33%) y anomalías esqueléticas (15%), habitualmente de la columna vertebral⁵.

Síndrome de feminización testicular o insensibilidad a andrógenos

Es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X materno y representa la tercera causa de amenorrea primaria. Cursa con un conducto vaginal ciego menos profundo de lo normal, labios menores poco desarrollados, ausencia de útero y cariotipo 46XY. Las gónadas son testículos histológicamente bien formados, que suelen estar parcialmente descendidos, apareciendo con frecuencia como hernias inguinales. Producen testosterona a un nivel normal o incluso superior a un varón, pero no responden a los andrógenos por existir una insensibilidad a los mismos por déficit en la formación de receptores celulares para estas hormonas. Después de la pubertad presentan un desarrollo tubular inmaduro, sin espermatogénesis y con elevada tendencia a la malignización. Presentan un fenotipo de mujer con mamas bien desarrolladas pero con tejido glandular escaso, pezones pequeños y areólas de coloración pálida, con ausencia de vello axilar y pubiano, estatura superior al promedio y, a veces, con tendencia eunucoide.

Los casos de feminización testicular incompleta cursan con cierto efecto androgénico pudiendo cursar con hipertrofia de clítoris y desarrollo del vello axilar y pubiano^{1,2,7}.

Amenorreas de origen uterino

Síndrome de Asherman

Son causas de amenorrea secundaria debido a la destrucción del endometrio, cuyo origen puede ser:

– *Traumático.* Legrado muy abrasivo durante un aborto y, sobre todo, en el posparto inmediato. Esto origina adheren-

cias o sinequias entre ambas paredes uterinas, produciendo la obliteración total o parcial de la cavidad uterina, del orificio cervical o del conducto cervical. Representa la etiología más frecuente del síndrome¹.

– Radioterapia.

– *Tuberculosis genital.* Si ésta ocurre antes de la pubertad puede originar amenorrea primaria.

– Esquistosomiasis uterina.

Amenorreas de origen ovárico

Disgenesias gonadales

Representan la causa más frecuente de amenorrea primaria⁵. Se originan por pérdida de folículos ováricos durante la embriogénesis o en los primeros años prepuberales, dando lugar a unos ovarios con estroma y aspecto de bandas fibrosas⁸.

Cursan con ausencia de células germinales en las gónadas, alteraciones cuantitativas en los cromosomas sexuales, genitales externos de aspecto femenino pero infantiles, genitales internos femeninos e hipoplásicos, hipogonadismos hipergonadotróficos y, generalmente, con infertilidad².

Dentro de éstas podemos distinguir:

Síndrome de Turner. Es la causa más frecuente de amenorrea primaria, presentándose en un 0,4 por 1.000 niñas^{7,9}.

Cursa con cariotipo 45X0, talla baja constante desde el nacimiento, velocidad de crecimiento disminuida y maduración ósea normal⁷, tórax en escudo, *pterygium colli*, *cubitus valgus* e infantilismo sexual: útero pequeño y ausencia de gónadas, que están reemplazadas por bandas fibrosas.

Otras malformaciones que pueden asociarse son: renales, cardíacas (coartación aórtica, hipertensión arterial), óseas (alargamiento del cóndilo femoral interno, acortamiento del cuarto metacarpiano)¹.

Una variedad del síndrome de Turner es el síndrome de Rösle, que cursa únicamente con disgenesia gonadal y enanismo².

Síndrome de Swyer o disgenesia gonádica XY. Son mujeres con fenotipo femenino infantil, en las que no tiene lugar la pubertad ni la menarquia. Cursan con ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, presencia de útero y gónadas rudimentarias con tendencia a la transformación tumoral en cualquier edad⁸.

Disgenesias gonadales parciales (mosaicismos). Cursan con anomalías estructurales del cromosoma X, o mosaicismo de estirpes celulares normales asociadas a otras alteradas. En algunos casos originan amenorreas secundarias, presentándose como una menopausia prematura. Las más frecuentes son:

– 46XX/45X0. En el interior de las gónadas existe tejido ovárico funcional que puede producir cierto grado de desa-

rollo femenino y en ocasiones menstruaciones y función reproductora.

– *46XX/46XY*. Son muy raras; siempre que exista un cromosoma Y predispone a la formación tumoral⁸.

Fallo ovárico prematuro

Cuadro clínico caracterizado por amenorrea secundaria, con o sin esterilidad previa, hipoestronismo (niveles de 17β -estradiol < 50 pg/ml) con hipergonadotropinemia en mujeres de menos de 35-40 años. Asociado a un síndrome climatérico completo o parcial o incluso sin éste¹⁰.

Es debido, probablemente, a un trastorno genético con un número reducido de folículos primordiales o un aumento de la velocidad de desaparición o por una base autoinmune. Se presenta en diferentes edades. Dependiendo del número de folículos que persistan, si la pérdida es muy rápida, pueden aparecer amenorrea primaria y falta del desarrollo sexual y, si la pérdida de folículos tiene lugar durante la pubertad o más tarde, el comienzo de la amenorrea secundaria variará¹.

Menopausia precoz verdadera. Consideramos que existe una menopausia precoz verdadera cuando los ovarios no presentan folículos ni primordiales ni en diferentes estadios madurativos¹⁰.

Pueden producirla las siguientes causas:

Destrucción folicular iatrogénica

– Castración quirúrgica.

– *Radioterapia ovárica*. La edad de la paciente y la dosis de irradiación condicionan la posibilidad de reversibilidad de la amenorrea.

– *Quimioterapia*. Sobre todo si es con alquilantes.

– *Virales*. Parotiditis, rubéola o *Coxsackie*².

Disgenesias gonadales parciales. Se han descrito las siguientes alteraciones cromosómicas asociadas a menopausia precoz: cariotipo 45X0, excepcionalmente puede presentarse como menopausia precoz, mosaicos 45X0/46XY, cariotipo 47XXX, delección del cromosoma X y cromosoma X en anillo².

– *Tóxicas*. Galactosemia congénita. Alcoholismo crónico⁷.

– *Familiar*. Existen casos familiares sin alteraciones detectables en el cariotipo.

– *Idiopática*. Con los medios actuales no conocemos la causa.

Síndrome de insensibilidad ovárica. En los ovarios existen folículos primordiales e incluso pueden observarse algunos en diferentes estadios madurativos¹⁰.

– *Ooforitis autoinmune*. Representan en torno al 30-50% de las causas de fallo ovárico prematuro con cariotipo nor-

mal. En estos casos se observan folículos en desarrollo, cuerpos lúteos y atrésicos rodeados de infiltrados linfoides y células plasmáticas. Se detectan autoanticuerpos antiováricos y se asocian con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo: la enfermedad de Graves-Basedow, la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Addison².

– *Síndrome de resistencia ovárica a las gonadotropinas*. (*síndrome de Savage*). Cursa con folículos primordiales en los ovarios, aparentemente normales en número, y ausencia de folículos en desarrollo. Los folículos son insensibles a las gonadotropinas y se cree que es debido a un defecto de los receptores intrafolículo para la FSH o a la existencia de anticuerpos circulantes contra la FSH².

Distrofias ováricas

Son cuadros que generalmente cursan con una amenorrea que sucede a un período más o menos largo de alteraciones del ciclo menstrual (sobre todo oligomenorrea, ciclos largos, síndrome premenstrual y dismenorrea) asociada frecuentemente a un aumento de andrógenos (incluyendo aumento del vello, acné y seborrea)⁷.

Síndrome de Stein-Leventhal u ovario poliúístico. Dentro del mismo podemos distinguir dos tipos:

– *Tipo I*. Muy raro; cursa con amenorrea secundaria de instauración progresiva, después de largos períodos de oligomenorrea. Se asocia con esterilidad primaria, tendencia a la obesidad de tipo androide e hipertriosis más o menos pronunciada. Los ovarios están aumentados de volumen, son duros y regulares.

– *Tipo II*. Mucho más frecuente; es un cuadro menor o incompleto, que suele cursar con oligomenorrea, síndrome premenstrual, disovulación e insuficiencia lútea. La hiperandrogenia clínica está ausente o es más moderada. Es la causa más frecuente de amenorrea por anovulación, y suele existir un aumento de LH siendo el cociente LH/FSH $> 2^{2,7}$.

Tumores de ovario productores de andrógenos. *Androblastoma*. Origina un cuadro de amenorrea y virilización de instauración más rápida, produciendo concentraciones de andrógenos muy elevadas².

Otras lesiones de ovario

Los quistes foliculares y luteínicos son patologías frecuentes que suelen producir alteraciones menstruales y, raramente, amenorrea secundaria generalmente de poca duración².

Amenorreas de origen hipofisario

Insuficiencias hipotálamo-hipofisarias de origen no tumoral

Panhipopituitarismo. Es una insuficiencia hipofisaria global consecuencia habitualmente de una isquemia o infarto,

denominándose síndrome de Sheehan si se produce después de una hemorragia importante tras un parto. También puede ser causado de forma iatrogénica por cirugía o radioterapia. La amenorrea no es más que un síntoma en un contexto de enfermedad de mayor gravedad al existir déficit de todas las hormonas secretadas por la adenohipófisis.

Existe un hipopituitarismo idiopático, en el que no se objetivan ningún defecto anatómico ni causa apreciable del déficit hormonal, que puede ser global o parcial. Las pacientes con déficit idiopático de gonadotrofinas tienen concentraciones bajas de FSH, LH y estrógenos en plasma y falta de desarrollo de signos puberales a los 16 años^{11,12}

Patologías sistémicas. Determinadas patologías sistémicas pueden producir lesiones hipofisarias y ser causa de amenorrea. Las más frecuentes son: la hemocromatosis, la sarcoidosis, la tuberculosis y otras enfermedades granulomatosas.

Silla turca vacía. Es una alteración congénita de la silla turca que queda incompletamente cerrada, de forma que el espacio subaracnoideo penetra en el hueco hipofisario y la hipófisis queda aplanada y separada del hipotálamo (silla vacía primaria).

En cuanto a la prevalencia de este defecto, se ha observado en el 5% de las autopsias siendo el 85% pertenecientes a mujeres, sobre todo obesas y de mediana edad.

La silla turca vacía es un proceso benigno y no suele progresar a insuficiencia hipofisaria.

Speroff et al demostraron que el 4-16% de las mujeres con altas concentraciones de prolactina y con amenorrea-galactorrea tenían una silla turca vacía, lo que probablemente significa que la silla vacía puede producirse por un infarto de un adenoma hipofisario previo, aunque también puede deberse a radioterapia o cirugía (silla vacía secundaria)¹.

Tumores hipofisarios

Los tumores benignos de la hipófisis constituyen la causa más frecuente de amenorrea hipofisaria; los malignos son excepcionales.

Adenomas secretantes. *Adenomas de prolactina.* Son los tumores que con más frecuencia producen amenorrea; se estima que cerca de la tercera parte de las mujeres con amenorrea secundaria tiene un adenoma hipofisario, y si existe también galactorrea, la mitad suele mostrar una silla turca anormal. Se denomina microadenoma si es inferior a 1 cm y macroadenoma si es superior a 1 cm.

Se supone que las concentraciones altas de prolactina inhiben la secreción pulsátil de la GnRH, probablemente por un incremento de los opiáceos endógenos, y esta inhibición conduce a la amenorrea.

Los tumores hipofisarios pueden aparecer en cualquier edad y, por tanto, originar amenorreas primarias y secundarias.

En autopsias se han encontrado glándulas hipofisarias con adenoma entre el 9-27%¹.

Otros tumores hipofisarios secretantes⁷. *Adenomas somatotróficos.* Productores de Gh originando gigantismo y acromegalia.

Adenomas corticotróficos. Productores de ACTH originando enfermedad de Cushing.

Adenomas tireotróficos. Productores de TSH causantes de hipotiroidismo (muy raro).

Adenoma gonadotrófico. Productor de gonadotrofinas (muy raro).

Adenomas no secretantes. *Adenomas cromóforos.* Suelen descubrirse cuando han crecido lo suficiente para originar signos radiológicos, neurológicos o hipopituitarismo.

Hiperprolactinemias funcionales

Puede existir hiperprolactinemia sin evidencia de tumor hipofisario, siendo necesario descartar hiperprolactinemia secundaria a distrofia ovárica e hipotiroidismo⁷.

Amenorreas de origen hipotalámico o suprahipotalámico

Se definen por exclusión como aquellos tipos de amenorrea en los que se aprecia pérdida menstrual después de la estimulación con estrógenos y gestágenos; no existe galactorrea, las concentraciones de prolactina son normales, las gonadotrofinas hipofisarias están descendidas o son normales y la silla turca es igualmente normal. Son el tipo más frecuente de amenorreas hipogonadótropicas^{2,10}.

El mecanismo de producción se interpreta como una pérdida de la secreción pulsátil de GnRH por debajo de los valores normales.

La mayoría son funcionales y en su patogenia están implicados los opiáceos endógenos, la adrenalina, los sistemas adrenérgicos y los esteroides. Las principales causas son:

Patología orgánica local

Enfermedades vasculares. Aneurismas, malformaciones arteriovenosas, sección del tallo hipofisario, etc.

Tumores. Meningiomas, craneofaringiomas, gliomas, etc.

Patología iatrogénica (tabla 3)

Ante una amenorrea hay que estudiar los antecedentes en la toma de fármacos pues algunos como los neurolepticos o los antieméticos modifican la regulación hipotálamo-hipofisaria-prolactínica y gonadotrófica debido a las propiedades antiodopaminérgicas de los fármacos. Éstos inducen una hiper-

TABLA 3. Causas farmacológicas de amenorrea

Agentes bloqueadores de los receptores de dopamina
Antidepresivos tricíclicos
Neurolépticos
Sulpiride
Metoclopramida
Anfetaminas
Agentes que provocan depleción de dopamina
Alfametildopa
Reserpina
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Antagonistas del receptor histamínico H ₂
Cimetidina
Anestésicos
Estrógenos
TRH

prolactinemia, a menudo importante, asociada o no a una galactorrea y a veces a una amenorrea⁷.

Amenorrea iatrógena por ingesta de anticonceptivos. Los anticonceptivos hormonales producen una acción inhibitoria sobre el hipotálamo con la disminución de producción de gonadotropinas y se puede tardar cierto tiempo en recuperar la función normal después de la supresión. Se requiere una valoración inicial para descartar otra posible causa y un estudio en profundidad a partir de los 6 meses de amenorrea.

Anomalías ponderales importantes

Obesidad. La amenorrea en la obesidad se origina habitualmente por anovulación y sólo en algunos casos es una amenorrea hipogonadotrófica, cuando existen factores psíquicos asociados.

Los trastornos menstruales secundarios a la sobrecarga ponderal se acompañan frecuentemente de hirsutismo, que se explica por un aumento de la concentración de testosterona libre circulante⁷.

Adelgazamientos. La pérdida de peso es un factor determinante bien establecido para la amenorrea, y guarda relación con la proporción de grasa corporal en relación al peso total.

La hipótesis del peso crítico sostiene que el comienzo de la regulación de la función menstrual requiere el mantenimiento del peso por encima de un nivel determinado y, por consiguiente, por encima de una cantidad mínima de grasa corporal. Así, mientras que para la aparición de la menarquia se requiere un peso de alrededor de 48 kg, con un contenido adiposo del 17%, parece ser que el porcentaje crítico de tejido adiposo para mantener unos ciclos regulares a partir de los 16 años de edad es del 22% y por tanto una simple pérdida de peso del 10-15% puede producir amenorrea, puesto que lo que se pierde fundamentalmente es grasa¹.

Los regímenes pobres en grasas influyen sobre el metabolismo del estradiol al inducir la formación de catecolestrógenos menos activos que intervienen en la patogenia de la disovulación.

Adelgazamientos en el contexto de enfermedad de base. Estados de desnutrición secundarios a patologías graves (tuberculosis, hepatopatías, cardiopatías, insuficiencia renal, endocrinopatías, etc.) pueden producir amenorrea.

Anorexia nerviosa. Es una patología cada vez más frecuente que afecta sobre todo a mujeres jóvenes, de menos de 25 años, en la que se asocian trastornos graves del comportamiento y amenorrea secundaria¹³. La tríada clásica sigue el siguiente orden: restricción voluntaria de alimentación, pérdida de peso y amenorrea¹⁴.

Los exámenes de laboratorio muestran un hipostrotonismo hipogonadotrófico secundario a una anomalía de la secreción pulsátil del la GnRH. La prueba de progestágeno es negativa y la de estrógeno-progestágeno positiva, lo que demuestra la integridad del endometrio. Se puede encontrar además hipotiroidismo, secundario a la desnutrición por modificación de la masa grasa.

Se ha observado que también existe una reducción de la masa ósea con riesgo de fracturas, la cual no regresa con la recuperación del peso¹⁵.

En ocasiones puede existir una amenorrea primaria en jóvenes intelectualmente brillantes, pero sin el contexto patológico de la anorexia nerviosa.

Amenorrea de las deportistas. En el momento actual la amenorrea producida por ejercicio se observa cada vez con más frecuencia, habitualmente aparece al cabo de 3-6 meses después de que la paciente haya comenzado un programa intenso de ejercicio físico. Parecen existir algunos factores predisponentes como son la nuliparidad, los trastornos menstruales previos y la pérdida de peso asociada. Algunas veces incluso sin pérdida de peso puede producirse amenorrea, pues la grasa se convierte en masa muscular⁷.

Cualquier tipo de actividad física intensa puede producir amenorrea, pero las principales afectadas son las bailarinas y las corredoras; en cambio, las nadadoras lo son menos, lo que parece relacionarse con el estrés térmico (pierden sus calorías en el agua) y con el mayor porcentaje de grasa corporal de éstas^{16,17}.

Las alteraciones menstruales inducidas por los deportes de competición dependen de la intensidad del entrenamiento en las deportistas de alto nivel. Se observa al principio una disovulación con insuficiencia lútea; en una segunda fase, la pulsatilidad de la LH baja con una disminución de la amplitud de los pulsos¹².

Además del deporte intenso, intervienen otros factores para crear estas perturbaciones menstruales: el estrés, los

opiáceos endógenos, el *dopping* con anabolizantes, los comportamientos alimentarios anárquicos y las variaciones de la masa corporal.

También se está encontrando en este tipo de amenorreas una disminución de la masa ósea con el consiguiente riesgo de fracturas y la consiguiente osteoporosis posmenopáusicas¹⁸.

Amenorreas psicógenas

Amenorreas que no se acompañan de signos ginecológicos o somáticos y se encuentran en un contexto de estrés o traumatismo psicológico reciente.

El mecanismo de producción reside en la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), probablemente por aumento de la secreción de opiáceos endógenos. El pronóstico es habitualmente favorable, ya que al desaparecer la agresión psíquica habitualmente se recupera la menstruación².

Defectos genéticos

Los principales defectos genéticos hipotalámicos que causan amenorrea primaria son:

– *Síndrome de Laurence-Moon-Biedl*. Lesión congénita grave localizada en el mesencéfalo que se caracteriza por infantilismo sexual, obesidad, déficit mental, retinitis pigmentaria, polidactilia e hipertricosis.

– *Distrofia olfativogenital o síndrome de Kallman*. Es una atrofia de la corteza olfatoria e infantilismo sexual donde, probablemente, está también afectada la zona hipotalámica productora de GnRH. Se caracteriza por anosmia, amenorrea primaria y falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Las tasas de gonadotrofinas están descendidas.

Endocrinopatías no ováricas

Existen algunas patologías endocrinas congénitas o adquiridas distintas del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios que pueden ser origen de amenorrea. Las principales son:

Alteración de la función suprarrenal

Hiperplasia congénita suprarrenal o síndrome adrenogenital congénito. Es una forma de intersexualidad producida por un déficit metabólico congénito caracterizado en su forma clásica por masculinización, debido a una producción excesiva de andrógenos¹¹.

Existe un espectro amplio de cuadros clínicos que comprende desde mujeres más o menos masculinizadas hasta no masculinizadas, dependiendo del déficit enzimático que presentan. El más frecuente y característico es:

– *Déficit de 21-hidroxilasa*. Puede presentar dos formas clínicas diferentes, con o sin pérdida de sal, dependiendo de si se altera o no la producción de aldosterona. Cursa con hirsutismo, infertilidad, alteraciones menstruales y baja estatura.

– *Otros déficit frecuentes*. 17 α -hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 3 β -ol-desidrogenasa.

Hiperfunción suprarrenal adquirida. Puede ser de origen hipofisario o suprarrenal por hiperplasias o tumores, o ectópico por la producción de ACTH en ciertos tumores, siendo los carcinomas bronquiales los más característicos, pudiendo originar un síndrome de Cushing.

La hipofunción suprarrenal o enfermedad de Addison también puede causar amenorrea.

Alteraciones de la función tiroidea

Tanto los hipotiroidismos como los hipertiroidismos pueden originar trastornos menstruales, como hipermenorreas, oligomenorreas y amenorreas².

Enfoque diagnóstico y actitud terapéutica

Amenorrea primaria

La pubertad comprende un largo período durante el cual tiene lugar la aparición de los caracteres sexuales secundarios fundamentalmente:

- Desarrollo de las mamas o telarquia. (Dependiente de los estrógenos ováricos.)
- Desarrollo de vello axilar y pubiano o adrenarquia. (Dependiente de andrógenos suprarrenales.)

Posteriormente aparece la menarquia². La ausencia de menstruación en la edad puberal o bien un desarrollo puberal ausente o anormal nos lleva a plantear el diagnóstico de amenorrea primaria.

Anamnesis. Antecedentes perinatales e infantiles, tratamientos recibidos (radio-quimioterapia), y antecedentes familiares de pubertad retardada.

Examen clínico general. Valorar el estado general y nutricional, la relación peso-talla y las posibles interrelaciones con otras glándulas (tiroides, suprarrenales).

Examen de caracteres sexuales secundarios: desarrollo mamario, desarrollo y madurez de genitales externos y desarrollo de la pilosidad pubiana y axilar.

Examen ginecológico: valorar los genitales externos e internos, la presencia o ausencia de útero, vagina, ovarios y virilización de genitales.

A veces puede ser necesaria la práctica de una ecografía pelviana, para completar el examen anterior⁷.

A partir de aquí se pueden establecer tres grupos diferentes de amenorrea primaria, que se detallan a continuación.

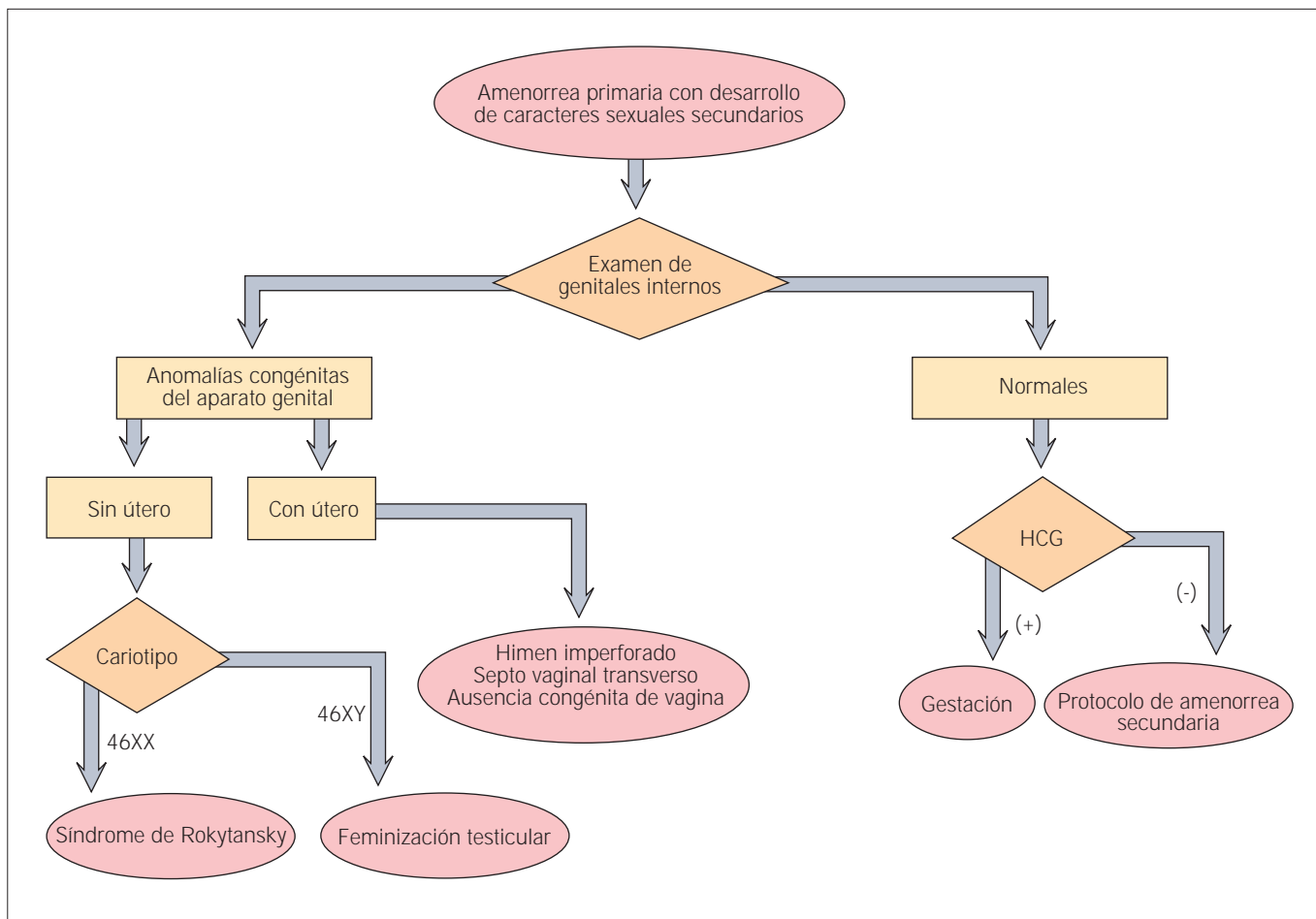


Figura 2. Esquema diagnóstico de amenorrea primaria con desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

Presencia de caracteres sexuales normales (fig. 2)

Lo fundamental de este grupo va a ser verificar la existencia e integridad del aparato genital interno (útero, vagina), puesto que la presencia de desarrollo mamario normal nos indica la existencia y exposición a estrógenos ováricos⁵.

Una inspección cuidadosa de vulva y vagina nos puede revelar los siguientes cuadros: himen imperforado, septo vaginal transverso o ausencia congénita de vagina. El tratamiento de estas anomalías es quirúrgico.

En ausencia de un útero detectable por exploración y, si es posible, por ecografía, debería practicarse un cariotipo para distinguir dos cuadros que cursan con desarrollo mamario, fenotipo femenino y ausencia de útero:

– Agenesia mülleriana o síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser, 46XX. El tratamiento consiste en la creación quirúrgica de una neovagina y es obligatorio descartar malformaciones renales y esqueléticas.

– Feminización testicular o síndrome de insensibilidad androgénica, 46XY. El tratamiento consiste en la gonadectomía profiláctica pospuberal para evitar las frecuentes malignizaciones.

Posteriormente será necesario un tratamiento hormonal sustitutivo (THS)^{2,5}.

En presencia de desarrollo sexual externo e interno normal se procederá, si la edad lo aconseja (valorar el posible caso de retraso puberal constitucional), al estudio según el protocolo de amenorrea secundaria, descartando en primer lugar una gestación, determinando el valor de la hormona gonadotrófica coriónica (HCG).

Ausencia de caracteres sexuales secundarios (fig. 3)

Ante la presencia de infantilismo sexual se procederá al estudio de los genitales internos.

Si existen genitales internos normales se determinarán niveles de FSH-LH:

– Los niveles elevados de gonadotropinas nos indican la existencia de un hipogonadismo hipergonadotrófico, causado casi siempre por una disgenesia gonadal. Se practicará un cariotipo, que será en un 50% de casos 45X0, en un 25% 46XX o 46XY y mosaicos en el restante 25%.

La existencia en el cariotipo de un cromosoma Y indica la necesidad de practicar una gonadectomía para evitar la

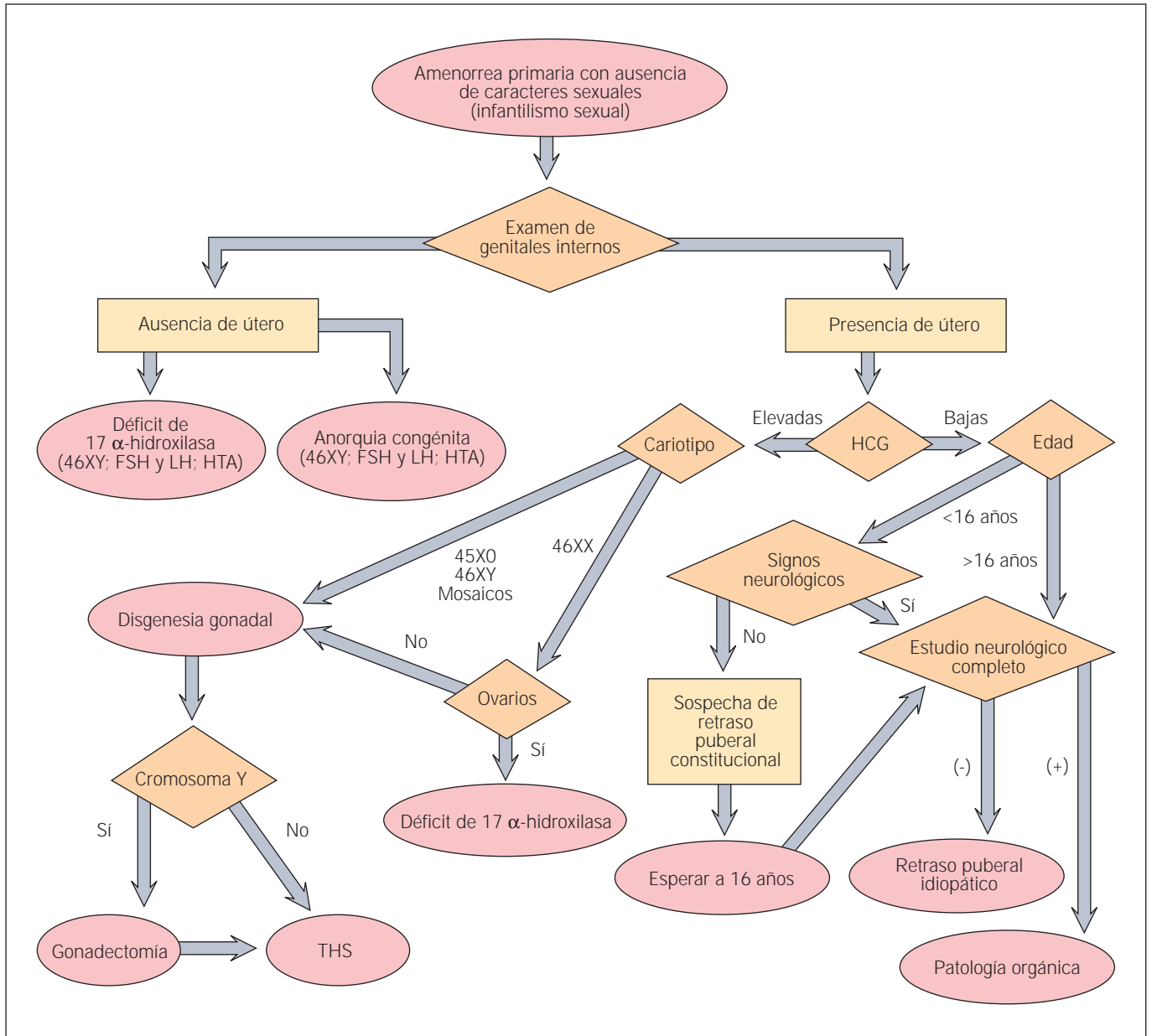


Figura 3. Esquema diagnóstico de amenorrea primaria con ausencia de caracteres sexuales secundarios.

degeneración tumoral y la masculinización en la pubertad^{1,2}.

El tratamiento en estos casos será de reposición hormonal para desarrollar los caracteres sexuales secundarios y corregir el hipogonadismo.

El déficit congénito de 17 α-hidroxilasa es un trastorno hereditario raro, autosómico recesivo que cursa también con gonadotropinas altas e hipertensión. El cariotipo puede ser 46XX o 46XY y son personas con fenotipo femenino infantil, aunque sólo los XX tendrán útero. Debido al déficit enzimático, no existen prácticamente secreciones de estrógenos, andrógenos ni cortisol.

– Ante unos valores bajos de FSH-LH (hipogonadismo-hipogonadotrófico), si es menor de 16 años se valorará si

existen antecedentes familiares de retraso puberal y la existencia o no de signos de alteración neurológica, antes de realizar más estudios^{2,19}.

A partir de los 16 años, o antes si existen alteraciones neurológicas (anosmia, cefaleas, alteraciones visuales), se procederá al estudio completo hipotálamo-hipofisario, para descartar patología orgánica (TAC, RNM, prolactina). El tratamiento dependerá de la etiología, pero en general deberá procederse a un tratamiento estrogénico para inducir desarrollo puberal¹⁹.

Ante la ausencia de genitales internos femeninos, podemos encontrarnos ante un déficit de 17 α-hidroxilasa en una paciente 46XY o ante el extraño caso de una anorquia congénita. La anorquia congénita se engloba dentro del cuadro

de disgenesia gonadal X cuando se producen regresiones testiculares fetales que dan lugar a un desarrollo de genitales externos infantiles ambiguos o femeninos, pero sin desarrollo mülleriano (no hay útero)^{5,19}.

Presencia de caracteres sexuales secundarios anormales de aparición puberal (fig. 4)

La mayoría de las ambigüedades sexuales o pseudohermafroditismos suelen ser diagnosticados en el momento del nacimiento o infancia, por presentar alteraciones externas evidentes. Pero, en algunos casos, se pueden manifestar masculinizaciones al llegar la pubertad en niñas con cariotipos y genitales internos femeninos normales. La causa suele ser un déficit enzimático parcial de revelación tardía, generalmente de 21 hidroxilasa (síndrome adrenogenital).

El diagnóstico se basa en la determinación de 17 hidroxiprogesterona plasmática, que está aumentada. El tratamiento definitivo es con corticoides que frenan, en la suprarrenal, la excesiva producción de andrógenos. Sólo en casos excepcionales, un hiperandrogenismo de aparición puberal asociado a amenorrea primaria, en una paciente 46XX, será debido a un tumor ovárico o suprarrenal. Cuando el cariotipo practicado sea 46XY, se tratará de un pseudohermafroditismo masculino por déficit de 5 α -reductasa o por defectos en la síntesis de andrógenos^{2,7}.

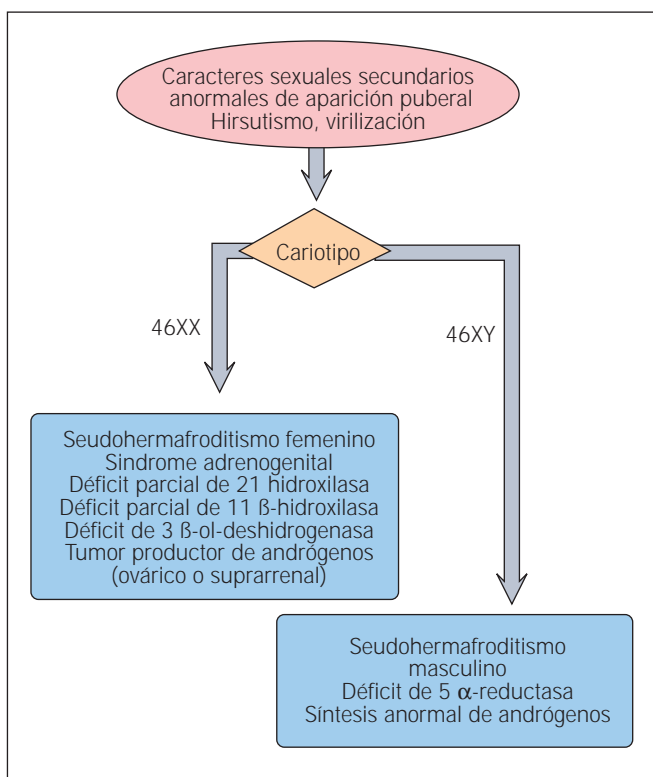


Figura 4. Valoración de caracteres sexuales secundarios anormales de aparición puberal.

Amenorrea secundaria (fig. 5)

Ante una amenorrea secundaria se procederá a:

Descartar embarazo. Causa más frecuente de amenorrea secundaria²⁰.

Historia clínica. Antecedentes obstétricos (partos, abortos, legrados). Antecedentes ginecológicos (alteraciones anteriores del ciclo). Métodos contraceptivos o medicación utilizada. Valorar sintomatología de sofocos, galactorrea, aumento o disminución de peso, estrés intenso. Existencia de otras enfermedades endocrinológicas o sistémicas.

Una buena historia clínica puede orientar decisivamente el estudio diagnóstico de la amenorrea.

Examen clínico general y ginecológico. Valorar la normalidad de genitales externos e internos, la existencia de galactorrea en la exploración mamaria, los signos de hiperandrogenismo y solicitar una analítica básica (hemograma, pruebas de función renal y hepática, ionograma y glucemia). Si se considera preciso, este examen puede completarse con la práctica de una ecografía.

Solicitar determinaciones plasmáticas. Prolactina, TSH (hormona estimuladora de tiroides), FSH y LH⁵.

Según los resultados, las orientaciones diagnósticas serán:

– *Prolactina elevada.* En casi un 30% de mujeres con amenorrea secundaria se puede encontrar una prolactina elevada aun en ausencia de galactorrea; es conveniente descartar la iatrogenia ya que numerosos fármacos tienen propiedades antidopaminérgicas y aumentan la prolactina⁵.

Cuando las concentraciones de prolactina no son muy elevadas puede ser conveniente valorar las de TSH, el cociente LH/FSH, la existencia de estrés, y repetir las determinaciones antes de proceder a estudios radiológicos¹⁹.

Por encima de 100 ng/ml se procederá al estudio hipofisario con TAC o RNM y campimetría. Estas pruebas ayudarán a la clasificación de la hiperprolactinemia en tumoral o funcional.

Los adenomas hipofisarios son una causa relativamente frecuente de amenorrea secundaria. Su tratamiento, según el tamaño, será médico mediante dopaminérgicos (bromocriptina, lisuride) o quirúrgico. También la hiperprolactinemia funcional será tratada con fármacos dopaminérgicos.

– *Una TSH elevada* obliga a completar el estudio tiroideo para descartar un hipotiroidismo como causa de amenorrea.

– *Unas gonadotropinas elevadas* nos indican la existencia de un hipogonadismo hipergonadotropo por posible fallo ovárico. Una amenorrea secundaria en mujeres <35-40 años, con gonadotropinas elevadas e hipoestrinismo (FSH > 40 U/ml y LH > 25 U/ml) en 3-4 determinaciones repetidas (separadas 7-8 días entre sí) y con valores de 17 β -estradiol in-

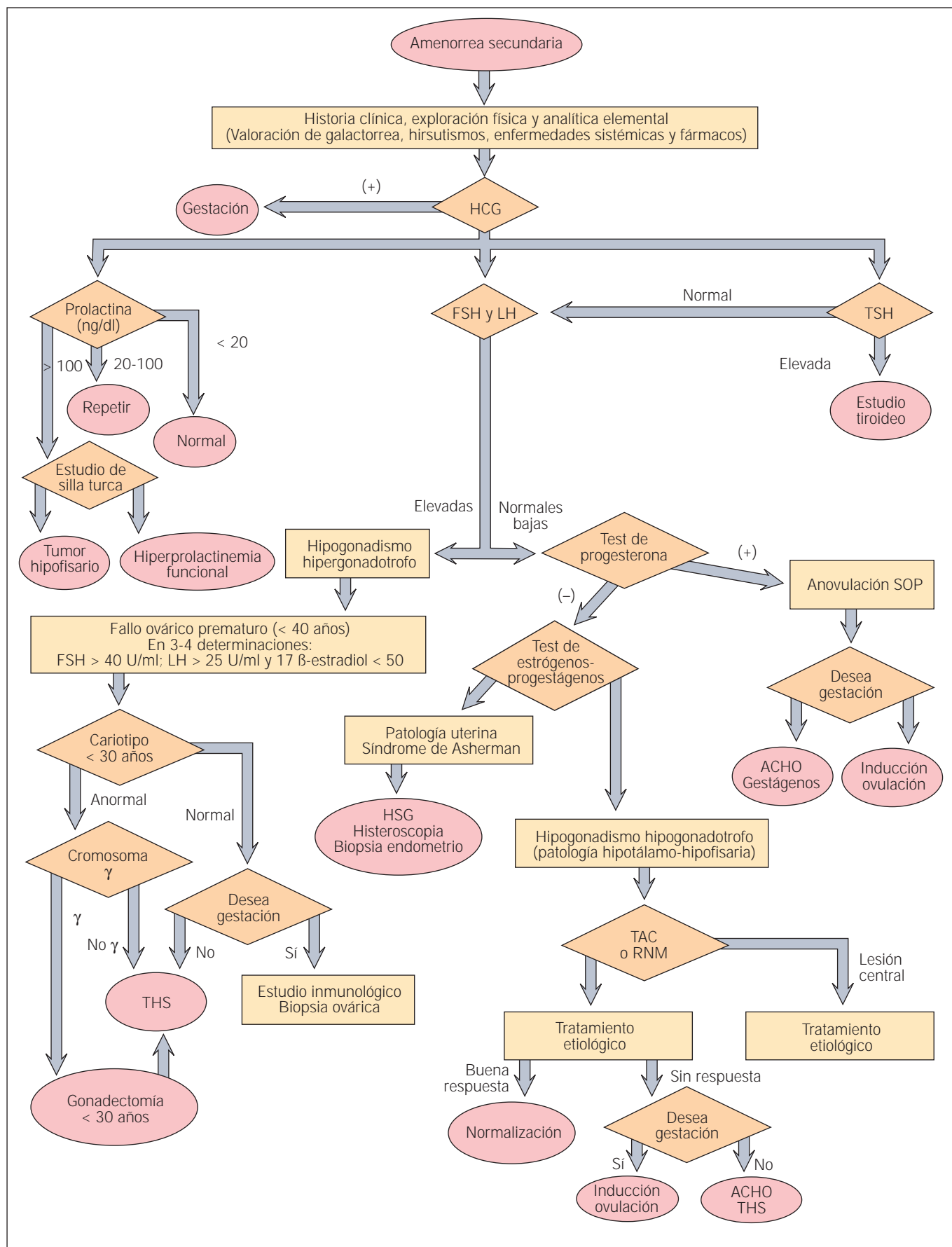


Figura 5. Esquema diagnóstico de amenorrea secundaria.

feriores a 50 pg/m, nos lleva al diagnóstico de fallo ovárico prematuro (FOP). Este fallo puede deberse al agotamiento prematuro de los folículos ováricos (menopausia precoz) o a una posible falta de respuesta a las gonadotropinas (síndrome de insensibilidad ovárica).

La diferencia entre ambos cuadros (presencia o no de folículos primordiales en las gónadas) se establece mediante biopsia ovárica^{5,10}.

En mujeres menores de 30 años es aconsejable practicar un cariotipo para descartar disgenesias gonadales con presencia de cromosoma Y, que obligaría a la práctica de gonadectomía profiláctica^{1,2}.

Desde un punto de vista asistencial, realizar otros estudios inmunológicos y/o biopsia ovárica depende del deseo de fertilidad de la paciente⁵.

En todos los casos el tratamiento del FOP sin deseo de fertilidad es con terapia hormonal sustitutiva. En caso de desear una gestación se procederá a la inducción de la ovulación si se trata de un síndrome de insensibilidad ovárica con dosis elevadas de HMG (gonadotropina menopáusica humana) o si existe causa autoinmune con terapia corticoide¹⁰.

– *Unas gonadotropinas normales o bajas. Prueba de provocación con gestágenos.* Se procederá a la administración de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) durante 5 días, para valorar la impregnación estrogénica endometrial, valorando la hemorragia entre los 2 y 14 días¹.

– *Si se produce hemorragia menstrual,* se confirma el diagnóstico de anovulación. En estos casos el ovario produce estrógenos pero no hay ovulación ni cuerpo lúteo. El cociente LH/FSH puede ser > 2, sugiriendo la existencia de un ovario poliquístico. El estudio de temperatura basal suele ser monofásico, y la progesterona plasmática en la segunda mitad del ciclo está muy baja. La prueba de gestágenos positiva descarta la presencia de patología uterina y nos indica cierto grado de actividad hipotálamo-hipófisis ovárico.

Debido a que el predominio relativo de estrógenos sin contraposición gestagénica predispone a la hiperplasia y cáncer de endometrio, es conveniente proceder al tratamiento:

– Si la paciente anovuladora requiere contracepción pueden prescribirse contraceptivos orales combinados a dosis bajas (ACHO).

– Si no desea contracepción debe prescribirse un gestágeno cíclicamente, AMP 10 mg/día durante 10 días al mes, para evitar la acción continuada del estrógeno sobre el endometrio.

– Si desea embarazo se procederá a la inducción de la ovulación.

– *Si no hay hemorragia menstrual* con los gestágenos, puede suceder que el endometrio esté destruido o que no exista una secreción mínima de estrógenos capaz de hacerlo proliferativo⁵.

– *Test de estrógenos-progesterona.* Deben darse 2,5 mg/día de estrógenos equinos conjugados durante 21 días,

Puntos clave

- Para el funcionamiento del ciclo menstrual es necesaria una integridad en el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico y un desarrollo anatómico normal del aparato reproductor femenino.
- La amenorrea primaria es la falta de menstruación en la pubertad. Aunque no existe consenso, debemos comenzar el estudio si hay ausencia de menstruación a los 16 años o de desarrollo mamario a los 14 años.
- La amenorrea secundaria es el cese de la menstruación una vez establecida, y se define como la ausencia de la misma durante el equivalente a tres ciclos menstruales en mujeres en edad reproductora.
- Las tres causas más frecuentes de amenorrea primaria son: la disgenesia gonadal, la agenesia del conducto de Müller y el síndrome de feminización testicular.
- Las causas más frecuentes de amenorrea secundaria por orden de frecuencia son: el embarazo, la amenorrea de causa hipotalámica-suprahipotalámica y la hiperprolactinemia.
- Al iniciar el estudio de una amenorrea lo primero es realizar una historia clínica detallada y una exploración general y ginecológica.
- El abordaje de una amenorrea primaria se hace valorando el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la existencia o no de genitales internos (útero y vagina).
- El diagnóstico de una amenorrea secundaria se orientará con la valoración de: TSH, prolactina, FSH-LH, estudio de silla turca y las pruebas de provocación con gestágenos y de estrógenos-gestágenos.
- La presencia de un cromosoma Y en el cariotipo de una niña o mujer menor de 30 años estudiada por amenorrea obliga a la práctica de una gonadectomía profiláctica.
- El tratamiento de las amenorreas, si es posible, será el etiológico. En todas aquellas que cursen con hipoestrogenismo se deberá realizar tratamiento hormonal sustitutivo.

añadiendo en los 5-10 últimos días un agente progestágeno (AMP 10 mg).

Puede ocurrir que :

– *No haya hemorragia menstrual.* Nos indica que el endometrio está destruido o lesionado (síndrome de Asherman). La histeroscopia, histerosalpingografía (HSG) y biop-

sia de endometrio pueden ayudar a filiar el diagnóstico. Muchos autores recomiendan repetir el test de estrógenos-progestágenos antes de proceder a estas técnicas. El tratamiento es el específico de las sinequias uterinas^{2,5}.

– *Hemorragia menstrual*. Existe endometrio, pero falta estímulo endógeno de estrógenos. Se trata de una amenorrea hipostrogénica hipogonadotropa y el trastorno residirá en problemas orgánicos o funcionales del sistema hipotálamo-hipofisario.

En todos estos casos se altera el control neural de la secreción de gonadotrofinas y/o prolactina y se instaura la amenorrea. Se debe proceder al estudio de la silla turca para descartar un problema hipotálamo-hipofisario tumoral.

Cuando la amenorrea cursa sin galactorrea, con concentraciones de gonadotrofinas bajas o normales, prolactina normal, test de estrógenos-progestágenos positivo y silla turca normal, se diagnostica de amenorrea hipotalámica que es, por tanto, un diagnóstico de exclusión.

Si existe una lesión central orgánica, ya sea hipotalámica o hipofisaria, el tratamiento será el etiológico. Si, como suele ser lo más frecuente, el diagnóstico es amenorrea hipotalámica funcional por estrés, pérdida de peso, etc., los tratamientos adecuados irán orientados a corregir las causas (psicoterapia, aumento de peso, etc.) para recuperar la secreción de gonadotrofinas y la función ovárica.

Si esto no se consigue, será necesario en estas mujeres hipoestrogénicas suplir la falta de hormonas endógenas ya sea con terapia hormonal sustitutiva o, si desea anticoncepción, con píldoras contraceptivas de baja dosis, ya que el mantenimiento de esta situación tiene, como en la menopausia, consecuencias cardiovasculares y osteoporóticas².

Bibliografía

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologica endocrinology and infertility (4.ª ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
2. González Merlo. Alteraciones del ciclo genital. Clasificación. Amenorreas. En: González Merlo. Ginecología y obstetricia. Barcelona-Madrid: Ed. Salvat, 1993.
3. Cabero A. Regulación del ciclo menstrual. El manual de medicina. Barcelona: Ed. Masson, 1994; 3:023.
4. Vergara Sánchez F, Molina Fernández R, Castilla Alcalá JA. Amenorreas: concepto y clasificación. En: Protocolos asistenciales en ginecología y obstetricia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Madrid: 1993; 65: 139-146.
5. Balasch Cortina J. Amenorrea primaria. Amenorrea secundaria. Obstetricia y ginecología. Barcelona: Serie Salvat Casos Clínicos, 1990; 28-42.
6. Malessa Phillips D, Gearhart J. Aparato reproductor femenino. En: Taylor R, editor. Medicina de familia, principios y prácticas (3.ª ed.). Barcelona: Doyma, 1991; 21: 326-332.
7. Ruf H, Gannerre M, Noizet A. Amenorrhées. Editions Techniques-Encycl Med Chir (París). Gynecologie 156: 17.
8. Riddick DH. Trastornos de la función menstrual. En: Danfort, editor. Tratado de obstetricia y ginecología (6.ª ed.). Interamericana-McGraw-Hill 1994; 36: 787-811.
9. Maugars Y, Lalande S, Berthelot JM, Potiron-Josse M, Charlier C, Prost A. Sports, bones and hormones. Multiple interactions [editorial]. 1995; 24 (Supl 28): 1.284-1.286.
10. Neyro Bilbao JL, Centeno Docampo MM, Schneider J. Fallo ovárico prematuro (FOP). Diagnóstico y tratamiento. En: Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Madrid, 1993; 66:147-150.
11. Vaitukaitis J. Amenorreas. En: Stein J, editor. Medicina interna (2.ª ed.). Barcelona: Salvat, 1988; 287:1.951-1.954.
12. Liz Lestón JL, Graña Barcia M. Amenorrea hipogonadotropa: hipotalámica e hipofisaria. En: Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Madrid, SEGO 1993; 68:155-158.
13. Hartman D. Anorexia nervosa-diagnosis, aetiology, and treatment. Postgrad Med J 1995; 71: 712-716.
14. Protocolos del comportamiento alimentario. Madrid: Ed. Instituto Nacional de la Salud, Secretaría general, 1995.
15. Maugars Y, Prost A. Osteoporosis in anorexia nerviosa [editorial]. Presse Med 1994; 23: 156-158.
16. Bonen A. Exercise-induced menstrual cycle changes. A functional, temporary adaptation to metabolic stress. Sport Med 1994; 17: 373-392.
17. To WW, Wong MW, Chan KM. The effect of dance training on menstrual function in collegiate dancing students. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995; 35: 304-309.
18. Sinning WE, Little KD. Body composition and menstrual function in athletes. Sports Med 1987; 4: 34-35.
19. The American College de Obstetrician and Gynecologist. Endocrinología de la reproducción e infertilidad. En: Prolog 1955; 3: 45-46.
20. Landa Goñi, Ruiz de Adana R. Alteraciones ginecológicas. En: Martín Zurro, Cano Pérez, editorial. Atención primaria, conceptos organización y práctica clínica (3.ª ed.). Barcelona: Doyma, 1994; 48: 882-883.